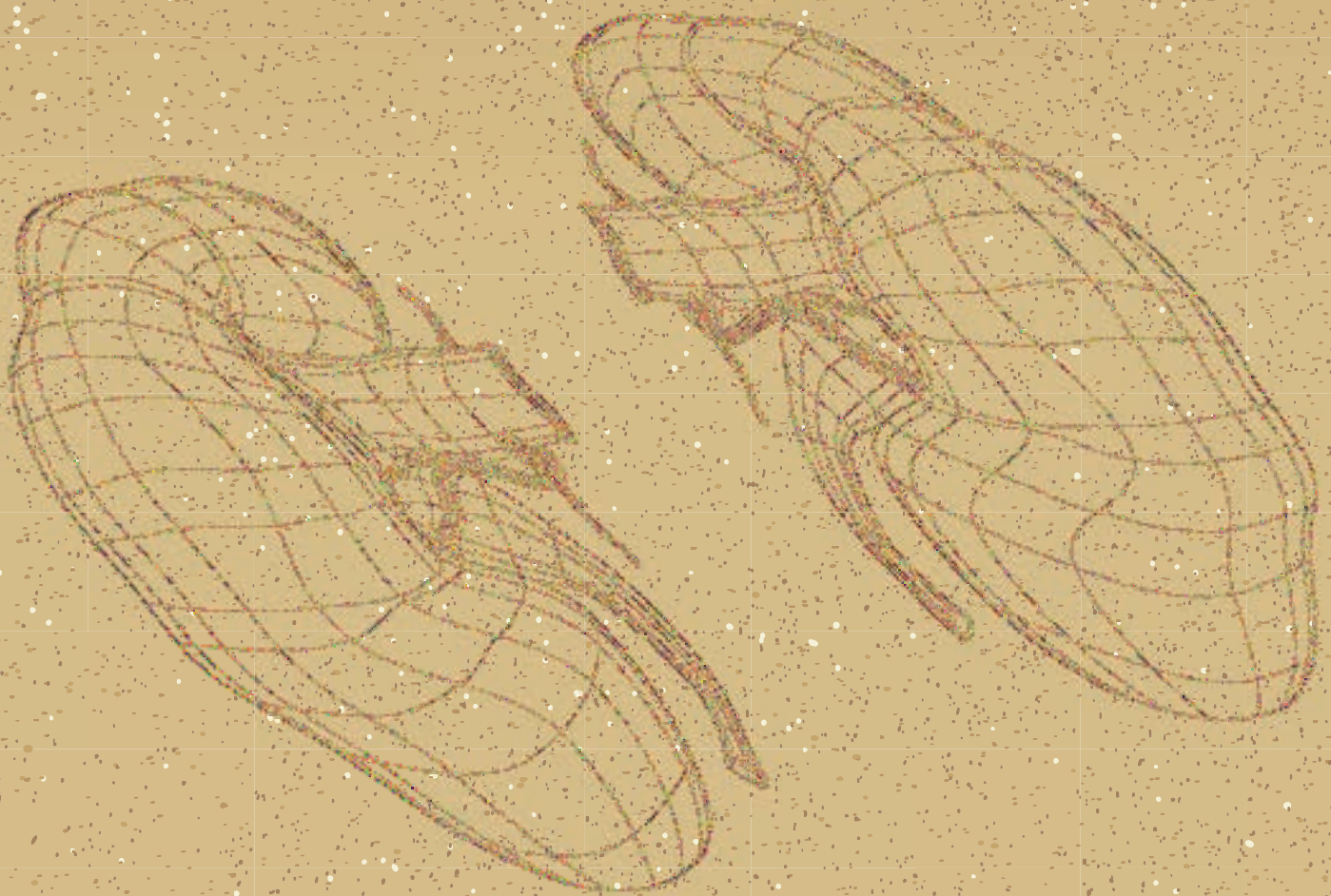


MÖTET I ARILD 2018:

Ny kunskap kommer att radikalt





förändra behandlingen av metastaserad njurcancer

Vid årets uro-onkologiska möte i Arild konstaterade professor Christian Beisland, urolog vid Haukeland Universitetssykehus i Bergen, att det inte finns konsensus för hur man följer upp patienter efter kurativt syftande behandling av njurcancer. Det är oklart vilken typ och frekvens av undersökningar man har nytta av. Det finns heller inte evidens för att uppföljning lönar sig. Annika Håkansson, docent och överläkare vid den onkologiska kliniken på Skånes Universitetssjukhus och ansvarig för njurcancerverksamheten vid kliniken i Lund och Malmö, hade en genomgång av nyligen publicerade studier som helt kommer att förändra behandlingen av metastaserad njurcancer.

