

Resistens mot tyrosinkinashämmare vid behandling av GIST

Nya behandlingsmöjligheter skymtar



HÅKAN AHLMAN, professor, överläkare, sektionen för endokrin kirurgi
hakan.ahlman@surgery.gu.se
OLA NILSSON, professor, överläkare, Patologi och cytologi

BENGT NILSSON, docent, överläkare, sektionen för endokrin kirurgi; samtliga Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

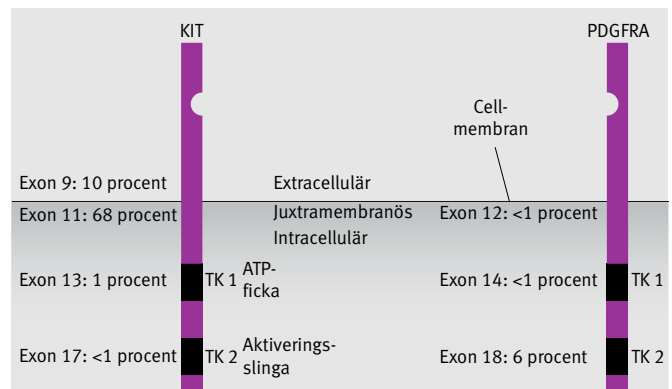
Gastrointestinal stromacellstumör (GIST) är den vanligaste mesenkymala tumören i mag-tarmkanalen. Nya studier har visat en incidens på 15 nya fall per miljon invånare och år i Sverige [1]. GIST är vanligast i magsäck (53 procent) och tunntarm (32 procent) men kan också förekomma i andra delar av mag-tarmkanalen samt i oment och retroperitoneum. Medianåldern för insjuknande är 67 år, och ingen könsskillnad föreligger. Metastasering till levern och inom bukhålan är mycket vanlig, medan spridning till lymfkörtlar och extraabdominella lokaliseringar är sällsynt.

Det har tidigare varit svårt att särskilja malign och benign GIST baserat på primärtumörens utseende, men i dag finns en tillförlitlig riskklassifikation som väger in tumörstorlek och proliferation. Tumörer med lägst risk (<5 cm med färre än 5 mitoser per 50 högförstoringsfält) kan behandlas enbart kirurgiskt, medan högrisktumörer (större och med högre proliferation) har varit mycket svårbehandlade, då GIST är resistent mot gängse kemoterapi.

Tre fjärdedelar av GIST upptäcks kliniskt som palpabel tumör eller blödning, men incidentella fynd vid datortomografi eller endoskopiundersökning är inte ovanliga. Femårsöverlevnaden varierar i olika kliniska material beroende på tumörens riskprofil. Medianöverlevnaden vid högrisktumör, där radikal (RO) kirurgi inte kunnat genomföras, har varit ca 18 månader [2].

KIT och tumöruppkomst

I slutet av 1990-talet visades att GIST hade fenotypiska likheter med Cajals interstitiella celler (ICC), mag-tarmkanalens pacemakerceller: såväl GIST som ICC uttryckte onkogenen KIT, som kodar för en typ III-tyrosinkinase-receptor. Denna receptor består av en extracellulär, en juxtamembranös och en intracellulär kinasdomän (Figur 1). Andra receptorer i denna familj är receptorer för platelet-derived growth fac-



Figur 1. KIT och PDGFRA (platelet-derived growth factor A) består av en extracellulär och en juxtamembranös region samt en intracellulär kinasdomän. TK = tyrosinkinase.

tor (PDGFR A och B), macrophage colony-stimulating factor (CSF1R) och cytokinreceptorn FLT3. Liganden till KIT är stamcells faktorn, som efter bindning leder till dimerisering av receptorn och autofosforylering av tyrosinkinaset, vilket i sin tur aktiverar olika signalvägar i cellen [jfr 2] (Figur 2).

Hirota et al [3] visade 1998 att majoriteten av GIST hade KIT-mutationer av typen »gain-of-function«, dvs vid mutation aktiveras tyrosinkinaset kontinuerligt även i frånvaro av ligand, vilket leder till ökad proliferation och minskad apoptos. Hypotesen att KIT-mutationer är den primära händelsen vid uppkomst av GIST stöddes av fynden att familjer med ärftliga KIT-mutationer utvecklade multipla GIST och att knock in-möss med muterat KIT-protein utvecklade ICC-hyperplasi och stromala tumörer [jfr 2]. Även mutationer i PDGFRA-genen kan leda till tumöruppkomst (Figur 1).

Immunfärgning av KIT-proteinet är en känslig och specifik markör för GIST. Emellertid kan små mängder muterat protein missas med denna undersökning; ett fåtal av tumörerna är

SAMMANFATTAT

GIST, gastrointestinala stromacellstumörer, är de vanligaste mesenkymala tarmtumörerna med ca 15 nya fall per miljon invånare och år. De upptäcks vanligen kliniskt som palpabel tumör eller blödning.

