

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

expression of a receptor with tyrosine kinase activity called c-kit. A new drug, Imatinib, is a potent inhibitor of a subgroup of the tyrosine kinase family comprising BCR-ABL, platelet-derived growth factor, and c-kit. Imatinib represents the first systemic treatment with a clinical effect on patients with metastatic or unresectable GISTs, which are known to be resistant to chemo and radiotherapy. In the first phase I and II studies confirmed partial responses were seen in 53% and 59% of the patients respectively.

Reprints not available. Correspondence to: *Jeanett Borregaard Larsen*, Tordenskjoldsgade 34A, DK-1055 København K.  
E-mail: borregaard@dk2net.dk

Antaget den 12. december 2002.

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik.

## Litteratur

- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-20.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:278-81.
- Lehnert T. Gastrointestinal sarcoma (GIST) – a review of surgical management. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:297-305.
- Plaat BEC, Hollema H, Molenaar WM et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000;18:3211-20.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2000;438:1-12.
- Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Human Pathol* 2000;32:578-82.
- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors – value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19:207-16.
- Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-34.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
- Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN et al. Stem cell factor is encoded at the S1 locus of the mouse and is ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 1990;63:213-24.
- 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.
- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M et al. Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999;154:53-60.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
- Dufva IH, Birgens H. Ny målrettet molekylær cancerbehandling ved kronisk myeloid leukæmi og gastrointestinal stromal tumor. *Ugeskr Læger* 2001;163:4759-60.
- Buchdunger E, Cioffi CL, Law N et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharm Exp Ther* 2000;295:139-45.
- 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.
- Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H et al. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) expressing c-kit (CD117). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:1A.
- Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K et al. Clinical resistance to STI571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-80.

## FDG-PET og CT ved gastrointestinal stromal tumor i behandling med imatinib

Annika I. Eigtved, Anne Kiil Berthelsen, Christina Kinnander, Anders Krarup-Hansen & Sarkomgruppen i København

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) har oprindelse i den mesenkymale stamcelle som den interstitielle Cajal-celle i den gastrointestinale (GI) tragt. GIST defineres som værende positiv for CD 117 (også kaldet c-kit, som er en transmembran tyrosinkinaserceptor hos nær ved 100% [1, 2]. Væsentligste differentialdiagnose er leiomyosarkom.

Incidensen af GIST er ukendt, men anslås til at være 20-30 tilfælde pr. år. Primær lokalisation er ventrikelvæg eller tarmkrø. Debutsymptom er øvre GI blødning eller tarmobstruktion [3, 4]. På diagnosetidspunktet er sygdommen hos 30% malign med regional spredning eller med levermetastaser og derfor ofte ikke tilgængelig for radikal operation.

Ekstraabdominale metastaser ses sjældent. Radikal kirurgi er førstvalgsbehandling, responsraten på konventionel kemoterapi er under 5%, og strålebehandling har ingen plads. Medianoverlevelsen for patienter med metastatisk sarkom inkl. GIST er 53 uger [5].

Et nyt kemoterapeutikum, imatinib (Glivec), hæmmer målrettet signalsystemet i tumorcellen ved selektiv hæmning af autofosforyleringen af KIT-produktet af c-kit-prot-onkogen, en proteintyrosinkinase, der er forbundet med hæmning af cellulær proliferation [6]. Imatinib er undersøgt ved fase I-III-undersøgelser [6]. Ved anvendelse af RECIST-kriterier [7] er der observeret komplet og partielt respons hos 60% og stabil sygdom hos 25% med levetidsforlængelse. Median overlevelse