"Det är angeläget att utveckla kliniska rekommendationer som bygger på analys av hur sjukdomen progredierar och vad som är fördelaktigt för det medicinska utfallet."

Med det ursprungliga syftet att utöka samarbetet mellan urologer och onkologer i Sverige som arbetar med omhändertagande och behandling av patienter med urologiska tumörer hölls den 21:a uro-onkologiska uppdateringen om urologisk cancer år 2018 med fokus på njurcancer och peniscancer. Som tidigare år presenterades översikter inom aktuella och kontroversiella områden vilket med automatik utmynnade i intensiva diskussioner och givande dialog mellan svenska specialister. Nedan följer ett referat av två viktiga föredrag under mötet.

UPPFÖLJNING AV LOKALISERAD NJURCANCER - VARFÖR, HUR OCH FÖR VILKA PATIENTER?

Nyligen visade en genomgång av alla internationella riktlinjer för njurcancer

att det inte föreligger konsensus för uppföljning av opererade patienter (Williamson et al, BJU 2016). Man kan konstatera att riktlinjer och uppföljningsstrategier varierar väsentligt, speciellt vad gäller frekvens och tidpunkt för bildiagnostik. I många länder har olika uppföljningsprotokoll utvecklats som tar hänsyn till både patient- och tumöregenskaper. Det saknas generellt evidens för huruvida fördelarna med olika protokoll överväger potentiell risk/börda. Istället har de flesta rekommendationer godkända av nationella styrgrupper utvecklats genom paneldiskussion och inte bara tagit hänsyn till aktuell litteratur utan även beprövad erfarenhet och subjektiv bedömning av panelmedlemmar. Inte överraskande resulterar detta i stora skillnader mellan publicerade riktlinjer. Ovan gäller även våra egna och EAU:s riktlinjer och Christian Beisland ”var överbevisad om att ingen utsagn var skrevet av noen senior professorer over en øl i baren”. Variationen mellan, och låg evidens för, riktlinjer gör att i slutändan kommer intensitet och längd av uppföljning ske efter den enskilda urologens gottfinnande efter riskstratifiering av individuella patienter. Det är angeläget att utveckla kliniska rekommendationer som bygger på analys av hur sjukdomen progredierar och vad som är fördelaktigt för det medicinska utfallet.

Beisland visade att i ett modernt patientmaterial är det ungefär 60 procent som genomför uppföljning enligt protokoll. 10 procent faller ifrån med recidiv, 10 procent går ur med annan sjukdom eller död och återstående 20 procent går på kontroller, men ”slarvigt”, och utanför riktlinjerna.

Christian Beisland är medförfattare till en helt nyligen utkommen artikel (Dabestani et al, Eur Urol. In press 2018). ”Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis”. Man har retropektivt samlat data från 1 889 konsekutivt opererade patienter utan metastaser från 12 centra i åtta europeiska länder. Man valde att starta från 2006, det vill säga i början av tyrosinkinaseran och avslutade 2011, vilket möjliggjorde ett minimum av fyra års uppföljning. RECUR är en något krystad akronym av den längre titeln “the euRopEan association of urology renal cell carcinoma guidelines panel Collaborative multi-center consortium for the studies of follow-Up and recurrence patterns in Radically treated renal cell carcinoma patients”.

De äldre prognostiska modellerna som UISS (UCLA integrated staging system for renal cell carcinoma) eller

Leibovich-score stämmer ganska väl även i ett modernt patientmaterial, men är förmodligen dåligt kalibrerade då de är baserade på vanlig lungröntgen vid diagnos vilket missar en del fall som är metastaserade redan vid upptäckt.