Malign GIST är resistent mot kemoterapi och strålbehandling.

Femårsöverlevnaden efter radikal kirurgi är relaterad till tumörens riskprofil och har i stora serier varit ca 50 procent men betydligt lägre vid enbart tumörreducerande ingrepp.

GIST-vävnad uttrycker tyrosinkinase-receptorn KIT, och mutationer i dess gen aktiverar kinaset, vilket leder till tumöruppkomst.

Hämning av tyrosinkinaset med imatinib har 3-4-dubblat femårsöverlevnaden efter

palliativ kirurgi till drygt 50 procent. Imatinib kan även användas efter kurativt syftande ingrepp för att förebygga recidiv eller i tumörkrympande syfte före operation, vilket ger förutsättningar för bot.

Primär resistens mot imatinib föreligger vid tumörer med vissa mutationer i KIT-gens exon 9 eller vid ett fåtal tumörer utan mutation.

Sekundär resistens mot imatinib kan uppstå under behandling och beror på förvärvade mutationer.

Sunitinib tillhör andra generationens tyrosinkinashämmare, som har bred målprofil och dessutom antiangiogen effekt.

Resistens mot tyrosinkinashämmare är ett växande problem, som kommer att kräva nya behandlingstrategier.

KIT-negativa vid immuncytokemi trots att genanalys (sekvensering) kan påvisa KIT- eller PDGFRA-mutationer. Den nya GIST-markören DOG-1 är sannolikt ännu känsligare vid immundiagnostik [4].

Åtminstone tre onkoga signalvägar som kontrollerar cellcykel, gentranskription och apoptosmekanismer kan aktiveras av muterat KIT (Figur 2). Under normala förhållanden leder ligandbindning till att KIT-receptorn internaliseras och degraderas [jfr 2]. Emellertid visades nyligen att muterat KIT har längre halveringstid än normalt KIT. Bauer et al [5] kunde visa att konfigurationen av muterat KIT stabiliseras av en sk chaperonmolekyl, heat shock protein 90 (HSP 90). Genom att hämma HSP 90 kan man således förkorta halveringstiden för muterat KIT och därmed minska KIT-signaleringsen, vilket är terapeutiskt intressant.

KIT- och PDGFRA-mutationer

Ungefär 80 procent av alla GIST bär KIT-mutationer, där mutationer i de membrannära exonerna 9 och 11 dominerar jämfört med mutationer i båda kinasdomänerna (Figur 1). Tumörerna är heterozygota för KIT-mutationen, men upp till 15 procent kan förlora sin vildtyps- (wild type, wt) allel under tumörprogressionen.

Om man vid sekvensering saknar aktiverande KIT-mutationer i GIST bör man även analysera PDGFRA-genen. Drygt 10 procent av alla GIST saknar såväl KIT- som PDGFRA-mutationer (wt-tumörer) men kan ändå fosforylera KIT via ännu okända mekanismer [jfr 2].

Prognostiska faktorer

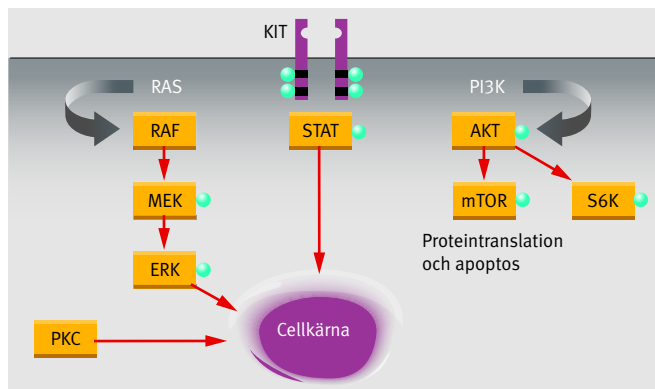
GIST representerar ett spektrum av tumörer från låg till mycket hög aggressivitet. Ett riskklassificeringssystem baserat på tumörstorlek och mitosaktivitet har utarbetats [6]. Högrisktumörer kännetecknas också av hög kärntäthet, onkogenamplifiering, tumörnekros, uttryck av CD26 eller nedreglering av cellcykelhämmarna p16 och p27.

KIT-mutationer i exon 9 förekommer oftast i tunntarmstumörer, medan PDGFRA-mutationer (D842V) är typiska för magsäcks-GIST. KIT-mutationer i exon 11 har visats innebära risk för dålig prognos, medan PDGFRA-mutationer generellt hade bättre prognos [jfr 7]. Cytogenetiska studier har visat att förluster på kromosom 1, 14 och 22 är vanliga. Förluster av ena armen av kromosom 14 förekommer oftast i magsäckstumörer, medan de övriga cytogenetiska förändringarna förekommer i komplexa mönster och är förenade med sämre prognos [8].

