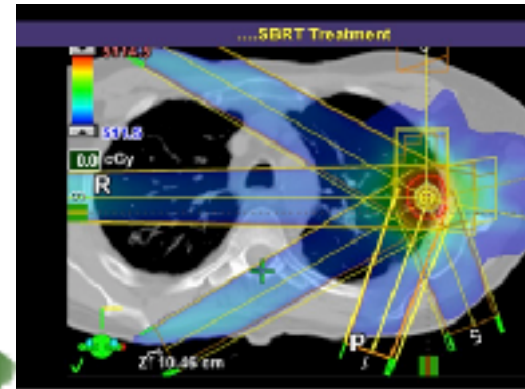
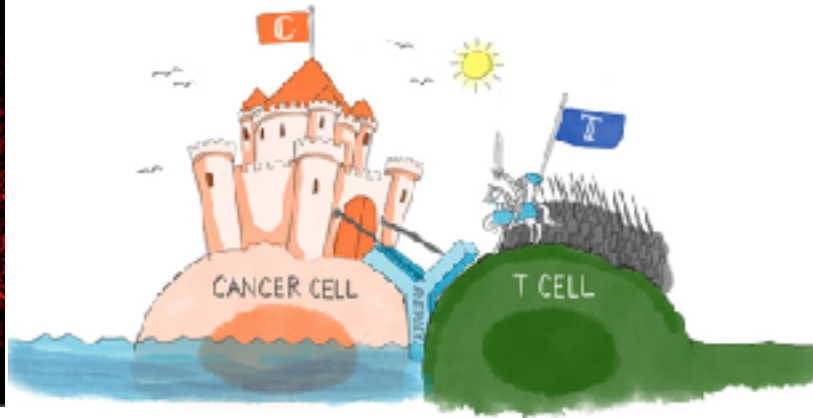
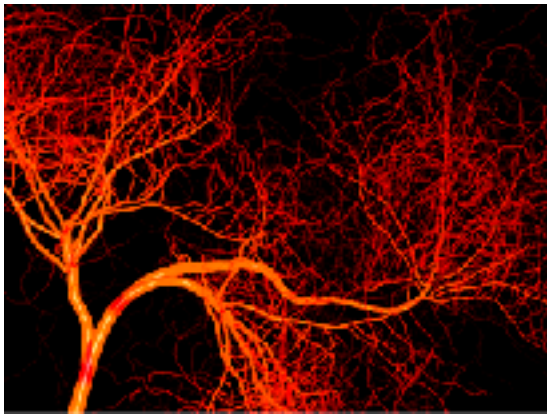


