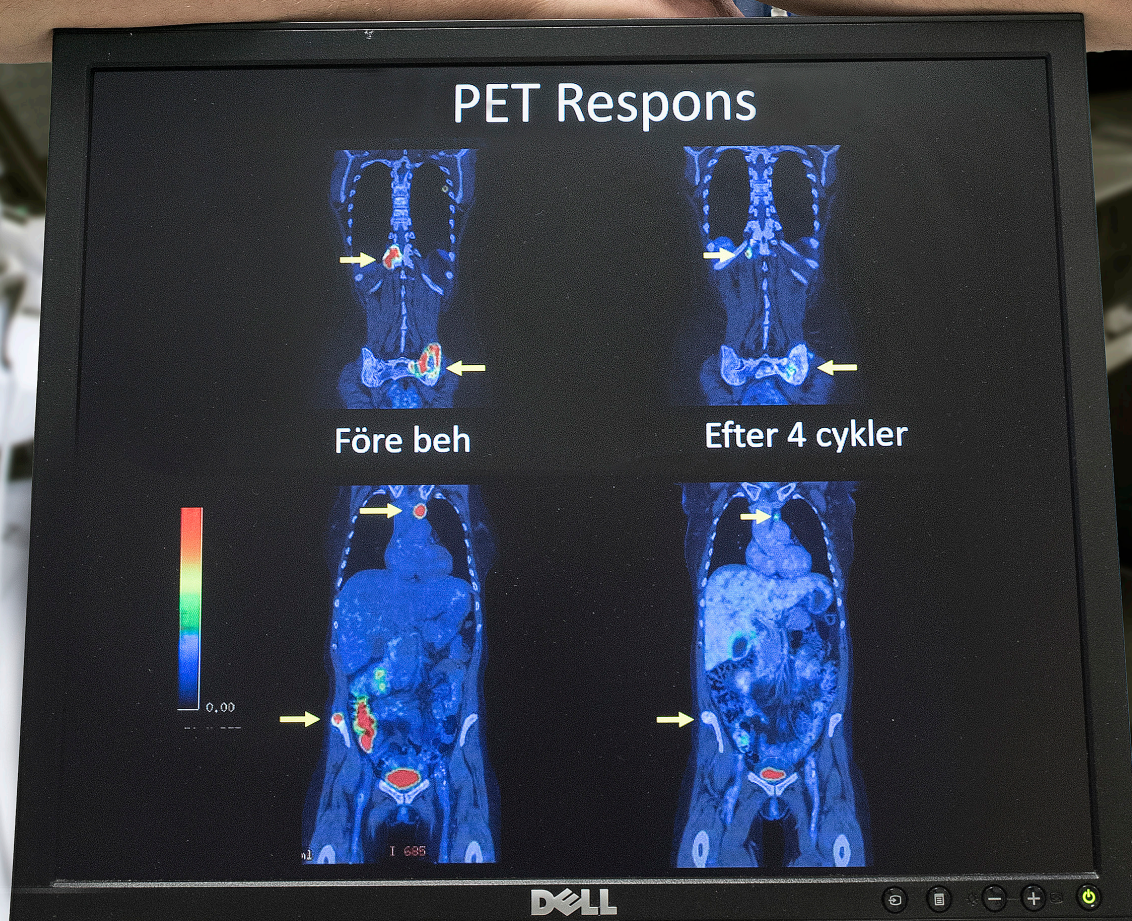


Njuncancerforskaren Magnus Lindskog, som har arbetat med denna komplexa cancerform i 14 år, kunde tidigare inte föreställa sig att utvecklingen inom området skulle bli så positiv.