Behandlingsstrategier

Tyrosinkinashämmaren (TKI) imatinib (Glivec) utvecklades för att hämma genfusionsproteinets BCR-ABL, som uppstår vid kronisk myeloisk leukemi. Efter upptäckten att majoriteten av GIST har KIT-mutationer och att imatinib också effektivt hämmade muterat KIT började en remarkabel era i behandlingen av denna tumörform. Recidiverande och metastatisk GIST var en dödlig sjukdom, där konventionell kemoterapi hade föga effekt.

Den första imatinibbehandlade patienten med GIST rapporterades från Finland, och man såg kraftig tumörregress efter några månaders peroral imatinibbehandling [9]. Palliativ behandling med imatinib vid avancerad sjukdom leder till stabilisering eller tumörregression hos drygt tre fjärdedelar av patienterna. Man kan också ge TKI-behandling neoadjuvant för att under några månader minska tumörvolymen och därmed underlätta för kirurgisk behandling (Figur 3). Man kan därigenom ibland undvika stympande ingrepp som rek-



Figur 2. Onkoga signalvägar vid GIST. Liganden till KIT är stamcells-faktorn, som efter bindning leder till dimerisering av receptorn och autofosforylering av tyrosinkinaset, vilket i sin tur aktiverar de olika signalvägarerna.

tumamputation och Whipple-operation (Figur 4). Vidare kan man efter kurativt syftande kirurgi under en period ge adjuvant TKI-behandling i syfte att förebygga tumörrecidiv (Figur 3). Våra pilotstudier antydde tidigt lovande resultat med adjuvant behandling, och en randomiserad studie som jämförde imatinib med placebo visade helt nyligen signifikant fördel för den aktivt behandlade gruppen redan efter ett år [10]. Skandinaviska studier som jämför ett och tre års behandlingstid pågår.

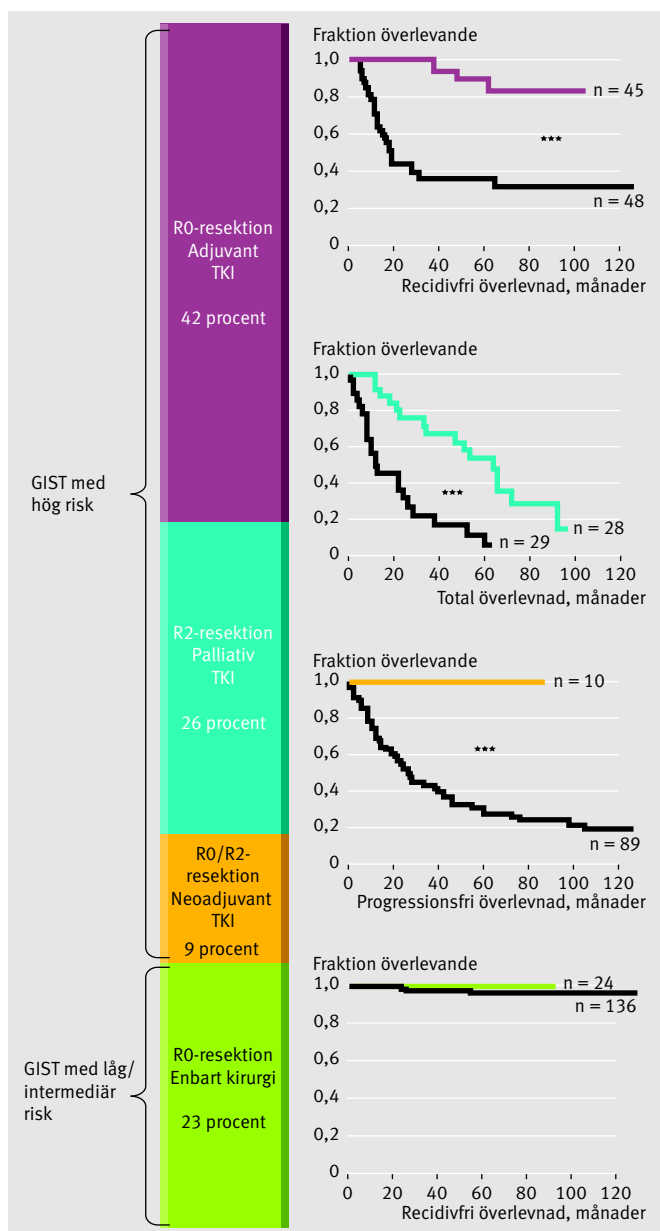
Behandlingsresultat med imatinib

Imatinibbehandling kan kontrollera avancerad sjukdom i ca 80 procent av fallen med GIST. Multicenterstudier i USA (South Western Oncology Group, SWOG, 50033) och i Europa-Asien-Australien har prövat två doser, standarddosen 400 mg och den maximalt tolererade dosen 800 mg. Den ena studien fokuserade på total överlevnad och den andra på progressionsfri överlevnad.