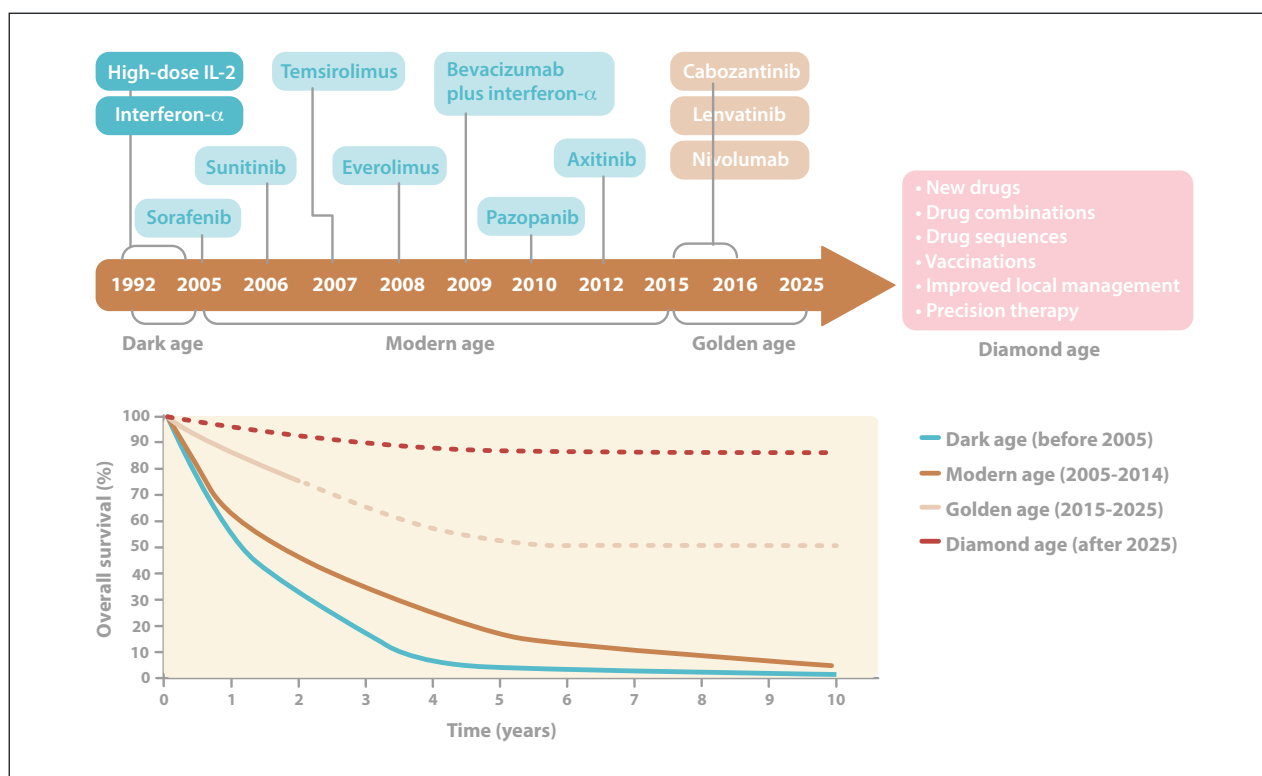
FOKUS PÅ UPPTÄCKT RECIDIV

Till skillnad från tidigare publicerade uppföljningsstudier, fokuserade analysen av RECUR på den vidare behandlingen efter att cancerrecidivet upptäckts. Hypotesen som antogs var att det medicinska utfallet av behandling av recidiv kan vara beroende av riskstratifiering, symptom vid återfall, ålder och omfattning av recidivet. För detta ändamål definierades cancerrecidivet som antingen potentiellt botbart (PC) eller sannolikt obotligt (PI) baserat på dess omfattning. Målet med aktuell studie var att analysera samband mellan njurcancerrecidiv, riskgruppsstratifieringar, behandlingar och efterföljande resultat. 46 procent av cancerrecidiven bedömdes som potentiellt botbara (PC). Hälften av dessa fick behandling i botande syfte. Vid uppföljning konstaterades att 20 procent av alla PC var fria från sjukdom. Tiden till återfall skilde inte mellan PC och PI-patienter i lågrisk-kategori. Detta, tillsammans med en låg femårig återfallsfrekvens, kan tolkas som att mindre

Postoperative months										
	3	6	12	18	24	30	36	48	60	72
AUA (T1N0NX)										
Hx, PE and blood tests			X		X		X*			
CXR			X		X		X*			
Abdominal CT/MRI/US† (only CT/MRI for NSS)	B		X†		X†		X†*			
NCCN (T1a/T1b)										
Hx, PE and blood tests		X	X	X	X		X	X	X*	
CXR or Chest CT			X		X		X*			
Abdominal CT/MRI/US										
Radical	B*									
Partial	B		X		X		X*			
EAU (low risk)										
Chest CT			X				X		X ^D	
Abdominal CT			X				X		X ^D	
Abdominal US		X			X			X		
CUA (T1)										
Hx, PE and blood tests			X		X		X	X	X	X*
CXR			X		X		X	X	X	X*
Abdominal CT / US										
Radical					X				X*	
Partial (optional)	CT*		US		US		US	US	US	US
* Ongoing Follow-up under the clinicians discretion; †optional after baseline; B, baseline; D, patients to be discharged; CXR, chest X-ray; AUA American Urological Association; CUA, Canadian Urological Association; EAU European Association of Urology; Hx history; NCCN, National ComprehensiveCancer Network; NSS, nephron-sparing surgery; PE, physical examination; US ultrasonography.										

* Ongoing Follow-up under the clinicians discretion; † optional after baseline; B, baseline; D, patients to be discharged; CXR, chest X-ray; AUA American Urological Association; CUA, Canadian Urological Association; EAU European Association of Urology; Hx history; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NSS, nephron-sparing surgery; PE, physical examination; US ultrasonography.