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

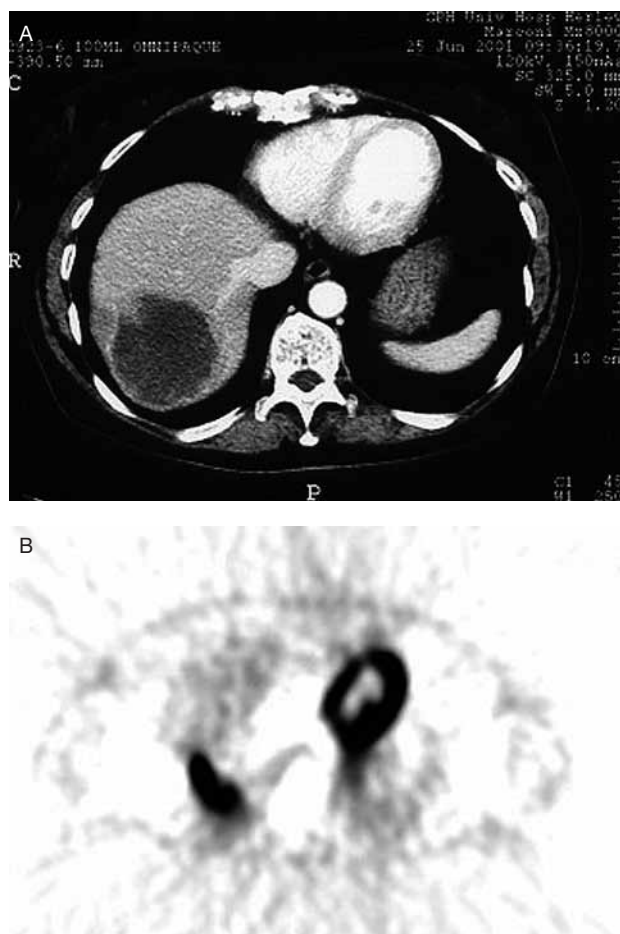


Fig. 1. A. Præterapeutisk CT med en 5 cm i diameter stor hypodens proces i leveren. Transaksialt billede. B. Præterapeutisk PET med patologisk øget aktivitetsoptagelse i randzonen af tumor. Manglende optagelse centralt i tumor tyder på nekrose. Der ses fysiologisk FDG-optagelse i cor. Transaksialt billede.

kan ikke angives [8]. Evaluering af GIST foretages sædvanligvis med CT, som sent i forløbet viser evt. respons. En undersøgelse viser, at  $^{18}\text{F}$ -flourdeoxyglukose positron emissions tomografi (FDG-PET) er mere følsom og viser evt. respons allerede inden for dage [6].

### Sygehistorie

En 59-årig kvinde havde histologisk verificeret intraabdominalt recidiv af GIST. Præterapeutisk CT<sup>1</sup> (Fig. 1A) viste en 5 cm i diameter stor hypodens proces i leveren. FDG-PET<sup>2</sup> udført kort efter (Fig. 1B) viste patologisk øget aktivitet i randzonen af den store proces posterior i højre leverlap og aktivitetstomhed centralt som udtryk for mulig central nekrose. Der ses fysiologisk FDG-optagelse i cor. Efter seks måneders behandling med imatinib 400 mg dagl. p.o. fandtes ved kombineret PET/CT<sup>3</sup> forholdene at være uændret ved CT (Fig. 2A), mens PET viste respons med ingen FDG-optagelse, men udelukkende aktivitetstomhed i tumor, dvs. ingen tegn på vital, metabolisk aktivt tumorvæv (Fig. 2B). I Fig. 2C vises det fusionerede PET/CT-billede. Kombineret PET/CT blev ikke ud-

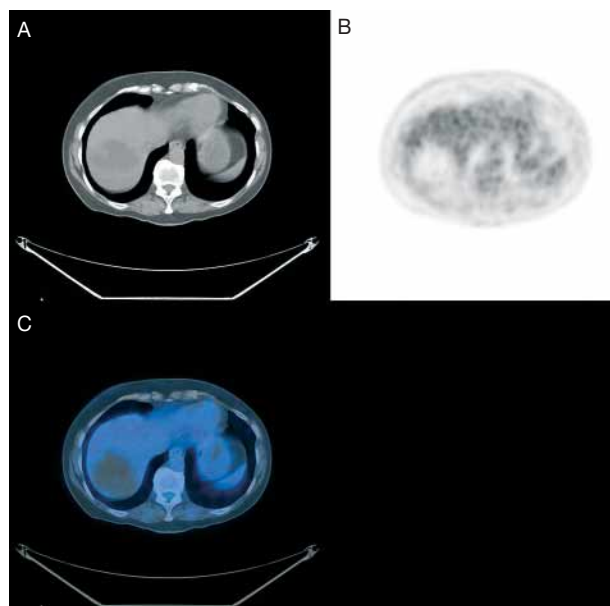


Fig. 2. PET/CT efter behandling. A. CT uændret. B. PET viser ingen FDG-optagelse i tumor, dvs. ingen tegn på vital, metabolisk aktivt tumorvæv. Der ses ikke FDG-optagelse i cor - dette varierer både inter- og intraindividuet, efter hvornår tidspunktet for skift fra glukosemetabolisme til frie fede syrer-metabolisme i hjertemuskulaturen indtræder ved faste. Glukose- og dermed FDG-optagelsen i malignt væv er ikke afhængig af dette. C. Det fusionerede PET/CT-billede. Transaksiale billeder på sammenlignelige snitplaner som vist i Fig. 1A og B.

ført initialt, idet PET/CT-skanneren på daværende tidspunkt endnu ikke var installeret.

Inden for den anførte behandlingsperiode blev patienten symptomfri.

### Konklusion

FDG-PET og spiral-CT, evt. udført simultant hos en patient med GIST i behandling med imatinib er supplerende undersøgelser. FDG-PET synes tidligt at kunne prædiktere behandlingseffekt.

4096 PET-skanner, GE Med. Syst, Milwaukee, WI (Rigshospitalet)

Multi-slice CT-skanner, Mx8000, Marconi Med. Syst (Amtssygehuset i Herlev)

Discovery LS PET/CT-skanner, GE Med. Syst, Milwaukee, WI (Rigshospitalet)

### Summary

Annika I. Eigtved, Anne Kiil Berthelsen, Christina Kinnander & Anders Krarup-Hansen:

**PET/CT in case of gastro-intestinal stromal tumor treated with imatinib.**

Ugeskr Læger 2003;165:3507-9.