Behandling av spridd njurcancer idag och imorgon



Magnus Lindskog
njurcanceransvarig onkolog
Akademiska sjukhuset

magnus.lindskog@igp.uu.se

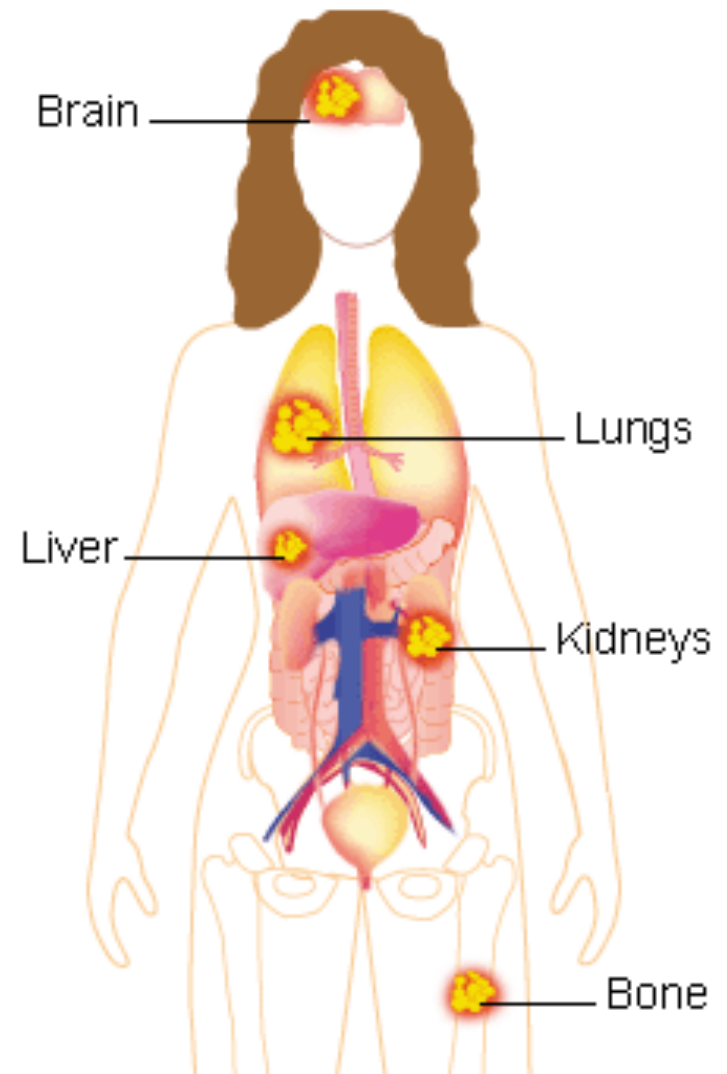
Njurcancermetastaser





- 15% har metastaser vid diagnos
- 20% får så småningom metastaser
- Dvs totalt drabbas knappt 1 av 3 av metastaser