Figur 1. Jämförelse mellan internationella riktlinjer för uppföljning av lågrisk/T1 tumör. (Williamson et al, 2016)



Figur 2. Entering the golden age of RCC treatment (från Hsieh et al, Renal Cell Carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 9;3:17009)

frekvent uppföljning är möjlig utan att öka risken att missa recidiv.

Det är angeläget att undersöka om uppföljande njurcancerkontroller har effekt på patienternas överlevnad. Man behöver då omfattande uppgifter om återfall, behandling av dessa och resultat av behandling. RECUR-databasen tillhandahåller sådana data för klarcellig njurcancer. I lågriskgruppen var återfall sällsynta men övervägande symptomatiska, vilka var en indikator på sämre överlevnadsresultat. Detta dåliga resultat i lågriskgruppen kan vara en följd av för lågfrekvent bilddiagnostik. Kurativt syftande behandling av njurcanceråterfall ger sammantaget dålig effekt på sjukdomsfri överlevnad på lång sikt. Detta är mest framträdande i Leibovich högriskgrupp, i vilken de flesta patienter med potentiellt botbart återfall hamnar.

YTTERLIGARE RÖNTGEN LÖNAR SIG INTE

En slutsats man drar är att det inte lönar sig att öka antalet röntgenundersökningar. Man kan från RECUR-databasen räkna ut att det fordras 200 bilddiagnostiska undersökningar (CT/ultraljud) för att generera ett behandlingsförsök i botande syfte. För att få

”Fortsätter denna utveckling kommer metastaserande njurcancer inte längre att vara en dödsdom utan för en stor andel i stället en kronisk sjukdom eller för en del till och med en botbar sådan.”

en patient att överleva lång tid utan tecken till sjukdom efter botande behandling mot återfall behövs 550 bilddiagnostiska undersökningar.

I dagens era med hög andel incidentellt upptäckt njurcancer kan man konstatera att det föreligger stor samsjuklighet hos njurcancerpatienter. Inte så konstigt då det oftast är andra sjukdomar som triggar bilddiagnostiken. Det är uppenbart att ålder och samsjuklighet påverkar utfallet av behandling och nyttan av uppföljning minskar i högre åldersgrupper. Analysen av patienter i databasen för samsjuklighet och konkurrerande dödsorsaker leder tanken vidare till framtagande av uppföljningsprotokoll baserade på ålder- och riskpoäng. Detaljerna vid ett sådant förfarande återstår att undersöka när-

mare. Huruvida njurcanceruppföljning förebygger symptomatiska återfall är inte känt. Detta och olika varianter av uppföljningsstrategier måste studeras i prospektiva studier.

IMMUNTERAPI – NU I FÖRSTA LINJEN

Under en stor del av den tid jag som urolog behandlat patienter med njurcancer har det inte funnits någon effektiv behandling mot metastaserande sjukdom, förutom enstaka fall som kunde bli föremål för metastaskirurgi. Annika Håkansson, onkolog i Malmö, kallar tiden fram till 2005 ”the dark age”, medan tiden 2005–2015 kan benämnas ”the modern age” (figur 2). Under denna tid började de moderna målstyrda tyrosinkinashämmarna användas. Fler och fler läkemedel registrera-

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Subventioneras endast för:

1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.

2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

Xtandi 40 mg kapslar (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04).
Indikationer: Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** *Risk för kramp-anfall:* Försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Dessutom kan risken för krampfall öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampfall. Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampfall tas från fall till fall. *Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:* Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått Xtandi. PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. *Samtidig behandling med andra läkemedel:* Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmontorer eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om Xtandi administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras. *Nedsatt njurfunktion:* Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. *Kraftigt nedsatt leverfunktion:* En ökad halveringstid för läkemedlet har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion kan öka. *Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom:* Fas 3 studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association Class) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 45\%$, bradykardi eller okontrollerad hypertension. Detta bör beaktas om Xtandi förskrivs till dessa patienter. *Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:* För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. *Användning med kemoterapi:* Säkerheten och effekten vid samtidig användning av Xtandi och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel; en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. *Hjälpämnen:* Xtandi innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel. *Överkänslighetsreaktioner:* Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, tungödem, läppödem och faryngealt ödem har observerats med enzalutamid. **Biverkningar:** *Sammanfattning av säkerhetsprofilen:* De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, huvudvärk och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, icke patologiska frakturer, kognitiv störning och neutropeni. Krampfall inträffade hos 0,5% av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1% av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3% av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriot reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter. *Tabellsammanfattning av biverkningar:* Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas

från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

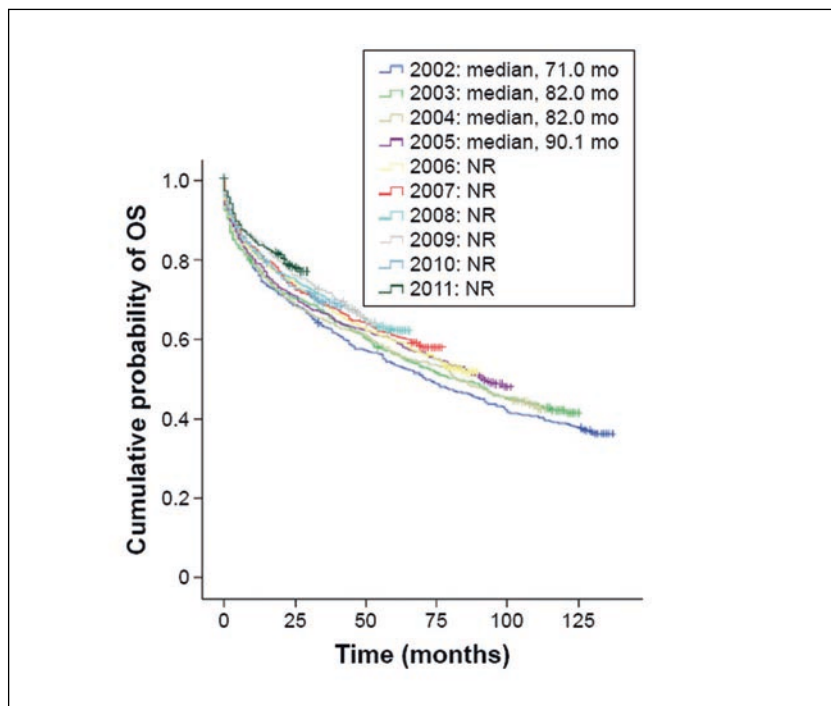
Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering enligt organsystem	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: tungödem, läppödem, faryngelat ödem
Allmänna symtom	mycket vanliga: asteni/trötthet
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuella hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga: huvudvärk vanliga: nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampfall ingen känd frekvens*: posteriot reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärta	ingen känd frekvens*: QT-förlängning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Blodkär	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	vanliga: frakturer** ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramp, muskelsvaghet, ryggsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

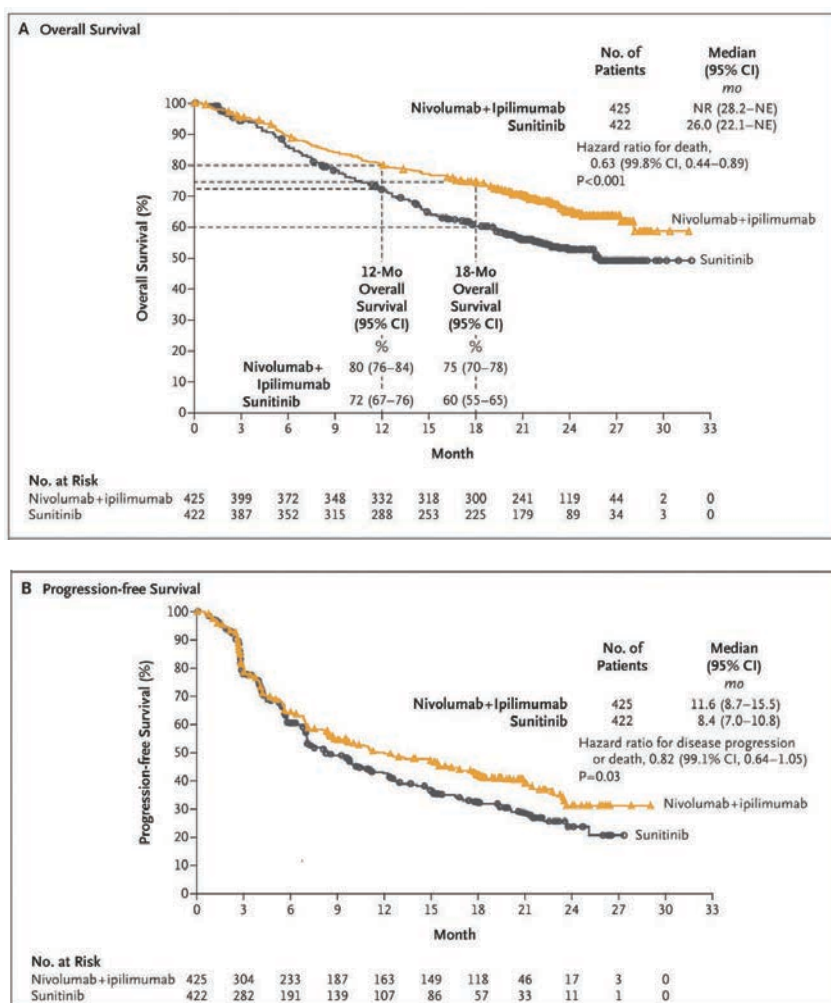
* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion

** Inkluderar alla frakturer med undantag för patologiska frakturer

Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampfall: I de kontrollerade kliniska studierna, drabbades 10 av 2051 patienter (0,5%) av ett krampfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient ($< 0,1\%$) som fick placebo och en patient (0,3%) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampfall eller riskfaktorer för krampfall. I AFFIRM-studien upplevde 7 av 800 behandlade patienter (0,9%) som fått kemoterapi ett krampfall efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid, medan inga krampfall inträffade hos patienter som fick placebo. Flera av dessa patienter hade andra möjliga bidragande faktorer som oberoende ökade risken för krampfall. I PREVAIL studien upplevde en patient (0,1%) av 871 kemoterapi-naiva patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, och en patient (0,1%) som fick placebo, ett krampfall. I bikalutamid-kontrollerade studier upplevde 3 av 380 (0,8%) kemoterapi-naiva patienter behandlade med enzalutamid och 1 bikalutamidbehandlad patient av 387 (0,3%), ett krampfall. I en enarmad studie avsedd att utvärdera incidensen av krampfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampfall (varav 1,6% hade en anamnes med krampfall), fick 8 av 366 patienter (2,2%) behandlade med enzalutamid ett krampfall. Medianen för behandlingslängd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från in vitro-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. *Rapportering av misstänkta biverkningar:* Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2017-09. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.



Figur 3. Kaplan-Meier estimat av total överlevnad hos norska patienter med spridd njurcancer stratifierade i diagnosår (från Beisland et al, OncoTargets and Therapy 2017, 10:5945-5946).



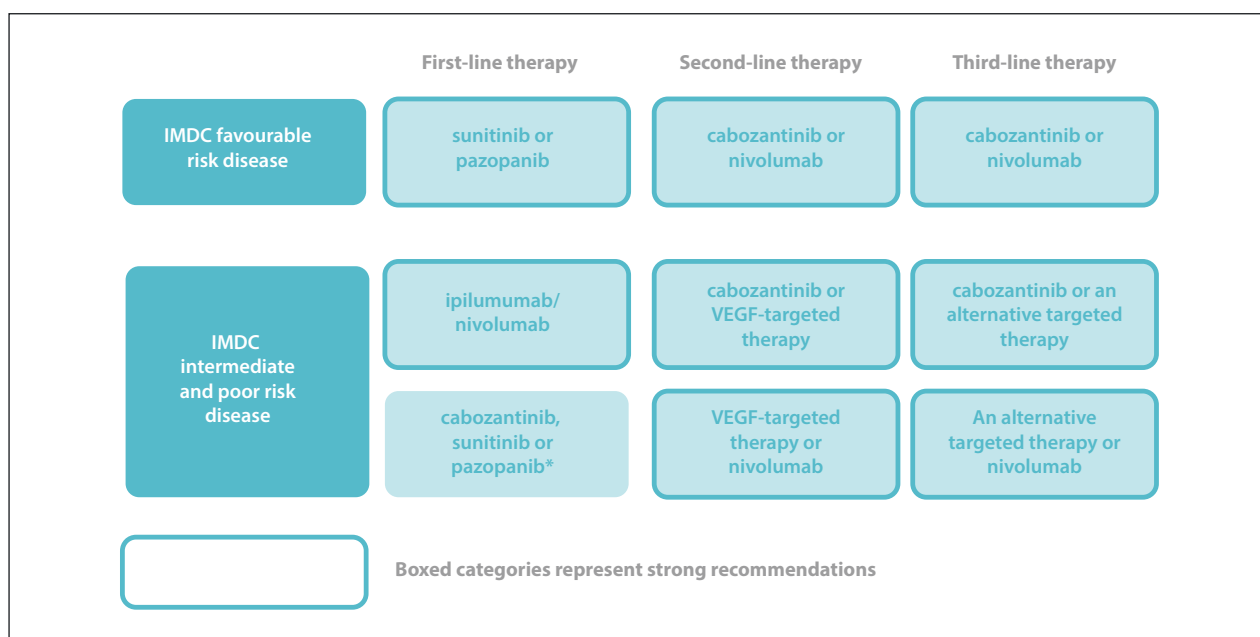
Figur 4. Total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad hos intermediär- och högrisk-patienter. (från Motzer et al, 2018)

des och mer kunskap om dosering, sekventiell behandling och biverkningshantering inhämtades av världens onkologer. Vi kan i efterhand summera att dessa upptäckter också har lett till längre och längre överlevnad hos patienter med spridd njurcancersjukdom. Fortsätter denna utveckling kommer metastaserande njurcancer inte längre att vara en dödsdom utan för en stor andel i stället en kronisk sjukdom eller för en del till och med en botbar sådan (figur 2 & 3).