The combined imaging modality PET/CT is a possible superior tool for evaluation of gastro-intestinal stromal tumor treatment illustrated in a case of a 59-year-old woman responding to imatinib.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Reprints: Annika Eigtved, PET & Cyklotronenheden, afsnit 3982, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: eigtved@rh.dk

Antaget den 17. juli 2003.

H:S Rigshospitalet, Diagnostisk Center, PET & Cyklotronenheden, Klinik for Klinisk Fysiologi & Nuklearmedicin, og Amtssygehuset i Herlev, Radiologisk Afdeling og Onkologisk Afdeling.

## Litteratur

1. Plaat B, Hollema H, Molenaar W et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant GIST: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000;18:3211-20.
2. Miettinen M, Sobin L, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GIST at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117. *Mod Pathol* 2000;13:1134-42.
3. Miettinen M, Lasota J. GIST – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
4. DeMatteo R, Lewis J, Leung D et al. Two hundred GIST: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
5. Van Glabbeke M, van Oosterom A, Oosterhuis J et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing 1.-line regimens. EORTC STBSG Study. *J Clin Oncol* 1999;17:150-7.
6. Van Oosterom A, Judson I, Verweij J et al. EORTC STBSG Study Safety and efficacy of imatinib in metastatic GIST: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
7. Padhani A, Ollivier L. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001;74:983-6.
8. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S et al. Management of malignant GIST. *Lancet Oncol* 2002;3:655-64.

## Forskningens vilkår ved den medicinske præklinik samt de odontologiske og farmaceutiske områder

Dr.odont. Birgitte Nauntofte & cand.scient. Bente Møller

I rapporten beskrives en række væsentlige problemstillinger og konsekvenserne heraf for forskningens vilkår på universitetsområdet. Det drejer sig bl.a. om: 1) den stigende mængde af uddannelsesopgaver, 2) mindre forskningstid og færre forskningsmidler, 3) det forestående generationsskifte og alderspuklen og 4) den videnskabelige stabs uddannelsesmæssige baggrund.

### Ændret studenteroptag

På nationalt plan skabes det biomedicinske fundament for de fremtidige diagnostiske og behandlingsmæssige principper i stor udstrækning ved de sundhedsvidenskabelige fakulteter og det farmaceutiske universitet (DFU). Disse institutioner har i de seneste 20 år gennemgået en turbulent periode, som har omfattet såvel kraftige opbremsninger som efterfølgende udvidelser – sidstnævnte specielt på uddannelsessiden.

I Fig. 1 vises udviklingen i det årlige optag af studerende, hvor specielt lægeuddannelsen har haft en markant stigning gennem 1990'erne.

Også inden for det postgraduate område er der sket ændringer efter ph.d.-reformen i 1993, hvor produktionen af ph.d.'er specielt på det medicinske og farmaceutiske område er steget markant (Fig. 2). Det skal bemærkes, at antallet af medicinske ph.d.-grader, der udgår fra klinikken, i perioden 1997-2000 har været ca. dobbelt så stort som antallet, der er udgået fra medicinsk præklinik.

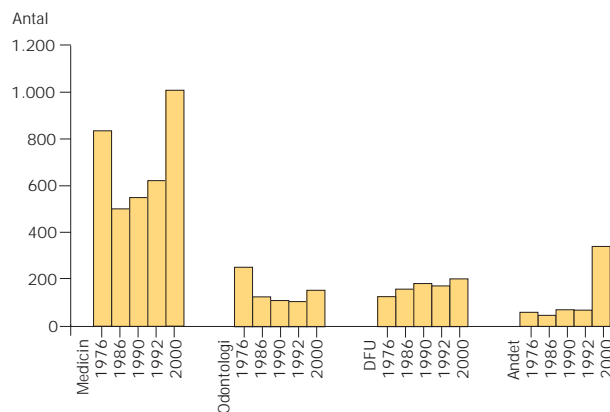


Fig. 1. Udviklingen i det årlige optag af studerende ved de sundhedsvidenskabelige fakulteter og DFU. Andet er i 2000 fordelt med: idræt 75, biomekanik 46, humanbiologi 30, folkesundhed 59, MPH 43, MIH 27, sundhedsfaglig kandidatuddannelse 50 og biomedicinsk teknik 8 personer.

### Forskernes vilkår

Rådets analyse af den basale sundhedsvidenskabelige forsknings vilkår viser, at jobbet for den fastansatte forsker på det sundhedsvidenskabelige universitetsområde har ændret karakter, idet lektorerne/professorerne bruger stadig mere tid på undervisning og administrative opgaver og dermed får mindre tid til forskning. Eksempelvis er antallet af fastansatte, der skal forestå undervisningen og vejledningen af de studerende, ikke fulgt med stigningen i studenteroptag og antal ph.d.-studerende (Fig. 3).