Foto: BOSSE JOHANSSON



I en intervju i Onkologi i Sverige 2021 förutsåg njurcancerforskaren **Magnus Lindskog** att det under de kommande fem åren skulle ske en explosionsartad utveckling inom olika kombinationsbehandlingar vid metastaserad njurcancer. Nu, tre år senare, har detta blivit verklighet. Nya data om förbättrad långtidsöverlevnad vid behandling med en kombination av TKI-hämmare och immunterapi liksom långtidsuppföljning av dubbel immunterapi gör honom optimistisk inför framtiden. ”Det är patienter med riskfaktorer för ett snabbt sjukdomsförlopp som har störst nytta av de nya effektiva kombinationsbehandlingarna, men vi måste bli ännu bättre på individanpassning och på att mäta livskvaliteten,” säger Magnus Lindskog.

Nya kombinationsbehandlingar **förlänger överlevnaden**

Omkring 1 200 personer, dubbelt så många män som kvinnor, med en medianålder på 69 år, får varje år diagnosen njurcancer i Sverige. Det är med andra ord en relativt ovanlig cancerform. Prognosen vid icke spridd sjukdom är mycket god, omkring 85 procent av patienterna lever mer än fem år efter diagnosen. Vid primärt metastaserad sjukdom är femårsöverlevnaden endast cirka 20–25 procent, sena recidiv har något bättre prognos.

Dödligheten i sjukdomen har minskat de senaste 40 åren liksom andelen patienter med spridd sjukdom vid diagnostillfället, som idag utgör knappt 15 procent av alla som diagnostiseras med njurcancer.

Forskningen har varit intensiv de senaste åren och på behandlingsfronten har det skett en närmast explosiv utveckling när det gäller avancerad njurcancer. Från att ha varit en sjukdom med mycket dålig prognos finns det idag en rad kombinationsbehandlingar, bland annat dubbel immunterapi, som förlänger överlevnaden avsevärt.

Från interferon till adjuvant behandling

Docenten och överläkaren Magnus Lindskog på Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, som ansva-

rar för den onkologiska behandlingen av njurcancer i Region Stockholm, såg ganska ljust på framtida behandlingsmöjligheter för de svårast sjuka patienterna redan för tre år sedan.

Och idag, efter flera positiva internationella studieresultat, är han ännu mer hoppfull.

– Jag har arbetat med njurcancer sedan 2010 och jag hade inte kunnat föreställa mig denna utveckling. Det enda vi hade att erbjuda patienter med spridd njurcancer fram till början av 2000-talet var interferon. 2005–2006 kom de första målinriktade behandlingarna, de så kallade tyrosinkinashämmarna (TKI) och från 2016 introducerades gradvis immunterapi med checkpointhämmare som banar vägen för T-celler, ett effektivt kroppseget vapen mot njurcancer om man lyckas kringgå tumörens försvar.

– Sedan dess har man infört behandlingar med olika kombinationer av immunologiska läkemedel, så kallad dubbel immunterapi och lärt sig kombinera TKI med immunterapi, förklarar Magnus Lindskog.

Ungefär en sjättedel av alla patienter med njurcancer får återfall efter kirurgi. Nytt sedan 2022 är att så kallad adjuvant behandling med checkpointhämmaren

pembrolizumab efter operation numera är godkänd i Sverige.

– Denna typ av tilläggsbehandling har visat sig kunna minska risken för återfall med nära 30 procent och behandlingen bör diskuteras med alla patienter i gott allmäntillstånd som opererats för klarcellig njurcancer (som är den vanligaste undergruppen) och som har någon av flera definierade riskfaktorer för ökad återfallsrisk.

Tyst cancer med positiva studieresultat

Njurcancer är ett samlingsnamn för många olika typer av cancer som utgår från njuren och patienterna delas in i olika riskgrupper för återfall. Viktigast är tumörstorlek och omfattningen av tumörväxten i njuren och angränsande blodkärl, eventuell spridning till lymfkörtlar, och tumörcellernas aggressivitet (tumörgrad).