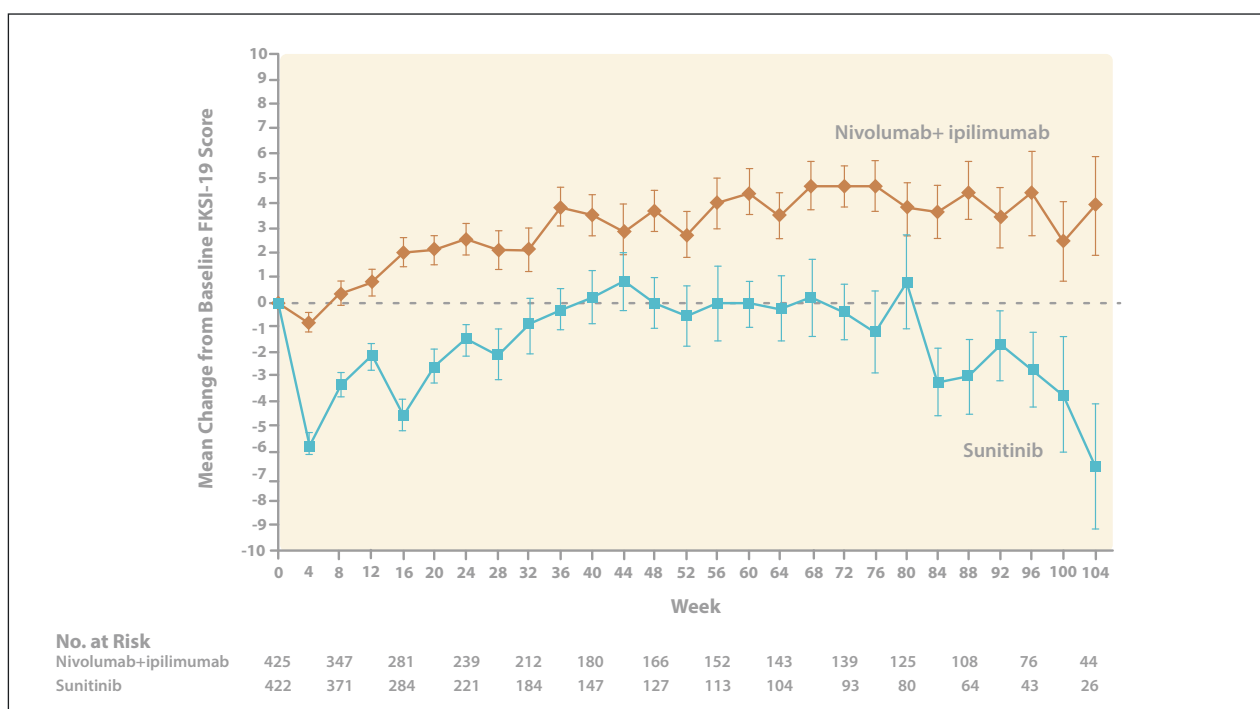
För fem år sedan utsåg tidskriften Science immunterapi vid cancer till "Breakthrough of the Year" i konkurrens med nio andra vetenskapsområden. Redaktörerna på tidskriften hade ett fuktigt finger i luften och kallade år 2013 en vändpunkt då flera studier påvisade potentialen för denna princip att behandla även avancerade stadier av tidigare svårbehandlade cancerformer. Det första läkemedlet av denna typ var anti-CTLA-antikroppen ipilimumab mot metastaserande melanom. Sedan ipilimumab anlände har ett antal andra molekyler uppmärksammats. Mest kända är antikroppar mot PD-1 på immun-celler. Anti-PD-1-antikroppar fungerar komplementärt till ipilimumab och kan kombineras med det för mer kraftfulla resultat. Nivolumab, en anti-PD-1-antikropp, är redan godkänd för andra linjens behandling vid avancerad njurcancer efter att ha visat överlevnadsvinst (Motzer et al, 2015) och ganska nyligen etablerad även i Sverige. Även ipilimumab i en dos av 3 mg/kg har testats vid njurcancer vid en studie (Yang et al, 2007) och hade bra effekt men vidare utveckling som monoterapi har begränsats av toxicitet. Kombinationsbehandling med nivolumab plus ipilimumab visar lovande effekter vid flera andra tumörtyper med större respons än enbart ett läkemedel.