COMMON SITES OF SPREAD OF RENAL CELL CARCINOMA

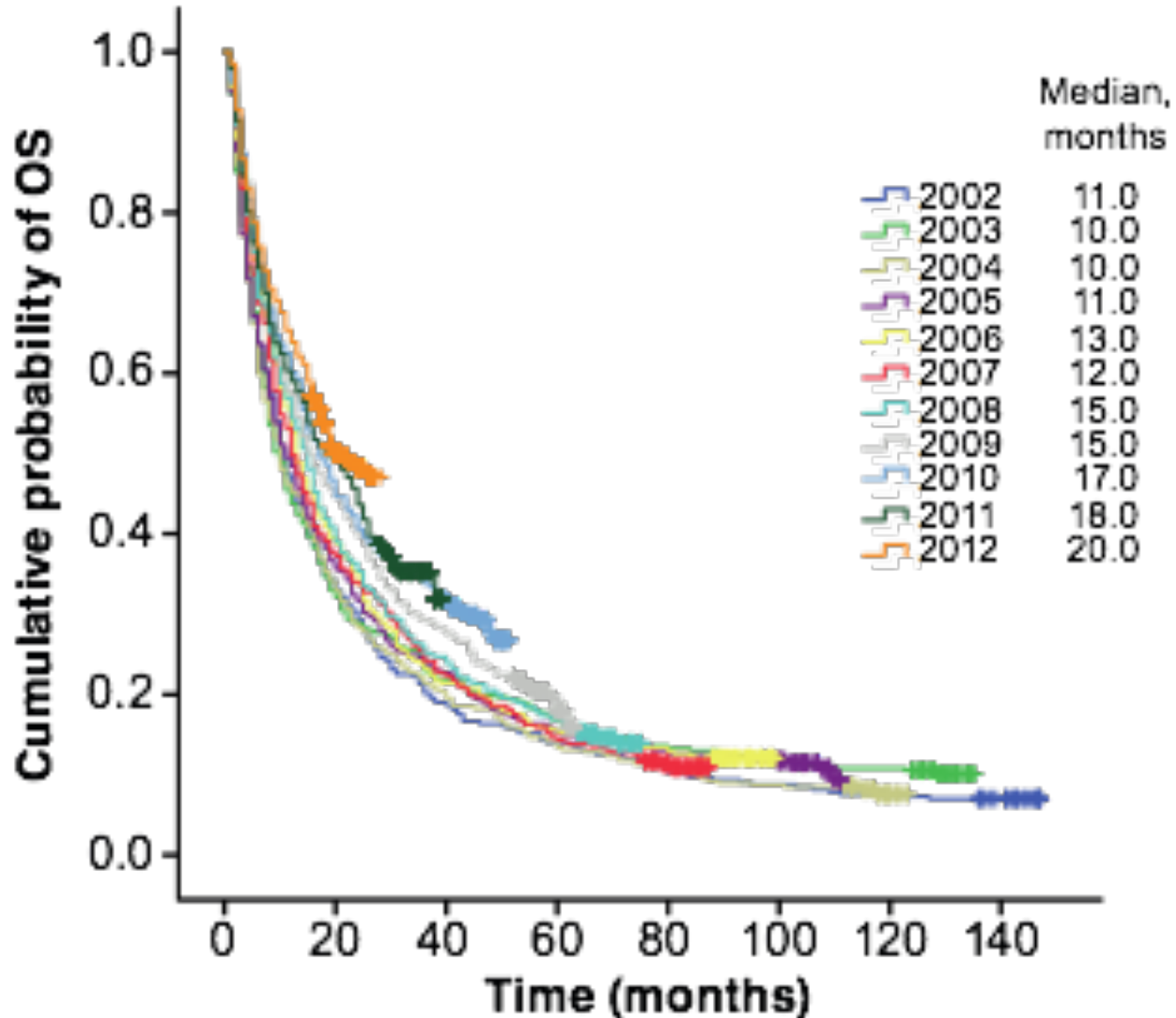




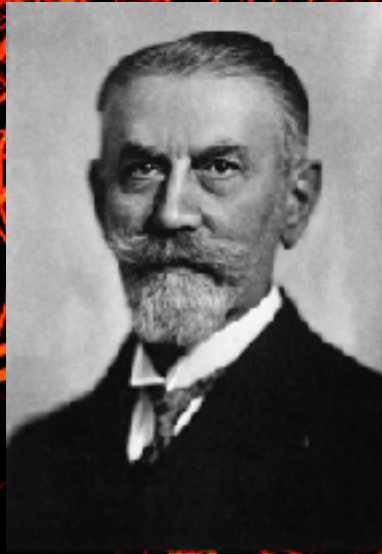
Njurcancermetastaser – problem...

- Cytostatika (cellgifter) verkningslösa
- Vanlig strålbehandling verkningslös (bra mot smärta)
- Hormonbehandling har prövats – knappt bättre än placebo
- Interferon kortvarig effekt, ganska giftigt..

Förändring i överlevnad över tid för svenska patienter med metastaserad njurcancer



