

Gastrointestinaalisen stroomatumorin LÄÄKEHOITO

Gastrointestinaaliseen stroomatumoriin tehoava lääkehoito imatinibi löytyi vuosituhaten alussa. Ensimmäisistä hoidon saaneista noin 30 % on elänyt vähintään 10 vuotta huolimatta levinneestä GISTistä. Leikkaukseen liitetty imatinibihoito vähentää uusiutumia. Elimen säästämiseksi imatinibia voidaan antaa myös jo ennen leikkausta.

Gastrointestinaalinen stroomatumori (GIST) on ensimmäinen kiinteän kudoksen syöpä, jota alettiin hoitaa suun kautta otettavalla tyrosiini-kinaasineestäjällä. GISTejä todetaan vuosittain miljoonaa henkilöä kohden noin kymmenen, ja se on pehmytkudossarkoomista yleisin. Pieniä, muutaman millimetrin kokoisia mikro-GISTejä on lisäksi runsaasti keski-ikäisellä ja vanhemmalla väestöllä, mutta niillä ei ole kliinistä merkitystä. GIST on esimerkki syövästä, johon sairastuneet hyötyvät suuresti uusista lääkkeistä.

Ennen huonoennusteinen syöpä

Vielä 1990-luvulla GIST oli ennusteeltaan huono. Ainoa hoito oli leikkaus, sillä tavanomaiset sytostaatit eivät juuri tehonneet. Levinneeseen GISTiin sairastuneet elivät keskimäärin 18 kuukautta. Tavallisimmin maksassa ja vatsaontelossa sijaitsevat etäpesäkkeet aiheuttivat potilaan menehtymisen.

Tohtori Hirota löysi hoitokohteen

Vuonna 1998 japanilainen **Seichii Hirota** työryhmineen löysi useimmista GISTeistä aikaisemmin havaitsemattomia mutaatioita *KIT*-geenissä. Ne saattoivat olla kasvaimen synnyn kannalta keskeisiä. Pian havaittiin, että noin

10 %:ssa GISTeistä oli mutaatio *PDGFRA*:ssa (platelet-derived growth factor alpha), joka myös koodaa tyrosiini-kinaasia.

Ensimmäinen täsmälääke imatinibi

Näihin aikoihin tutkittiin kroonisen myeloisen leukemian hoidossa tyrosiini-kinaasineestäjää STI-571, joka esti BCR-Abl-kinaasin lisäksi KIT-kinaasia. STI-571, joka myöhemmin nimettiin imatinibiksi, osoittautui suorastaan hämmästyttävän tehokkaaksi myös GISTin hoidossa.

2000-luvun alussa todettiin useimpien levinneeseen GISTiin sairastuneiden saavan imatinibilla pitkän hoitovasteen, minkä lisäksi lääke oli varsin hyvin siedetty. Ero aiempaan oli niin ilmeinen, ettei imatinibia ja tavanomaista sytostaattihoidoa vertailevaa satunnaistettua tutkimusta koskaan tehty.

Imatinibin teho levinneessä GISTissä

Noin 85 %:lla levinneeseen GISTiin sairastuneista imatinibin käyttäjistä etäpesäkkeet joko pienenivät tai pysyivät pitkään samankokoisina. Ensimmäisiin tutkimuksiin osallistuneilla oli usein suuri tuumorimassa, ja hoitovaste kesti keskimäärin 2 vuotta. Myöhemmissä hoitosarjoissa hoitovaste kesti noin 3 vuotta.

Tärkein syy hoidon tehon menetykseen olivat uudet mutaatiot, jotka häyttivät imatinibin sitoutumista KIT-proteiiniin. Noin 30 % ensimmäisinä imatinibilla hoitettuja, levinneeseen GISTiin sairastuneista potilaista on kuitenkin elänyt jo vähintään 10 vuoden ajan hoidon aloittamisesta, joten osa vasteista on pitkiä.

Uudemmat levinneen GISTin lääkehoidot

Sunitinibi estää GISTin kannalta keskeisiä KIT- ja PDGFR α -kinaaseja sekä VEGFR-kinaaseja. Sunitinibi esti GISTin etenemistä satunnaistetussa kokeessa potilailla, joiden etäpesäkkeinen GIST oli edennyt imatinibihoidon aikana tai jotka eivät sietäneet imatinibia. Saatu pidennys lumeeeseen verrattuna oli kuitenkin melko lyhyt, keskimäärin 5 kuukautta.

Vuonna 2013 osoitettiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa, että regorafenibi pidentää aikaa GISTin etenemiseen potilailla, jotka ovat jo saaneet sekä imatinibi- että sunitinibihoitoa. Useilla muillakin tyrosiini-kinasainestäjillä on tehoa levinneen GISTin hoidossa.

Liitännäislääkehoito

1–2 vuoden ajan leikkauksen liitännäishoitona annettu imatinibi pidensi aikaa GISTin uusiutumiseen kahdessa satunnaistetussa tutkimuksessa, joissa sitä verrattiin joko seurantaan tai lumehoittoon. Imatinibi ei kuitenkaan pidentänyt kokonaiselinaikaa, mikä mahdollisesti johtui hoidon melko lyhyestä kestosta.

Kolmannessa tutkimuksessa vuoden imatinibihoitoa verrattiin 3 vuoden hoitoon potilailla, joilta oli poistettu suuren uusiutumisriskin GIST. Tässä tutkimuksessa 3 vuoden hoito pidensi myös kokonaiselinaikaa. Kun arvioitu uusiutumisvaara on onnistuneesta leikkauksesta huolimatta suuri, suositellaan nykyään 3 vuoden imatinibihoitoa, jos geenimutaation seurauksena syntyy imatinibille sensitiivinen kinaasi.

Elimen säästävä hoito

Kun imatinibia annetaan muutaman kuukauden ajan ennen kasvaimen leikkausta, GIST usein pienenee ja muuttuu vähemmän verkkääksi. Näin saatetaan välttää esimerkiksi mahalaukun tai peräsuolen poisto.

Pohdinta

Vaikka täsmälääkehoidon löytyminen oli selvä edistysaskel, nykyhoito ei usein hävitä kaikkia syöpäsoluja. *KIT*-mutaatioita on jo mikro-GISTeissä ilman, että tätä seuraa kliinisen GISTin syntyminen, ja kahden GIST-kasvaimen kliininen taudinkulku voi olla tyystin erilainen huolimatta samanlaisista *KIT*-mutaatioista. Muiden

olennaisesti kasvaimen biologiaan vaikuttavien muutosten löytäminen on siis tärkeää. Kliinisissä hoitokokeissa tutkitaan seuraavaksi kahden täsmälääkkeen yhdistelmiä tai vuorottelevaa käyttöä, immunologisia hoitoja sekä nykyistä pidempiä liitännäishoitoja. ■

Kirjallisuutta

Hirota S, *ym.* Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–80.

Joensuu H, *ym.* Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2013; 382: 973–83.



©STOCKS/BANITO