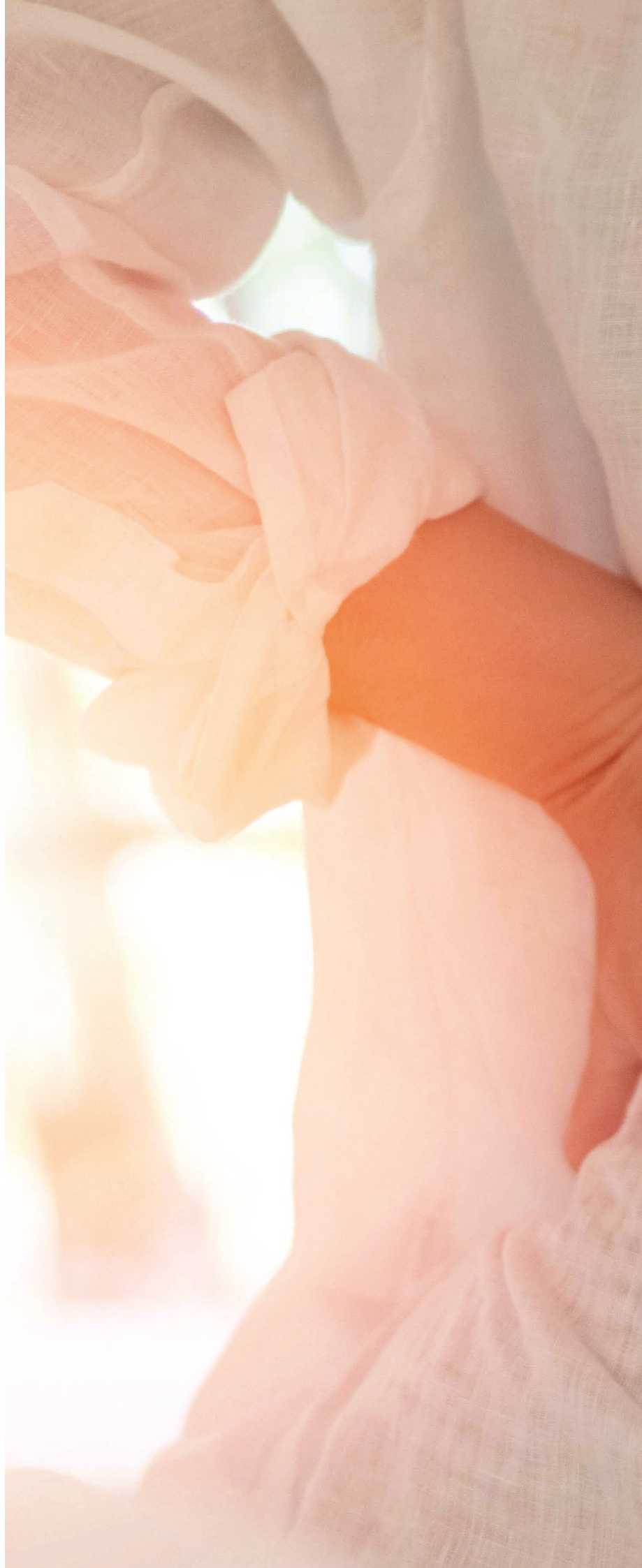


Utvecklingen av behandling mot njurcancer går framåt i snabb takt. Från att patienter tidigare dog i brist på aktiva läkemedel finns det idag kombinationsbehandling som förbättrar överlevnaden markant.

– Det är oerhört mycket som händer, det är väldigt spännande att jobba med njurcancer just nu, säger docent Magnus Lindskog, onkolog vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

**H**an har fullt fokus på njurcancerområdet och den positiva utveckling han just nu upplever. Magnus Lindskog är bland annat huvudansvarig för en genomgång av alla njurcancerpatienter som hittills behandlats med dubbel immunterapi i första linjen i Sverige, en satsning som initierats av njurcancergruppen inom Svensk Förening för Urologisk Onkologi.

Magnus Lindskog är också nationell huvudprövare i en ny fas 3-studie som





**Snabb utveckling**  
av behandling ger  
hoppfull bild av  
**njurcancerområdet**

startar inom kort där tre behandlingsarmar i första linjen ska jämföras. Syftet är dels att undersöka om antingen förstärkt immunterapi med dubbel checkpointblockad i kombination med TKI, alternativt tillägg av en hämmare av hypoxia-inducible factor (som typiskt har abnormt ökad aktivitet vid klarcellig njurcancer) till checkpointhämmare och TKI, ger bättre effekt än enbart kombination av en checkpointhämmare + TKI (kontrollarm).

Fram till 2005 var interferonbehandling den enda godkända medicinska behandlingen av njurcancer i Sverige. Sedan kom de målinriktade behandlingarna, tyrosinkinashämmare (TKI), som hämmar tumörcellernas blodkärlsförsörjning (angiogenes) och därmed tillväxt. Detta blev standardbehandling i tio år framåt. Rationalen för TKI var fyndet att klarcellig njurcancer (den vanligaste formen) drivs av en genetisk skada på kromosom 3p där inaktivering av von Hippel-Lindau-genen medför att njurcancer cellerna felaktigt upplever syrebrist och producerar kaskader av faktorer som aktiverar angiogenes. TKI är målriktade mot den signaleringen.

