

*Ny skandinavisk studie drar igång:*

# BEHANDLING MED GLIVEC I FEM ÅR TESTAS FÖR RISKPATIENTER MED GIST

Introduktionen av tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec) i början av 2000-talet innebar en revolution i behandlingen av magtumören GIST. I dag pågår ett målmedvetet forskningsarbete för att optimera behandlingen. Skandinaviska sarkomgruppen drar därför i gång en ny studie om möjliga fördelar med att ytterligare förlänga den adjuvanta Glivecbehandling-  
en för radikalt opererade högriskpatienter.

**G**astrointestinal stromacellstumör, GIST, är en sällsynt form av cancer i mag-tarmkanalen. I Sverige insjuknar omkring 130 personer varje år. Ungefär 40 procent har en mycket aggressiv tumör som i många fall kan leda till döden.

GIST kan uppträda var som helst från matstrupe till ändtarm, men förekommer oftast i magsäcken (60 procent av fallen) och tunntarmen (30 procent). Tumören utgår från mesenkemala celler i mag-tarmkanalen och tillhör gruppen sarkom. De vanligaste sjukdomstecken är buksmärter, blödningar från mag-tarmkanalen och svullnad.

## VILKEN BEHANDLINGSTID ÄR OPTIMAL?

År 2012 publicerades en studie genomförd av Skandinaviska sarkomgruppen (SSG) vilken ligger till grund för dagens rekommendation om tre års behandling med imatinib efter kirurgi för GIST-patienter med hög återfallsrisk. Forskarna visade då att tre års behandling – jämförd med ett års behandling – minskade återfallsrisken och förbättrade överlevnaden signifikant. Nu går de vidare och undersöker om det finns något ytterligare att vinna på att förlänga behandlingstiden till fem år. Opererade GIST-patienter som redan fått tre års behandling kommer att tillfrågas om att eventuellt få ytterligare två års behandling. De som vill vara med randomiseras till en behandlingsgrupp och en kontrollgrupp utan ytterligare behandling.

Patienturvalet blir snävare än i studien som publicerades 2012 och som gällde patienter med hög återfallsrisk enligt befintliga kriterier. Den nya studiens kriterier för vem som är en högriskpatient blir något annorlunda. Urvalskriterierna baseras nämligen på faktorer som utmärker de patienter i den tidigare studien som fick återfall trots tre års behandling. Utvalda riskkriterier är hög delningshastighet hos tumörcellerna, att tumören sitter någon annanstans än i magsäcken och att tumören gått sönder under operationen.

– Ännu vet ingen vilken behandlingstid som är optimal, säger docent *Mikael Eriksson*, överläkare vid Skånes universitetssjukhus i Lund och en av initiativtagarna till studien.

– I dagsläget kan man inte veta med säkerhet om längre tids behandling förmår slå ut sjukdomen helt eller om behandlingen enbart trycker ned sjukdomen. Vi behöver ta reda på hur länge behandlingen bör pågå så att vi varken behandlar för kort tid eller onödigt länge. Det är framförallt viktigt ur patientperspektiv, men även ur hälsoekonomisk synvinkel.

Kirurgi är hittills den enda behandling som bevisats kunna bota GIST, men risken för återfall är hög. Tumören svarar inte på cytostatika och effekten av strålbehandling är begränsad. Innan imatinib började prövas vid GIST år 2000 var behandlingsmöjligheterna därför betydligt sämre än i dag.

Imatinib (Glivec) godkändes inom EU år 2009 för att minska risken för återfall hos patienter som har opererats för GIST. Läkemedlet ges i tablettform och är också godkänt för



Mikael Eriksson

behandling av patienter med GIST när operation inte är möjlig eller när sjukdomen har metastaserat. Innan imatinib godkändes fanns det ingen annan effektiv läkemedelsbehandling mot GIST. Imatinib verkar genom att blockera aktiviteten hos c-Kit, ett enzym som stimulerar cancercellerna vid GIST att dela sig ohämmat. Omkring 90 procent av patienterna har en mutation i detta enzym och kan ha nytta av imatinib.

#### FLER LÄKEMEDEL OCH ÖKAD ÖVERLEVAD

Sedan detta läkemedel godkändes har ytterligare två tyrosinkinashämmare godkänts på EU-nivå för GIST-behandling. För patienter som inte svarar på imatinib eller sviktar på behandlingen finns möjlighet att få behandlingssvar med sunitinib (Sutent) som inte bara blockerar c-Kit utan även andra signalsystem. Under 2014 EU-godkändes också regorafenib (Stivarga) för GIST-behandling. Regorafenib är godkänt för tredje linjens behandling, efter behandling med imatinib och sunitinib. Även andra tyrosinkinashämmare används "off label" eller i kliniska prövningar.

– Flera preparat visar lovande resultat, säger Mikael Eriksson.

– Det återstår att se vilka substanser som läkemedelsföretagen väljer att gå vidare med. Det mesta tyder på att vi kommer att få fler behandlingsalternativ, och det är en mycket positiv utveckling.

Den genomsnittliga överlevnaden vid spridd GIST har i och med tyrosinkinashämmarnas entré i behandlingen ökat

från 1 till 5 år, upp till en femtedel överlever i tio år eller längre.

De senaste tio åren har forskningen inte bara gett större behandlingsmöjligheter utan även ökad förståelse för genetik bakom GIST. Forskningen har också ökat kunskapen om hur den kliniska handläggningen bör anpassas efter mutationstyp och andra individuella patientfaktorer. Det är, framhåller Mikael Eriksson, angeläget att den ökade kunskapen kommer alla patienter till del, oavsett var i landet de bor.

– Riskbedömningarna är komplicerade och kräver bland annat såväl vävnadsdiagnostik som mutationsanalyser. Alla patienter med GIST bör utredas och behandlas av multidisciplinära team med bred erfarenhet. Eftersom det handlar om en ovanlig sjukdom kan denna erfarenhet och kompetens inte finnas överallt i cancervården, säger Mikael Eriksson.

– För att alla patienter ska få samma chans bör diagnostik och behandling av GIST koncentreras till specialiserade sarkomcentra. Ju mer kunskap vi får, desto viktigare blir detta.

TEXT: HELENE WALLSKÄR