Njurcancer kan vara en "tyst" cancersjukdom som inte sällan upptäcks av en slump i samband med andra undersökningar vilket leder till att tumörerna kan ha hunnit växa sig stora innan diagnosen ställs.

Den adjuvanta behandlingen bygger på resultat från den internationella fas 3-studien KEYNOTE-564 som först presenterades på konferensen ASCO-GU 2022. Patienterna i studien hade opererats för klarcellig njurcancer med ökad risk för återfall. De randomiserades till behandling med checkpointhämmaren pembrolizumab eller placebo under ett års tid. Efter två år uppskattades den sjukdomsfria överlevnaden till 77 procent hos dem som fick checkpointhämmare jämfört med 68 procent hos dem som fick placebo.

– Då såg vi för första gången en tydlig positiv effekt av en tilläggsbehandling efter operation för lokalt avancerad eller biologiskt aggressiv njurcancer, säger Magnus Lindskog, som betecknar resultaten som ett paradigmskifte.

I januari i år presenterades 4-årsuppföljningen från samma studie på ASCO-GU-mötet och för första gången har man nu visat att adjuvant immunterapi också förlänger totalöverlevnaden efter operation av njurcancer med riskfaktorer, med en relativ riskreduktion för död på 38 procent.

– Detta är en viktig och kliniskt betydelsefull nyhet, betonar Magnus Lindskog och tillägger:

– Adjuvant behandling ökade som förväntat risken för biverkningar jämfört med placebo och andelen som fick mer allvarlig toxicitet (grad 3–4) var ungefär 1 av 5 patienter.

Dubbel immunterapi

Det senaste året har även långtidsuppföljning (i median 8 år) av CheckMate 214-studien presenterats, den fas 3-studie som var först med att visa en bättre totalöverlevnad för patienter med spridd njurcancer och riskfaktorer som behandlades med två checkpointhämmare (ipilimumab + nivolumab, så kallad "dubbel immunterapi") jämfört med TKI.

– Överlevnadsskillnaden är fortsatt mycket tydlig, vilket stärker oss i övertygelsen att dubbel immunterapi verkligen medför en fortsatt överlevnadsvinst över tid för dessa patienter, säger Magnus Lindskog.

Under de senaste åren har man även börjat kombine-

»Flertalet får inte sämre livskvalitet av kombinationsbehandlingar men livshotande biverkningar förekommer och de kan vara mycket utmanande att hantera.«

ra immunterapi med TKI där tre olika kombinationsbehandlingar nu finns att välja mellan i Sverige. En aktuell fas 3-studie, CheckMate-9ER, har vid långtidsuppföljning visat att denna typ av kombinationsbehandling ger ökad överlevnad för patienter med njurcancer jämfört med enbart TKI-behandling.

Efter en lång uppföljningstid på mer än 4,5 år ser vi att denna behandling ger en överlevnadsfördel för personer som lever med spridd njurcancer. Det är viktiga data som betonar att den gynnsamma effekt som tidigare setts för den här kombinationen verkligen förlänger livet för dessa svårt sjuka patienter. Ytterligare två studier, CLEAR och KEYNOTE-426, har visat likartade data med klar överlevnadsvinst av att kombinera TKI + immunterapi jämfört med enbart TKI. De tre kombinationerna med TKI + immunterapi har aldrig jämförts mot varandra och Vårdprogramsgruppen för Njurcancer i Sverige bedömer dem som likvärdiga. Överlevnadsvinsten med TKI + immunterapi ses hos patienter med riskfaktorer även om patienter med en mer stillsam njurcancersjukdom också kan svara gynnsamt på kombinationsbehandling.

Att det är mycket positivt på gång inom forskning och behandling och att de långtidsdata man ser idag är lovande och glädjande instämmer Magnus Lindskog i, men det finns också mycket kvar att göra, påpekar han.