Den högre dosen gav längre progressionsfritt intervall men ledde ofta till dosreduktion på grund av biverkningar. En metaanalys av båda studierna (1640 patienter) indicerar en progressionsfri överlevnad runt två år och en medianöverlevnad på fem år, vilket är cirka tre gånger längre än hos historiska kontroller [11]. Bieffekterna vid standarddosering är anemi och trötthet (10 procent), men även neutropeni, ödem, blödning och hudutslag kan förekomma.

Av stort kliniskt intresse är att svaret på imatinibbehandling relaterar till tumörens mutationstyp: vid KIT-mutationer i exon 11 svarade 71 procent av patienterna, vid mutationer i exon 9 svarade 38 procent och vid avsaknad av KIT-/PDGFRA-mutationer (wt) svarade endast 28 procent. Siffrorna baseras på fyra behandlingsserier innefattande 768 GIST-patienter vars tumörer genotypats. Såväl progressionsfri som total överlevnad var signifikant bättre vid KIT-mutationer i exon 11 än vid KIT-mutationer i exon 9 eller vid wt-tumörer. KIT-mutationer i exon 11 var lika känsliga för både hög och låg dos av imatinib, medan KIT-mutationer i exon 9 svarade betydligt bättre på hög dos [jfr 12].

Genanalys har därför betydelse vid val av optimal medicinsk terapi. Detta gäller även för de mer sällsynta patienterna med PDGFRA-mutationer. Den vanligaste mutationen, D842V, är dock helt resistent mot imatinib. Genanalys är förmodligen i dag inte kostnadseffektiv, eftersom imatinib är förstahandsval för alla patienter med avancerad sjukdom. Med ökande resistensproblematik till följd av sekundära mu-



Figur 3. Under perioden 2002–2008 har 107 patienter med GIST behandlats vid Sahlgrenska universitetssjukhuset. Majoriteten hade högrisk-GIST (n = 83) och behandlades med kirurgi kombinerat med imatinib (lila, blått och gult). Patienter med intermediär- eller lågrisk-GIST (n = 24) behandlades enbart kirurgiskt (grönt) och jämfördes med 136 historiska, enbart opererade kontroller matchade efter kön, ålder, tumörstorlek och mitosaktivitet. I lågriskgruppen föreligger inga recidiv efter enbart kirurgisk behandling. 45 patienter med högrisk-GIST erhöjll adjuvant imatinib 6–12 månader efter radikal (R0) kirurgi (lila) och jämfördes med 48 historiska kontroller. 28 patienter behandlades palliativt med imatinib efter tumörreducerande (R2) kirurgi (blått) och jämfördes med 29 matchade kontroller. 10 patienter erhöjll imatinib 1–10 månader i tumörreducerande syfte före operation (R0/R2) (gult) och jämfördes med 89 matchade kontroller. *** = $P < 0,001$.

tationer kommer sannolikt behovet av skraddarsydd TKI-terapi baserad på genanalys att öka.

Nya kriterier för behandlingsresultat

Vid studier av behandlingssvar använde man först gängse kri-

terier för utvärdering av radiologiskt svar vid datortomografi (RECIST, response evaluation criteria in solid tumors). En 30-procentig storleksreduktion av tumören krävs då för att klassas som partiellt svar. Flera studier visade emellertid att stabil sjukdom under det första halvåret med imatinibbehandling var prognostiskt likvärdigt med ett partiellt RECIST-svar. Många gånger blir tumörer ödematösa eller cystiska under behandling och ökar därför i storlek. Vid MD Anderson Cancer Center har man därför omdefinierat DT-kriterierna för partiellt svar eller progressiv sjukdom vid GIST, där t ex den senare definieras som en storleksökning överskridande 10 procent, en täthetsökning överskridande 15 procent eller tillkomst av nya lesioner [13]. Om man använder dessa nya kriterier hade patienter med terapissvar inom två månader bättre prognos än icke-svarande patienter, något som man tidigare inte uppmärksammat med RECIST-kriterierna. Patientens tumörsvår vid TKI-behandling kan följas funktionellt med PET-skanning efter injektion av ^{18}F -fluorodeoxiglukos (FDG). Då KIT-signaleringen blockeras leder detta till stopp i cellcykeln och apoptos, följt av ett sänkt eller upphört FDG-upptag inom några dygn.

Imatinibresistens – primär och sekundär

Drygt 10 procent av patienterna med GIST är primärt resistent mot imatinib, 40 procent utvecklar resistens under behandling och 5 procent tolererar inte läkemedlet.

Primär resistens definieras som fortsatt tumörväxt under de första sex månaderna av imatinibbehandling. Till denna grupp hör patienter med KIT-mutationer i exon 9 och wt-tumörer samt fallen med PDGFRA-mutation (D842V). En del av misslyckandena vid behandling av KIT-mutationer i exon 9 kan bero på låg dosering av imatinib (400 mg).

