



Nya behandlingsmöjligheter vid **METASTASERAD NJURCANCER**

Njurcancer är ett av de områden inom onkologin där utvecklingen av nya behandlingsmöjligheter för närvarande sker snabbt. CheckMate025 och METEOR är två bra exempel på nya studier som väckte stor uppmärksamhet förra året och som väntas innebära viktiga framsteg i behandlingen av patienter med metastaserad njurcancer. Det rapporterar **Annika Håkansson**, överläkare vid Onkologiska kliniken på Skånes Universitetssjukhus och ansvarig för njurcancerverksamheten vid kliniken i Lund och Malmö.

Njurcancer utgör cirka två procent av all cancer hos vuxna, är vanligare bland män än bland kvinnor och förekommer sällan före 40 års ålder. Omkring 1 000 nya fall uppträcks årligen i Sverige. Njurtumörer ger ofta inga symtom i ett tidigt skede vilket bidrar till att en så hög andel som en tredjedel av patienterna med symtomgivande njurcancer har metastaserad sjukdom redan vid diagnos-tillfället.

Behandlingen av avancerad njurcancer har utvecklats avsevärt under det senaste decenniet. Tidigare var cytokinbehandling med interferon-alfa och interleukin-2 de vanligaste behandlingarna vid spridd sjukdom. Efter 2005 har dessa till stor del ersatts av målriktade terapier. Vi har nu tillgång till flera olika målriktade läkemedel inom grupperna tyrosinkinashämmare (TKI), monoklonala antikroppar och mTOR-hämmare. Överlevnad och tid till progression har förbättrats sedan introduktionen av dessa läkemedel, men fortfarande finns det ett stort behov av effektivare behandlingsmöjligheter.

Därför är det glädjande att två aktuella studier nu visar resultat som innebär förbättrade behandlingsmöjligheter för patienter med metastaserad njurcancer.

"Två aktuella studier visar nu resultat som innebär förbättrade behandlingsmöjligheter för patienter med metastaserad njurcancer"

NYA ALTERNATIV I ANDRA LINJEN

Två randomiserade fas III-studier, CheckMate 025 och METEOR som presenterades vid *European Cancer Congress (ECC) 2015* i september i Wien publicerades samtidigt i *New England Journal of Medicine (NEJM)* tillsammans med en editorial.^{1,2,3} Studierna handlar om två läkemedel som tidigare använts på andra terapiområden inom onkologin men som nu också visat betydelsefulla resultat inom området njurcancer. Baserat på studieresultaten har European Association of Urology (EAU) redan valt att uppdatera sina riktlinjer.⁴

Båda studierna rör andra linjens behandling vid metastaserad njurcancer där alla patienterna hade progredierande sjukdom efter minst en tidigare behandlingsregim med tyrosinkinashämmare.

Den ena studien (CheckMate 025)² jämförde nivolumab (Opdivo), en checkpoint-hämmare mot PD-1, med mTOR-hämmaren everolimus (Afinitor).

I den andra studien (METEOR)³ jämfördes everolimus med multikinashämmaren cabozantinib (Cometriq).

Preparatet nivolumab är sedan tidigare godkänt för behandling av patienter med avancerat (icke resektabelt eller metastaserande) malignt melanom samt för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi. Cabozantinib är godkänt för behandling av progressiv, icke resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidcancer.

Såväl nivolumab som cabozantinib gav i respektive studier signifikant bättre effekt än den annars vanligt använda behandlingen i andra linjen, everolimus.

I nivolumabstudien som hade total överlevnad (OS) som primärt effektmått kunde man notera en medianöverlevnad på 25 månader jämfört med 19,6 månader i gruppen som fick everolimus. Nivolumab minskade risken för dödsfall med 27 procent (hazard ratio 0.73, 98,5% KI: 0.57-0.93; $p=0.002$). Även responsfrekvensen (ORR) var högre med nivolumab, 25 procent respektive 5 procent. När det gällde biverkningsfrekvensen talade resultaten också till nivolumabs fördel. Grad 3- eller 4- biverkningar noterades hos 19 procent i nivolumabgruppen jämfört med 37 procent efter everolimusbehandling.