STUDIE SOM FÖRÄNDRAR BEHANDLING

Bernard Escudier presenterade resultatet av CheckMate 204 redan på ESMO i Madrid, i september 2017, och senare på ASCO-GU i San Francisco i februari 2018. Denna betydelsefulla fas III RTC kommer ha betydande inverkan på framtida behandling av avancerad njurcancer. Nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib testades hos 1 096 ti-



Figur 5. Uppdaterade European Association of Urology (EAU) riktlinjer för första linjens behandling av metastaserad njurcancer. IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; VEGF = vascular endothelial growth factor. *Pazopanib enbart för intermediärrispatienter.



Figur 6. Hälsorelaterad livskvalitet hos intermediär- och högriskpatienter. Poäng på FKSI-19 index varierar mellan 0 och 76 där högre poäng indikerar färre symptom (från Motzer et al, 2018).

digare obehandlade patienter med metastaserande njurcancer. ORR hos intermediär/högriskpatienter var 42 procent med 9,4 procent komplett remission för nivo+ ipi mot 27 procent med 1,2 procent komplett remission för sunitinib. Vidare blev inte mediantiden för respons uppnådd för nivo+ipi mot

18 månader för sunitinib. Median progressionsfri överlevnad (PFS) var 11,6 månader för nivo+ipi mot 8,4 månader för sunitinib. Median total överlevnad (OS) uppnåddes inte för nivo+ipi jämfört med 26 månader för sunitinib. Enligt Dr Escudier är nivolumab plus ipilimumab den nya "standard of care"

2018 och EAU har varit snabba med att ändra guidelines (Powles et al, 2018; Figur 3). Man bedömer att resultatet av CheckMate 2014 förändrar första linjens behandling och får dessutom konsekvenser för valet av efterföljande behandlingar. I fall där immunterapi inte är säkert eller genomförbart bör alter-

nativa läkemedel som sunitinib, pazopanib och cabozantinib övervägas. Vidare är resultaten av behandling av lågriskpatienter ännu ej mogna. Därför förblir sunitinib eller pazopanib fortsatt rekommenderat för denna undergrupp.

16 april 2018 godkände FDA motsvarande indikation för kombinationen nivolumab + ipilimumabi i USA.

stratifierades med hänsyn till PD-L1-status och man noterar något bättre respons hos PD-L1-positiva patienter. IMmotion 151 är dock kritiserad då man funnit en betydande diskrepans mellan data bedömda av ansvariga forskare och den oberoende granskningen som med strängare kriterier visade en mycket mindre fördel.

immunterapi vid avancerad njurcancer. Annika Håkansson och många andra njurcanceronkologer kallar den till och med "golden age" som kontrasterar till "the dark ages" före 2005 då det enbart fanns toxiska interferon- och IL2-behandlingar att tillgå. Många frågor kvarstår dock obesvarade; Är PD-1- och PD-L1-hämmare likvärdiga? Hur länge ska patienter behandlas? Ska man pausa hos responders? Vilka ska behandlas trots progression? Vilka doser och behandlingsschemata är optimala? Annika Håkansson siktar mot "the diamond age" i framtiden.

REFERENSER:

Williamson TJ, Pearson JR, Ischia, et al. Guideline of guidelines: follow-up after nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU int* 2016;117(4):555-562

Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, et al. Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis. *Eur Urol Focus*, in press 2018

Motzer RJ, Nizar MT, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277-1290

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

Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30:825-830

Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated european association of urology guidelines: Recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol* 2018; 73: 311-315



"Vi är nu i början av en ny era med kombinationsbehandling innefattande immunterapi vid avancerad njurcancer."

BÖRJAN AV EN NY ERA

Man tror också att andra kombinationer kan ge lovande resultat. Det pågår en rad fas-III-studier med kombinationsbehandling med PD-1/PD-L1- och VEGF-hämmare. På årets ASCO-GU presenterades IMmotion 151 där atezolizumab, en PD-L1-hämmare i kombination med Bevacizumab, en VEGF-hämmare visade bättre progressionsfri överlevnad jämfört med sunitinib i första linjen. Patienterna

Andra pågående studier är JAVELIN Renal 101 med avelumab + axitinib vs sunitinib och KEYNOTE-426 med pembrolizumab + axitinib vs sunitinib. Olyckligtvis kommer ingen av studierna ovan att jämföras med det nya "standard of care", det vill säga nivolumab + ipilimumab i första linjen och även nystartade studier kommer att använda fel kontrollarm (sunitinib).

Vi är nu i början av en ny era med kombinationsbehandling innefattande

MAGNUS FOVAEUS, DOCENT, UNIVERSITETSSJUKHUSÖVERLÄKARE,
VO UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG,
MAGNUS.FOVAEUS@VGREGION.SE