Sekundär resistens kan ses hos patienter som initialt svarar på terapi men där tumören börjar växa efter 12–36 månaders behandling [jfr 12]. Två tredjedelar av dessa patienter har utvecklat sekundära mutationer i KIT belägna inom ATP-fickan eller aktiveringsslingan (Figur 1) [14]. Sekundära mutationer är den sannolika förklaringen till resistens. De vanligaste resistensmutationerna av KIT/PDGFRA involverar andra exoner (13, 17/14 och 18) än de som inrymmer de primära mutationerna. Hittills har fler sekundära mutationer rapporterats i tumörer med primära KIT-mutationer i exon 11 (60 procent) än i tumörer med KIT-mutationer i exon 9 (20 procent).

Andra resistensmekanismer

En annan resistensmekanism kan vara genamplifiering (abnormt ökat antal genkopior, vilket förstärker den onkoga effekten). Vid GIST-tumörer tycks cyklin D1-genen vara amplifierad i ca 9 procent av fallen, men ytterst få tumörer uppvisar KIT-amplifiering. Mutationer i suppressorgenen p53 tycks dock, till skillnad från vad som är fallet vid många andra tumörtyper, vara mycket sällsynta [jfr 2]. Av kliniskt intresse är heterogeniteten vid resistens, dvs att en patient kan ha flera förvärvade mutationer vid sidan av den primära. Liegl et al beskrev 2–5 sekundära mutationer i olika lesioner hos majoriteten av patienterna [14]. Man har inte funnit resistensmutationer inom KIT-kinaserna hos patienter med wt-tumörer, KIT-muterade tumörer med ovanlig morfologi eller KIT-negativa tumörer. Man måste därför förutsätta alternativa resistensmekanismer hos dessa subtyper, t ex aktivering av andra proteinkinaser i KIT-negativa tumörer.

Nya behandlingsstrategier

För att kunna möta problemet med imatinibresistens måste man söka nya terapivägar. Med tanke på de sekundära muta-

tionernas intra- och interlesionella heterogenitet kan man tänka sig att använda flera TKI med olika målprofil, eller »bredspektrum-TKI«, eller försöka utveckla helt nya behandlingsstrategier. Nya generationer av TKI har tagits fram, och flera nya läkemedel är redan i klinisk prövning. För de allra senaste finns ännu bara experimentella data.

Imatinib i högre dos. Då man ökar till den maximalt tolererade dosen (800 mg) för patienter med KIT-mutationer i exon 9 eller wt-tumörer får man kliniskt förbättrad effekt hos 80 procent jämfört med normal dosering (400 mg). Detta är mycket bättre än vad man finner hos patienter med KIT-mutationer i exon 11 och sekundär resistens [15]. Varför patienter med KIT-mutationer i exon 9 svarar mindre väl på den lägre dosen är oklart eftersom imatinib tycks ha god effekt in vitro. Farmakokinetiska faktorer som ökad clearance kan vara en orsak. Andra orsaker som högt uttryck av effluxpumpar eller förekomst av imatinibbindande proteiner har ännu inte undersökts.

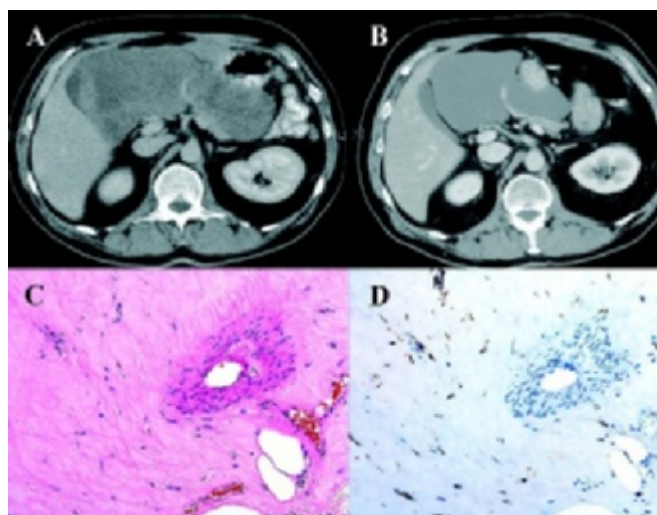
Nya tyrosinkinashämmare. Den nya generationens TKI har olika profil mot de primära målen (KIT och PDGFRA), och flera läkemedel hämmar även andra tyrosinkinaser associerade med receptorer av betydelse för kärltillväxt som VEGFR 1-3, CSF1R och FLT3. Det första läkemedlet som använts vid imatinibresistens var sunitinib, som har hög affinitet för samtliga nämnda tyrosinkinaser och uttalad antiangiogen aktivitet (används i dag även vid flera andra tumörformer, t ex njurcancer). Vid klinisk prövning av sunitinib (intermittent dosering) vid imatinibresistent GIST ökade både tiden till progression och den totala överlevnaden jämfört med placebo. I dag utvärderas kontinuerlig daglig dosering (37,5 mg per os) i nya studier. De bästa kliniska svaren erhöles hos patienter med KIT-mutationer i exon 9 eller wt-tumörer, men även patienter med förvärvade KIT-/PDGFRA-mutationer inom kinas 1-domänerna svarade väl (Figur 1) [16].