Rationalen bakom blockärlshämmande läkemedel vid njurcancer



von Hippel-Lindaus syndrom – VHL-genen krom 3p



MAY 28, 2001

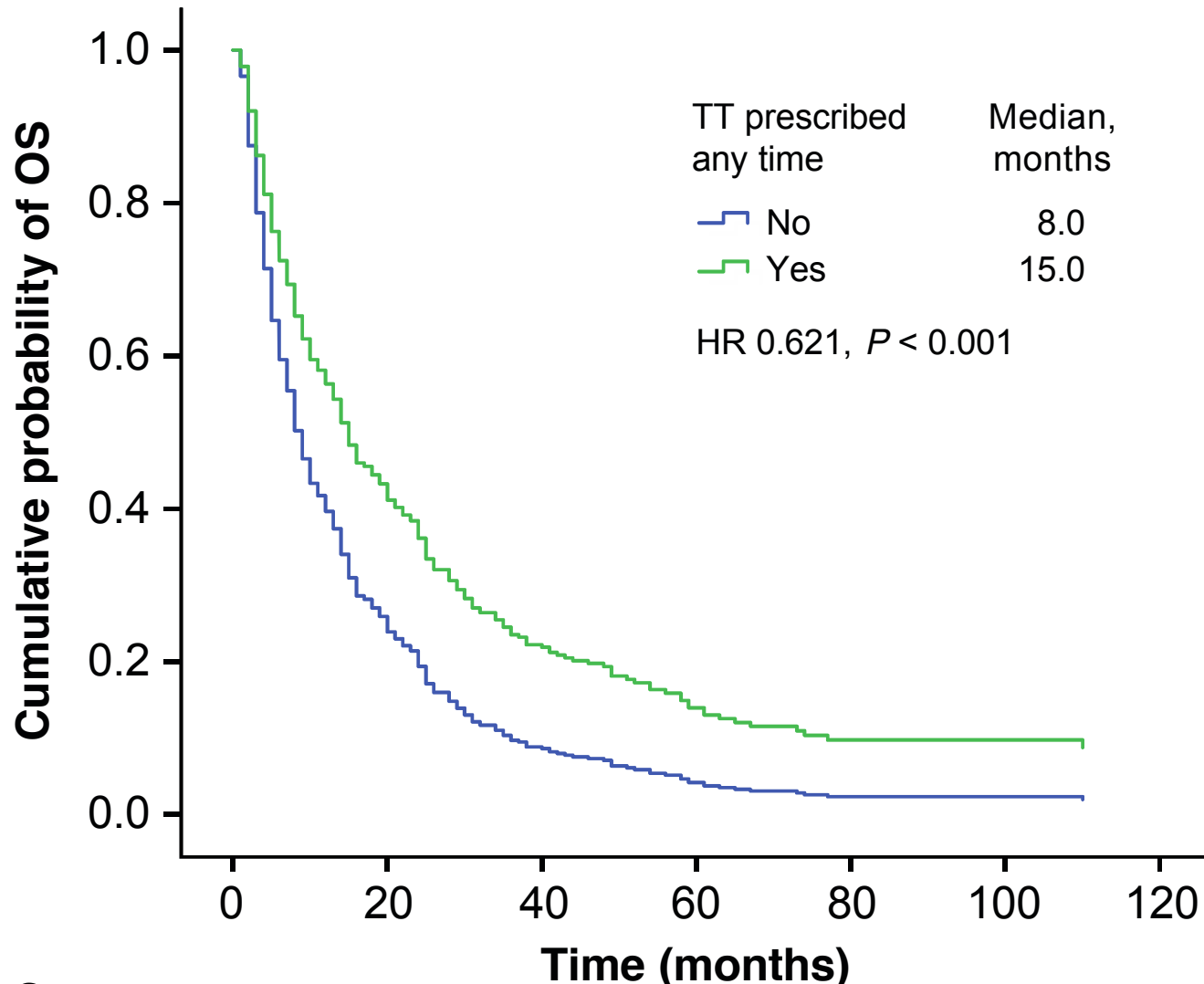
www.time.com AOL Keyword: TIME

TIME

THERE IS NEW AMMUNITION IN THE WAR AGAINST CANCER. THESE ARE THE BULLETS.

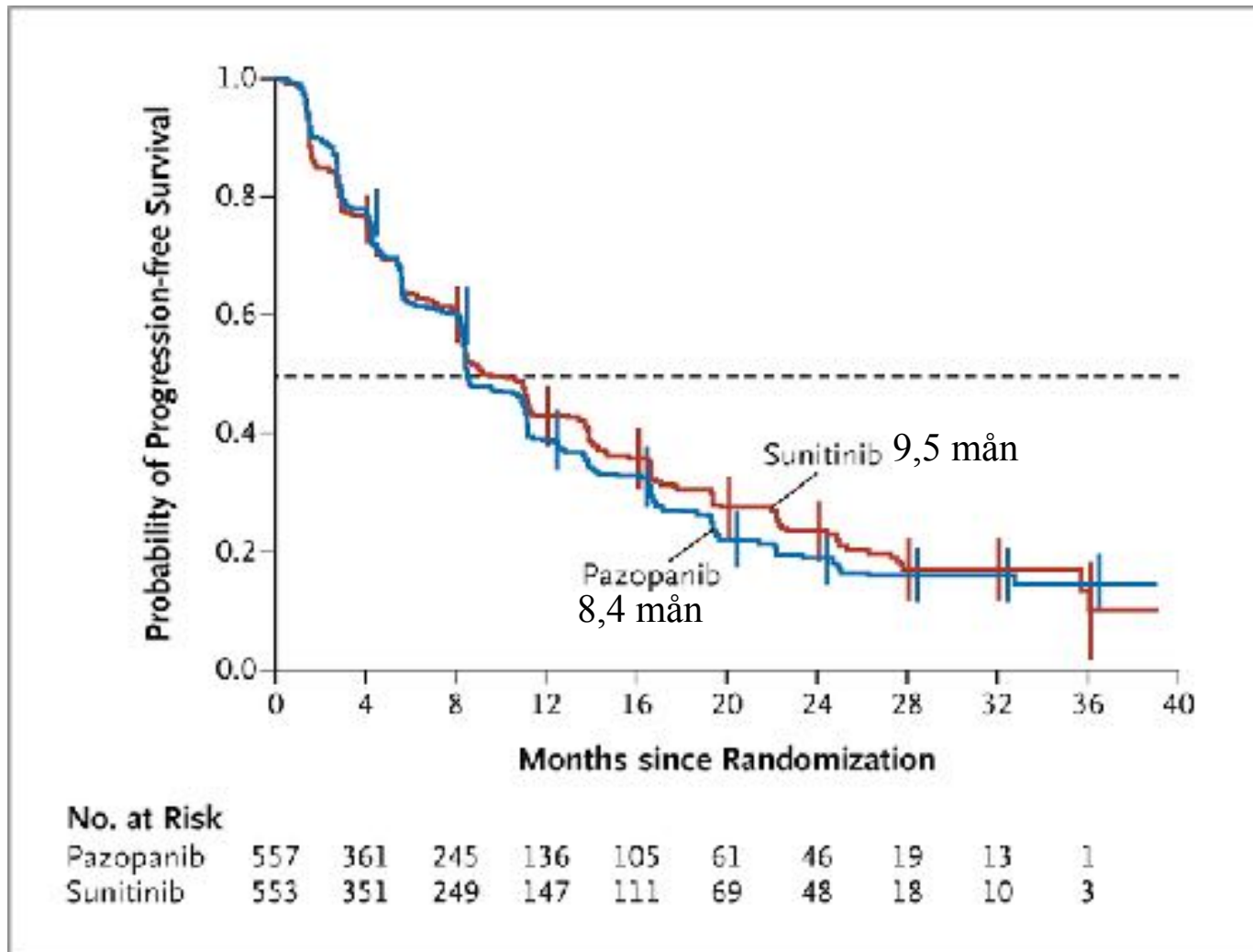
Revolutionary new pills like
combat cancer by targeting only the
diseased cells. Is this the breakthrough
we've been waiting for?