Nivolumabs lägre biverkningsfrekvens har stor betydelse för våra njurcancerpatienters livskvalitet – en mycket viktig aspekt. Baserat på de aktuella resultaten har ansökan inlämnats till berörda myndigheter för utvidgat godkännande för nivolumab även till patienter med metastaserad njurcancer.

I studien där den andra substansen, cabozantinib, jämfördes med everolimus var primärt effektmått progressionsfri överlevnad (PFS). I gruppen som fick cabozantinib var den progressionsfria överlevnaden 7,4 månader jämfört med 3,8 månader efter everolimusbehandling. Graden av progression eller död var 42 procent lägre med cabozantinib jämfört med everolimus (hazard ratio: 0.58; 95 % KI, 0.45-0.75; $p<0.001$). Även responsfrekvensen var högre med cabozantinib, 21 procent respektive 5 procent. En inte-

rimsanalys visade en trend även till förlängd överlevnad med cabozantinib, men där får vi avvakta kommande data. Grad 3- eller 4-biverkningar noterades hos 68 procent av patienter som behandlades med cabozantinib, för everolimusbehandlade var motsvarande frekvens 58 procent. Dosreduktioner gjordes hos 60 procent av patienterna som fick cabozantinib, i everolimusgruppen var motsvarande siffra 25 procent.

REVIDERING AV RIKTLINJER

Även för cabozantinib kan vi naturligtvis förvänta oss ett godkännande inom kort och baserat på resultaten av de två studierna har alltså EAU nyligen reviderat sina riktlinjer.⁴ I de reviderade riktlinjerna anses att nivolumab nu bör övervägas som andra linjens behandling för patienter utan kontraindikationer för preparatet och som tidigare progredierat på VEGF-riktad terapi. Rekommendationen baseras både på aktuella överlevnadsdata respektive den goda tolerabiliteten som preparatet visade. Cabozantinib är ett möjligt terapival i tredje linjen men de överlevnadsdata som är förväntade under 2016 kommer att ge ytterligare svar på var i terapiarsenalen preparatet bör rekommenderas. Självklart är tolerabiliteten också mycket betydelsefull för valet av preparat i den här situationen.

Jag räknar med att vi även i det svenska nationella vårdprogrammet för njurcancer, där vi nu ha inlett arbetet med en revidering, kommer att kunna implementera nya behandlingsriktlinjer under 2016. Många frågor återstår dock fortfarande att besvara. En viktig fråga som kräver fortsatt forskning är till exempel hur vi bättre ska kunna förutsäga vilka patienter som kommer att ha bäst nytta av respektive preparat i terapiarsenalen.

MER ATT VÄNTA

Det som vi nu ser är av allt att döma bara början på en acceleration av utvecklingstakten när det gäller behandlingsmöjligheterna vid avancerad njurcancer

såväl som vid många andra cancerdiagnoser. Särskilt dynamisk är utvecklingen inom området immunterapi, något som de aktuella resultaten med PD-1 hämmaren nivolumab är ett bra exempel på. Just checkpoint-hämmare hör till den typen av immunterapier som hittills visat mycket lovande resultat inom ett stort antal cancerdiagnoser och nu alltså även i fas III vid njurcancer. Ytterligare en viktig del inom området immunterapi är cancervacciner. Sannolikt är ökad kunskap om immunologisk hämning, immunsuppression, också en förutsättning för förbättrade behandlingsresultat vid immunterapi.

Betydelsefullt är även att vi nu lär oss allt mer om hur vi bäst kombinerar tidigare terapimöjligheter, som till exempel VEGF-riktad terapi vid njurcancer, med nyare modaliteter som checkpoint-hämmare eller vacciner. Vi kan därmed skraddarsy behandlingar för olika patienter genom att kombinera terapier med varandra. I framtiden kommer vi sannolikt att använda kombinationsbehandlingar i högre utsträckning än i dag.

Tidskriften Science utsåg 2013 immunterapi vid cancer till "Breakthrough of the Year". De spännande resultat som vi nu ser visar att det var ett framsynt val.

REFERENSER:

1. Quinn DI and Lara PN. Renal-Cell Cancer – Targeting an Immune Checkpoint or Multiple Kinases. *N Engl J Med* 2015;373(19):1872-1874.
2. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-1813
3. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-1823
4. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *Eur Urol*. 2016;69(1):4-6.