Biverkningarna av sunitinib är måttliga men kan vara avsevärda hos enskilda patienter och är då vanligen trötthet, benmärgssuppression, hand-fotsyndromet, diarré, men även hjärtsvikt, högt blodtryck och hypotyroidism kan förekomma. Både imatinib och sunitinib binder till ATP-fickan i kinas 1-regionen, där sekundära mutationer blockerar bindningen av imatinib men inte av sunitinib, dvs den senare kan effektivt hämma kinaset. Det förefaller emellertid som att sunitinib inte är effektiv om det föreligger förvärvade mutationer i kinas 2-domänerna (Figur 1). Detta betyder att dessa patienter är refraktära mot båda läkemedlen och behöver en annan TKI eller helt ny typ av behandling.

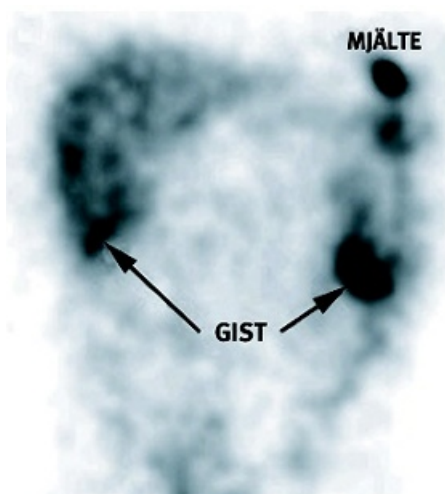
I experimentella studier tycks sekundär resistens uppkomma även vid sunitinibbehandling. Sannolikt är den klonala urvalsmekanismen vid TKI-behandling mycket stark, vilket leder till att de resistenta klonerna fortsätter att driva tumörbildning under aktiv terapi. Med tanke på den höga förekomsten av sekundära mutationer och deras uttalade heterogenitet kan man inte helt utesluta att dessa tumörcellskloner återfinns i låga nivåer även i primärtumören.

Till den nya generationens TKI som testas hör vatalanib, som är riktad mot angiogenesfaktor VEGF:s receptorer, medan nilotinib, masatinib och sorafenib är riktade även mot onkoproteinerna RAF och RET förutom KIT och PDGFRA och B. Cediranib och motesanib utövar antiangiogen effekt och har också effekt på RET. Dasatinib är huvudsakligen riktad mot BCR-ABL och SRC [12].

Dessa läkemedel kan bli morgondagens terapialternativ vid



Figur 4. Patient med primär imatinibresistens. DT före och efter 9 månaders behandling med tumörkrympande sunitinib. Tumören med största diameter 21 cm (A) reducerades till 14 cm (B) före Ro-resektion. Histopatologi av GIST efter sunitinib visade att tumören innehöll kollagen med enstaka tumörceller (C), positiva för KIT (D).



Figur 5. Visualisering av en tunn-tarms-GIST (16 cm i diameter) nära Treitz ligament och multipla levermetastaser med somatostatinsreceptorskintigrafi med ¹¹¹In-DTPA-oktrotid (Octreoscan).

resistens mot imatinib eller sunitinib. Vissa tycks ha effekt även vid wt-tumörer eller PDGFRA-mutanter. Speciellt nilotinib var effektiv vid vissa PDGFRA-mutanter in vitro, medan ett staurosporinderivat (PKC412) även var effektivt mot en i dag icke behandlingsbar mutation (D842V). Av de nya preparaten har sorafenib nått fas 2-studier med klinisk effekt och god tolerans hos patienter med icke-resekabel GIST och resistens mot såväl imatinib som sunitinib [jfr 7]. Med tanke på KIT-mutationernas heterogenitet vid resistens kan det vara logiskt att använda flera TKI med olika profil, t ex bibehållen basbehandling med imatinib med tillägg av nya TKI skräddarsytt efter aktuella mutationer om den samlade toxiciteten är acceptabel. Pilotstudier med imatinib som basmedicin med tillägg av antingen nilotinib eller PKC412 pekar på klinisk effekt och acceptabel toxicitet.

Man kan även använda läkemedel som hämmar nedströms-signaleringsvägen från KIT. Rossi et al [17] studerade möss med knock in av mutant KIT (inom juxtamembranösa domänen) och erhöles då tumörer som var känsliga för imatinib. Om djuren behandlades med det immunsupprimerande medlet everolimus som blockerar mTOR (Figur 2) bromsades cellcykeln,

men apoptos inducerades inte. I kliniska studier har everolimus haft viss tumörstabiliserande effekt men var förenad med hög toxicitet. En TKI riktad mot KIT/PDGFR α i kombination med hämning av den för apoptos sannolikt viktiga PI3K/AKT-vägen kan bli av framtida intresse.

