
Modellsykdom for målrettet kreftbehandling

LEDER

KJETIL SØREIDE

ksoreide@mac.com

Kjetil Søreide er spesialist i generell og gastroenterologisk kirurgi, overlege ved Gastrokirurgisk avdeling, Stavanger universitetssykehus, og professor ved Universitetet i Bergen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En sjelden svulsttype i tarmkanalen er blitt en modellsykdom for målrettet behandling av kreft.

I 1998 ble en mutasjon i proto-onkogenet *c-KIT* knyttet til den sjeldne svulsten gastrointestinal stromal tumor (GIST) [\(1\)](#). To år senere ble den første pasienten med metastatisk gastrointestinal stromal tumor behandlet med imatinibmesylat, en tyrosinkinasehemmer, med overveldende respons [\(2\)](#). Dette gjennombruddet kom i en periode der begreper som målrettet behandling, presisjonsmedisin og persontilpasset kreftbehandling ble lansert. Det som før hadde vært en drøm, var nå blitt en realitet: først å kunne påvise en genmutasjon i en sentral signalvei for kreftutvikling, dernest å kunne blokkere celleproliferasjon med et legemiddel med relativt få bivirkninger rettet mot samme signalvei. Hos pasienter med GIST-sykdommen kunne man nå gjøre begge deler – og en molekylær stjerne var født [\(3\)](#). Gastrointestinal stromal tumor ble således en viktig modellsykdom for målrettet kreftbehandling [\(4\)](#).

Historien bak påvisningen av *c-KIT*-mutasjonen er lang. GIST-svulstene, som gjerne består av spolfornede celler, ble først antatt å utgå fra glatte muskelceller. Senere ble det klart at de mer sannsynlig stammer fra det myenteriske nervepleksus i mage-tarm-kanalen, fra såkalte Cajal-celler. Rundt 85–90 % av GIST-svulster har mutasjoner i *c-KIT* eller i platerederivert vekstfaktorreseptor- α (platelet-derived growth factor receptor- α , PDGFRA), mens 10–15 % ikke har slike mutasjoner og kalles vill-type-GIST. Det er påvist

en rekke andre mutasjoner for sporadiske gastrointestinale stromale svulster samt enkelte mutasjoner tilknyttet syndromtilstander (for eksempel nevrofibromatose type 1 (NF-1)) (4).

Gastrointestinal stromal tumor ble først omtalt i Tidsskriftet i 2003 (5). Publikasjonen av Hompland og medarbeidere om erfaringer med tyrosinkinasehemmer-behandling av pasienter med denne krefttypen er en betimelig oppdatering (6). Den biologiske kompleksiteten i slike svulster har vist seg å være mye større enn tidligere antatt, og ulike mutasjoner i tyrosinkinasereseptoren har prognostisk og prediktiv betydning (4). Behandlingsresistens mot imatinibmesylat oppstår gjennom nye mutasjoner. Den presise, persontilpassede og målrettede behandlingen av GIST-svulster er således blitt til et større lappeteppe (4). Likevel har median overlevelse ved metastatisk sykdom økt fra få måneder til flere år (6, 7).

Til tross for bedre diagnostiske kriterier for gastrointestinal stromal tumor har det vært vanskelig å få nøyaktige og robuste data om forekomst (8). Den registrerte insidensen ser ut til å stige (7, 8), sannsynligvis som en følge av økt kjennskap til kreftformen og bedre registrering. En reell økning i insidens kan dog ikke utelukkes, da årsaken til de sporadisk oppståtte mutasjonene ikke er kjent, og da det forekommer regionale forskjeller (8).

Etter kirurgisk behandling av lokaliserte GIST-svulster er det viktig å vurdere risikoen for spredning og behov for tilleggsbehandling. GIST-svulster metastaserer sjelden til lymfeknuter. Risikomodeller er derfor basert på tumors størrelse, lokalisasjon og mitoseantall, med tumorperforasjon som tilleggsfaktor. Ingen av disse modellene er optimale (9). Med økende bruk av bildediagnostikk og endoskopiske metoder har små svulster, dvs. svulster mindre enn 2 cm i diameter, fått mer oppmerksomhet (10). Slike svulster kan metastasere, men dette er uvanlig. Små svulster som er vanskelig tilgjengelige og vil kreve stor kirurgi, bør i første omgang observeres. På dette området vil en mer persontilpasset tilnærming bidra med økt kunnskap om forekomst, biologi og naturlig forløp av denne modellsykdommen.

LITTERATUR

1. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279: 577 - 80. [PubMed][CrossRef]
2. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M 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. [PubMed][CrossRef]
3. Schwartz R. A molecular star in the wars against cancer. N Engl J Med 2002; 347: 462 - 3. [PubMed][CrossRef]
4. Mei L, Smith SC, Faber AC et al. Gastrointestinal stromal tumors: The GIST of precision medicine. Trends Cancer 2018; 4: 74 - 91. [PubMed][CrossRef]

5. Steigen SE, Eide TJ. Gastrointestinal stromal tumor. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1191 - 3. [PubMed]
 6. Hompland I, Hølmekbakk T, Bøye K et al. Multimodal kreftbehandling av gastrointestinal stromal tumor. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.1045/tidsskr.18.0200. [CrossRef]
 7. van der Graaf WTA, Tielen R, Bonenkamp JJ et al. Nationwide trends in the incidence and outcome of patients with gastrointestinal stromal tumour in the imatinib era. Br J Surg 2018; 105: 1020 - 7. [PubMed][CrossRef]
 8. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol 2016; 40: 39 - 46. [PubMed][CrossRef]
 9. Khoo CY, Chai X, Quek R et al. Systematic review of current prognostication systems for primary gastrointestinal stromal tumors. Eur J Surg Oncol 2018; 44: 388 - 94. [PubMed][CrossRef]
 10. Søreide K. Cancer biology of small gastrointestinal stromal tumors (<2 cm): What is the risk of malignancy? Eur J Surg Oncol 2017; 43: 1344 - 9. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 1. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0708
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 6. februar 2026.