– Den totala överlevnaden för patientgruppen har förbättrats avsevärt sedan införandet av målinriktade läkemedel.

### IMMUNTERAPI ÖKAR ÖVERLEVNA DEN

2016 kom målriktad immunterapi vid njurcancer, först i form av antikroppen nivolumab mot receptorn PD-1, som då först användes när sjukdomen försämrats trots TKI-behandling.

– Sedan knappt två år tillbaka ger vi nu två immunologiska läkemedel i kombination som första linjens behandling till många patienter med njurcancer. Båda är T-cellscheckpointhämmare med olika angreppssätt där behandlingen syftar till att ”läsa upp” tumörcellerna för angrepp från kroppens egna T-lymfocyter, en direkt konsekvens av nobelprisupptäckten av T-cells-checkpoints i cancer.

I studien som ligger till grund för användningen av dubbel immunterapi sågs att cirka tio procent av patienterna uppnådde komplett remission. En nyligen genomförd genomgång av de patienter som hittills behandlats i Stock-



Docent Magnus Lindskog i Uppsala är just nu helt koncentrerad på njurcancerområdet. "Det händer mycket och det känns spännande och hoppfullt", säger han.

**Det är det senaste, att kombinera TKI med checkpoint-hämmare. Det är två läkemedel ur olika klasser som slår mot sjukdomen från två håll. Det finns flera lovande kombinationer som har kommit bara sista året och vi hoppas flera av dessa kombinationsbehandlingar blir godkända i Sverige inom kort.**

holm och Uppsala kan bekräfta det.

– Det låter inte så mycket men jämfört med att vi bara har haft bromsande behandling tidigare är det ett stort steg framåt. En större andel patienter

svarar partiellt på behandlingen. Responserna på immunterapi kan bli långvariga. Om detta innebär chans till långsiktig bot vet vi inte än, säger Magnus Lindskog.

## // Det finns idag nästan inga etablerade biomarkörer som är kliniskt användbara. Det är ett intensivt forskningsfält, bland annat har vi en nystartad studie i Sverige där vi registrerar de här behandlingarna i en ny patientöversikt, IPÖ.

Nytt de senaste åren är att kombinera immunterapi med tyrosinkinashämmare. Än så länge är en sådan kombination godkänd i Sverige.

– Det är det senaste, att kombinera TKI med checkpoint-hämmare. Det är två läkemedel ur olika klasser som slår mot sjukdomen från två håll. Det finns flera lovande kombinationer som har kommit bara sista året och vi hoppas flera av dessa kombinationsbehandlingar blir godkända i Sverige inom kort.

Studier visar att andelen som svarar objektivt på de nya behandlingarna ligger runt 55–70 procent med uppemot 15 procent kompletta remissioner.

Med immunterapi som för de flesta andra behandlingar finns det önskad biverkningar.

– Riskerna är att patienterna får ett överslag i sin immunrespons och blir "autoimmuna". Det kan leda till inflammationer i stort sett i vilket organ som helst i kroppen, som i värsta fall kan bli livshotande. Men för många blir det relativt lindrigt. Vid kraftigare reaktioner ger vi immundämpande läkemedel, främst kortison i höga doser.

### PATIENTER I OLIKA RISKGRUPPER

Njurcancerpatienterna delas in i olika riskgrupper; låg, intermediär och hög risk. Detta utifrån sex olika riskfaktorer: Hb, kalcium, neutrofilvärde, trombocytantal, allmäntillstånd (performance status) och tid från njurtumör till behandlingskrävande metastaser.

– En individuell bedömning görs och har patienten en eller flera riskfaktorer ska man ha immunterapi-innehållande kombinationsbehandling som första behandling.

Patienter som saknar riskfaktorer bedöms som låg risk och kan ofta leva

under många år med sin sjukdom. För denna grupp rekommenderas ofta TKI som första behandlingsalternativ, ibland kan sjukdomen initialt följas med datortomografi helt utan behandling.

– I lågriskgruppen finns också de med mer aggressiv sjukdom, även om de formellt inte har riskfaktorer enligt kriterierna ska de förmodligen också ha kombinationsbehandling med både ett TKI-preparat och immunterapi och detta är nu också godkänt som ett alternativ. Även i denna grupp måste vi lära oss att skraddarsy behandling efter varje individ, säger Magnus Lindskog.

Gruppen med intermediär risk har en överlevnad på knappt två år och för hög risk ligger medianöverlevnaden på under ett år.

– Överlevnadsstudierna är gjorda under den era när vi bara hade TKI att tillgå, vi hoppas på att förbättra siffrorna kraftigt för dem med riskfaktorer i och med de nya kombinationsbehandlingarna, säger Magnus Lindskog.

### SAKNAS BIOMARKÖRER

Utmaningen idag är att förstå vem som svarar på vilken behandling.