Hämning av HSP 90-chaperon. En helt ny strategi är att använda hämmare av chaperonen HSP 90 för att kunna förkorta halveringstiden av muterat KIT-protein. Bauer et al [5] jämförde KIT-uttryckande cellinjer med och utan imatinibresistens med KIT-negativa celler med resistens. HSP 90-hämmaren 17-AAG (geldanamycin) var effektiv om KIT uttrycktes, oavsett resistens, men fungerade inte på de KIT-negativa cellerna. Den var mer effektiv vid förvärvad resistens, vilket kan bero på att de sekundära mutationerna gör onkproteinet instabilt och mer beroende av HSP 90-aktivitet. Klinisk prövning av denna princip avbröts nyligen till följd av ett dödsfall.

Undertryckt transkription. Flavopiridol är en transkriptionshämmare som använts vid kemoterapiresistent kronisk lymfatisk leukemi. Experimentellt hämmade flavopiridol aktiviteten hos KIT-promotorn, dvs mindre mängd KIT-protein blev tillgänglig på GIST-cellens yta när medlet testades på KIT-uttryckande imatinibresistenta cellinjer.

Flavopiridol nedreglerade fler antiapoptotiska proteiner än vad man kunde åstadkomma genom att tysta KIT-genen selektivt med siRNA-teknik. I stället för att rikta sin terapi mot mutationslokus på KIT undertryckte man proteinets uttryck, vilket gjorde tumörcellerna apoptosbenägna [18].

Riktad behandling av wt-GIST. Agaram et al [19] påvisade en mutation i BRAF-genen (V600E) hos ca 7 procent av vuxna patienter med wt-tumör som tidigare inte behandlats med TKI. Hämmare av BRAF-proteinet, eller signalvägen RAS-RAF-MEK-ERK (Figur 2), kan därför bli en ny terapimöjlighet för dessa patienter. Sorafenib är en av den nya generationens TKI som bla har denna effekt, men även HSP 90-hämmare tycks vara effektiva vid BRAF-mutationer. Helt nyligen kunde Tarn et al [20] påvisa amplifiering av IGF1R-genen och överuttryck av dess protein vid wt-GIST och antitumöreffekt vid IGF1R-hämning in vitro oavsett resistensstatus. IGF1R autofosforyleras efter ligandbindning och aktiverar bla signaleringen via MAP-kinas och PI3K/AKT. Man kan motverka IGF1-signalering på olika sätt, t ex med ligandneutraliserande antikroppar, monoklonala receptorantikroppar eller med små molekyler riktade mot IGF1R, t ex cykloolignanet pikropodofyllin.

Receptormedierad radioterapi. Vi har själva funnit att GIST uttrycker det neuronala mikrovesikelproteinet SV2, peptidhormoner som grelin och flera peptidhormonreceptorer, vilket indicerar att GIST har flera likheter med neuroendokrina tumörer [21]. Drygt hälften av såväl lågrisk- som högrisk-GIST hade dessutom ett högt selektivt uttryck av en av de fem kända somatostatinreceptorerna (SSTR1). Detta uppmärksammades kliniskt genom att vissa tumörer kunde avbildas med somatostatinreceptorkintigrafi trots att man använde en nuklidmärkt somatostatinreceptoranalog riktad mot andra receptorsubtyper (SSTR2 och 5) (Figur 5). Denna princip utnyttjas i dag för riktad radioterapi med ¹⁷⁷Lu-oktreat mot neuroendokrina tumörer.

Man skulle möjligen kunna behandla resistent GIST på samma sätt – om bindnings- och biokinetikstudier kan verifiera att tillräckliga mängder nuklid levereras till receptorerna, följt av internalisering och specifik tumörcellsdestruk-

FAKTA 1. Dyra läkemedel, överlevnad och QALY – exempel

En 48-årig man som opererats två år tidigare för en liten och lågproliferativ GIST (1 cm; Ki67 1,5 procent) har en QALY som svarar mot 7,14 respektive 6,94 med eller utan adjuvant behandling, dvs imatinib ger en QALY-vinst på 0,20.

• I västvärlden har hittills QALY-vinster på 0,5–1,0 lett till interventioner.

• Denna patient bör kunna avstå från imatinibbehandling.

Om det i stället rör sig om en 62-årig kvinna med måttligt stor tumör och hög proliferation (4,5 cm; Ki67 20 procent) blir QALY-vinsten 2,16.

• En absolut behandlingsindikation föreligger följaktligen här.

tion. I dag finns ingen selektiv högaffinitetsligand till SSTR1, däremot finns pananaloger till somatostatinhormonet, vilka binder till flera receptorsubtyper.