– Vi behöver bli bättre på att hitta markörer för att se vilken behandling som passar bäst för den individuella patienten. Det är en stor utmaning att differentiera vilka som verkligen har nytta av de många olika behandlingsalternativ som finns idag. Vi måste också börja mäta livskvalitet i större utsträckning än idag. Ökad överlevnad är inte alltid allt. Aggressiv behandling ger ofta biverkningar som kan vara svåra och som därmed påverkar patientens livskvalitet, säger han och fortsätter:

– Flertalet får inte sämre livskvalitet av kombinationsbehandlingar men livshotande biverkningar förekommer och de kan vara mycket utmanande att hantera. Att ta hand om biverkningar och bibehålla patientens livskvalitet är en av våra största utmaningar. Här har kontaktsjuksköterskorna en viktig roll och jag hoppas att vi kommer att bli bättre på att mäta livskvalitet så att vi har ett bra underlag när vi möter patienterna.

Kombinationsbehandlingar är inte alltid bäst

Alla behandlingar passar inte alla, understryker Magnus Lindskog. För vissa patienter, med till exempel



K Magnus Lindskog
Överläkare
Tema Cancer

Läkare



Foto: BOSSE JOHANSSON

»Allt handlar heller inte om läkemedel vid njurcancer. Så kallad precisionsstrålbehandling har en viktig roll vid enstaka metastaser liksom kirurgi av njurtumören och ibland en metastas.«

hög samsjuklighet, kan risken med vissa kombinationsbehandlingar vara för stor. Behandlingen behöver därför "skraddarsys" efter förutsättningarna hos varje patient.

– Ja, vi diskuterar varje fall inför behandlingsbeslut, både kollegor emellan när det inte känns självklart, och förstås alltid med patienten, där för- och nackdelar med olika behandlingsval går igenom och patienten får möjlighet att uttrycka sin inställning till de förslag som vi medicinskt bedömer kan vara aktuella. Alla ska erbjudas samma behandlingsmöjligheter oavsett var man bor, säger Magnus Lindskog och påpekar att kombinationsbehandlingar inte alltid är bäst.

– Det är patienter med riskfaktorer för snabbare sjukdomsförlopp som har störst nytta av kombinationsbehandlingar. Men ibland, vid låg risk, kan det vara lika effektivt och skonsammare för patienten att testa ett läkemedel i taget. Allt handlar heller inte om läkemedel vid njurcancer. Så kallad precisionsstrålbehandling har en viktig roll vid enstaka metastaser liksom kirurgi av njurtumören och ibland en metastas, säger han och fortsätter:

– Tidigare genomgick nästan alla patienter med nyupptäckt njurcancer och metastaser först operation av sin njurtumör. Men de senaste fem åren har vi lärt oss att detta inte tycks vara en fördel för patienter med riskfaktorer för ett snabbt sjukdomsförlopp. Dessa kan i stället ha större nytta av att direkt starta onkologisk behandling. Samtidigt har förmodligen patienter med

en stor njurtumör och små eller enstaka metastaser mycket att vinna på att opereras.

En nordisk fas 3-studie (Nordic Sun Trial), ledd från Danmark, försöker för närvarande besvara frågan om patienter med metastaser vid diagnos har större överlevnadschans om de opereras efter inledande onkologisk behandling jämfört med om de enbart behandlas onkologiskt.

Stort hopp för framtiden

Med allt nytt som hänt inom njurcancerområdet de senaste åren, den rekordsnabba utvecklingen på behandlingsfronten, lovande långtidsdata inom förbättrad överlevnad med mera är det föga förvånande att Magnus Lindskog är glad över att många av de förhoppningar han gav uttryck för 2021 nu blivit verklighet.

– Vi vet så mycket mer idag än när jag började arbeta med njurcancer för fjorton år sedan. Det är en komplex cancerform men det är verkligen roligt att jobba inom detta område, konstaterar han.



Text **EVELYN PESIKAN**
Medicinsk skribent
evelyn.pesikan@gmail.com