– Studierna talar för att det är sannolikt att man får bättre effekt av immunterapi om tumören uttrycker ligan den för PD-1 (PDL-1) eller har så kallade sarkomatoida drag, men även patienter vars tumörer inte har dessa karaktäristika kan svara bra på immunterapi.

### *Hur är det med biomarkörer, finns det för njurcancer?*

– Det finns idag nästan inga etablerade biomarkörer som är kliniskt användbara. Det är ett intensivt forskningsfält, bland annat har vi en nystar-

tad studie i Sverige där vi registrerar de här behandlingarna i en ny patientöversikt, IPÖ. Parallellt pågår det också studier där man tar både tumörvävnad och blod för olika typer av analyser i syfte att försöka identifiera selektiva biomarkörer.

De senaste åren har forskningen om njurcancer blivit mer aktiv i Sverige. Bland annat görs studier utifrån njurcancerregistret.

– Det pågår epidemiologisk forskning där man drar nytta av att Sverige har nationella kvalitetsregister som många andra länder saknar. Det handlar om studier kring allt ifrån hur det går överlevnadsmässigt, operationstekniker och tumörstorlek till hur det har gått för patienter med metastaserad sjukdom över tid sedan de nya läkemedlen kom.

Något Magnus Lindskog och hans kollegor är intresserade av och kommer att studera närmare är kombinationen av precisionsstrålbehandling och immunterapi vid njurcancer.

– Vi tror att stereotaktisk strålbehandling (när strålning ges med hög precision och i hög dos per fraktion) eventuellt skulle kunna stimulera immunförsvaret mot tumören. Vi behöver förstå om detta gör att vi kan optimera immunresponsen ännu mer.

### VILL SE FLER STUDIER OM METASTASER

Just biologin i metastaser vid njurcancer är något Magnus Lindskog tycker att det borde forskas mer om.

– Vi ser tydligt att man kan ha ett flertal metastaser varav de flesta svarar på en viss behandling men någon blir resistent och börjar växa. Vi behöver förstå vilken biologi som ligger bakom den här resistensen.

Har patienten metastaser redan vid njurcancerdiagnosen är det idag inte heller en självklarhet att patienten tjänar på att primärtumören opereras bort.

– Vi vet egentligen inte om det är bäst att genomgå nefrektomi först och därefter starta onkologisk behandling eller om vi bör gå direkt till onkologisk behandling med immunterapi. Mycket talar för att det är viktigare att starta onkologisk behandling tidigt för patienter med intermediär eller hög risk, säger Magnus Lindskog och fortsätter:



– Vid ett bra svar på onkologisk behandling kan patienten i ett senare skede diskuteras för operation av njuren.

Metastaskirurgi har använts länge vid njurcancer och är fortsatt användbart vid enstaka metastaser hos patienter i gott allmäntillstånd.

– I en retrospektiv studie i Sverige kunde vi visa att njurcancerpatienter som genomgått metastaskirurgi eller strålbehandlats stererotaktiskt mot en eller några metastaser hade påfallande lång överlevnad.

### ***Sequenseringar och NGS, är det aktuellt för njurcancer?***

– Det används inte så mycket vid njurcancer, inte alls i den kliniska vardagen. Där är vi inte framme än, vi vet helt enkelt inte vilka gener vi ska titta på. Flera gener på kromosom 3 p som är involverade i kromatin-remodellering av tumörcellernas DNA har till exempel kopplats till prognos. En annan intressant gen är MET som eventuellt kan ha betydelse för läkemedelsval. Vi står i startgroparna för en studie om detta i Sverige.

Njurcancer drabbar cirka 1 200 personer om året i Sverige. En majoritet av de som drabbas är över 60 år och sjukdomen är vanligare hos män än hos kvinnor. Många har inte symtom då njurcancer upptäcks och mer än 60 procent av njurcancerfallen upptäcks när man utreder för något annat. Överlevnaden hos patienter utan metastaser är ungefär 80 procent efter en femårsperiod. Motsvarande siffra för patienter med metastaser ligger på cirka 17 procent. Orsaken till njurcancer är inte klarlagd, men rökning och övervikt ökar risken.

Källa: Njurcancerföreningen.se, Cancerfonden.se

### ***Vad tror du om framtiden?***

– De närmaste fem åren kommer det förmodligen att ske en explosionsartad utveckling kring förståelsen för vilka patienter som har långvarig nytta av kombinationsbehandling med immunterapi och hur effekten kan optimeras. Jag tror att vi är i en fas av någon slags exponentiell utveckling av behandlingsmöjligheter. Vi kommer också att lära oss mer om vilka patienter som riskerar livshotande biverkningar av våra behandlingar, det finns ju tyvärr de som dör av behandlingen idag. Paral-

lellt som vi inför de här nya behandlingarna måste vi identifiera prediktiva faktorer så att vi kan selektera patienterna. Ett annat viktigt och hittills understuderat område är att välja bästa behandling för de patienter som har olika typer av icke-klarcellig njurcancer.

MATILDA LANN,  
MEDICINJOURNALIST