Stamceller. Cancerstamceller kan driva tumörutvecklingen. De kännetecknas av resistens mot såväl kemoterapi som strålning och orsakar tumörrecidiv. För att ge varaktig tumörfrihet krävs alltså effektiv behandling av kvarvarande cancerstamceller. Cancerstamcellerna kan identifieras av molekyler på cellytan, t ex CD133 och CD44. Proliferation och apoptos i cancerstamceller tycks styras av ett begränsat antal signalvägar, t ex Wnt, Notch, sonic hedgehog och SCF/KIT. Man har därför försökt påverka cancerstamcellerna via ytreceptorer, kända signalvägar eller interaktion med telomeras- och läkemedelsresistensmekanismer [22]. I dagsläget saknas helt studier på cancerstamceller och GIST.

Nya, dyra läkemedel och långsiktig nytta

I en tid med begränsade sjukvårdsresurser medför nya och dyra läkemedel en svår gränsdragning mot långsiktig nytta. Baserat på data från vår studie av GIST-patienter i Västra Götaland under en period (1983–2000) då kirurgi var enda möjliga terapi har vi tillämpat kontinuerliga riskfunktioner för att beräkna överlevnad vid olika typer av behandling [23]. Efter radikal kirurgi korrelerar recidivförekomst med högre ålder, större och mer proliferativ tumör, den första tiden efter operation samt förekomst av KIT-deletioner i exon 11. Denna genotyp svarar mycket väl på imatinibbehandling.

Genom att använda QALY-begreppet (quality adjusted life years; 1,0 = ett år med full hälsa) kan man skatta överlevnaden hos en patient i ett tioårsperspektiv med eller utan adjuvant imatinib efter RO-kirurgi (Fakta 1).

I alla sjukvårdsregioner erbjuds inte samma möjlighet till terapi i dag. Den beskrivna tekniken ger möjlighet att beräkna hur många patienter som skulle göra QALY-vinster genom adjuvant terapi insatt vid olika tidpunkter efter operation. I vår egen region hade vi 220 patienter som genomgått radikal kirurgi. Direkt insatt terapi innebär att 31 patienter skulle göra en QALY-vinst över 1,0 (45 överstigande 0,5). Tre år efter operation fanns 152 recidivfria patienter. Av dessa skulle endast 2 få en QALY-vinst överstigande 1,0 (8 överstigande 0,5). Metoden kan således användas som ett beslutstöd för individuella patienter men borde också kunna tjäna som underlag vid upphandling av läkemedel [23].

Det är uppenbart när det gäller GIST att lägre priser kan leda till att fler patienter behandlas på ett optimalt sätt. Årskostnaden för imatinib i standarddosering ligger i dag på runt 280 000 kronor, men de nya generationerna av TKI kommer sannolikt att kosta ännu mer. Vid läkemedelsresistens kan det krävas

kombinationer med olika TKI, vilket med dagens prissättning kan leda till en ohållbar situation för enskilda patienter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Göteborgsgruppen deltar i Scandinavian Sarcoma Group study no XVIII (1 eller 3 års adjuvant imatinib behandling av högrisk-GIST). Patienter som randomiserats till denna studie ingår inte i Figur 3. Bengt Nilsson deltar även i en fas 3-studie av palliativ behandling med sunitinib vid imatinibresistent GIST (Pfizer).*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103:821-9.
2. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:557-86.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577-80.
4. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.
5. Nilsson B, Nilsson O, Ahlman H. Treatment of gastrointestinal stromal tumours: imatinib, sunitinib – and then? *Expert Opin Invest Drugs*. 2009;18:1-12.
6. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344:1052-6.
7. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1097-104.
8. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal tumors (GIST): a meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *ASCO Annual Meeting Proceedings*. *J Clin Oncol*. 2007;25 (18 S Suppl):10004.
9. Sleijfer S, Wiemer E, Verweij J. Drug insight: gastrointestinal stromal tumors (GIST) – the solid tumor model for cancer-specific treatment. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:102-11.
10. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25:1753-9.
11. Liegl B, Kepten I, Le C, Zhu M, Demetri GD, Heinrich MC, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol*. 2008;216:64-74.
12. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, Australasian Gastrointestinal Trials Group. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005;41:1751-7.
13. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4:342-3.
14. Sambol EB, Ambrosini G, Geha RC. Flavopiridol targets c-KIT transcription and induces apoptosis in gastrointestinal stromal cells. *Cancer Res*. 2006;66:5858-66.
15. Agaram NP, Wong GC, Guo T. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and -resistant GIST. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47:853-9.
16. Tarn C, Rink L, Merkel E, Flieder D, Pathak H, Koumbi D, et al. Insulin-like growth factor I receptor is a potential therapeutic target for GIST. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:8387-92.
17. Bümbling P, Nilsson O, Ahlman H, Welbencer A, Andersson MK, Sjölund K, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GIST) regularly express synaptic vesicle proteins: evidence of a neuroendocrine phenotype. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:853-63.
18. Simonsson T, Sjölund K, Bümbling P, Ahlman H, Nilsson B, Odén A. Reducing uncertainty in health-care resource allocation. *Br J Cancer*. 2007;96:1834-8