Överlevnad vid primärt metastaserad njurcancer +/- blodkärlsriktad behandling



Sutent och Votrient

Fördröjer njurcancermetastaser





"SIDE-EFFECT?
WHAT SIDE-EFFECT?"

Biverkningar av tyrosinkinashämmare

(Votrient, Sutent, Inlyta, Nexavar, Cabometyx)

- Trötthet
- Smakförändring
- Diarré
- Illamående
- Svullnad
- Njurskada
- Hjärtpåverkan
- Stigande blodtryck
- Hand-fot-syndrom
- Gul hud
- Förändrad hårfärg
- Svag/hes röst
- Brist på sköldkörtelhormon
- Leverskada



**“We’ve found a mass. The good news is
we have weapons of mass destruction.”**



Att fundera över inför eventuell start av läkemedelsbehandling mot njurcancermetastaser

- Inga bevis för att tidig behandling förbättrar överlevnaden
- Varannan med 'lågrisk' har stillastående sjukdom efter 2 år
UTAN behandling
- Syftet med behandlingen har hittills varit fördröjning
- Biverkningar

Riskbedömning vid spridd njurcancer

- Vanliga blodprover ger mycket info (blodvärde, blodplättar, fördelning vita blodkroppar, kalk)
- Hur lång tid har gått mellan njurtumören och metastaser som kräver behandling (<1 år?)
- Hur pigg / tagen är patienten (allmäntillstånd)

➤ Lågrisk – mellanrisk - högrisk

Tajming för start av behandling

•Avvakta

- Inga symptom
- Lågrisk
- Enstaka (lung)metastaser
- Långsam tillväxt över tid

Starta behandling

- Symptom!
- Högrisk
- Nya metastaser på nya ställen
- Sjukdomen ökar takten
- Oro hos patient/doktor



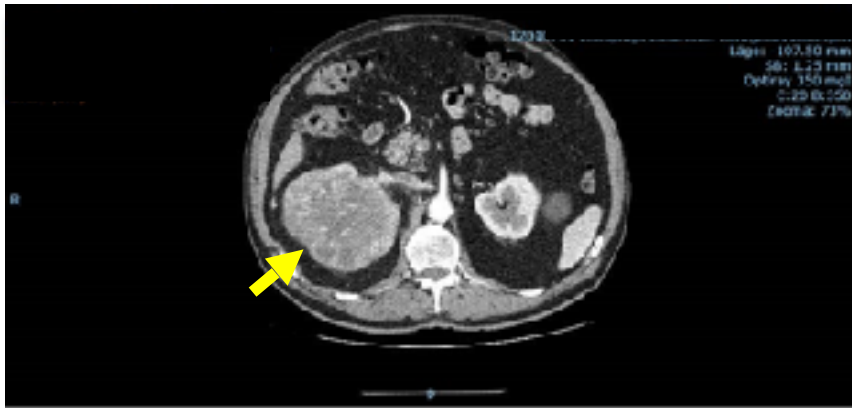


Sylvester

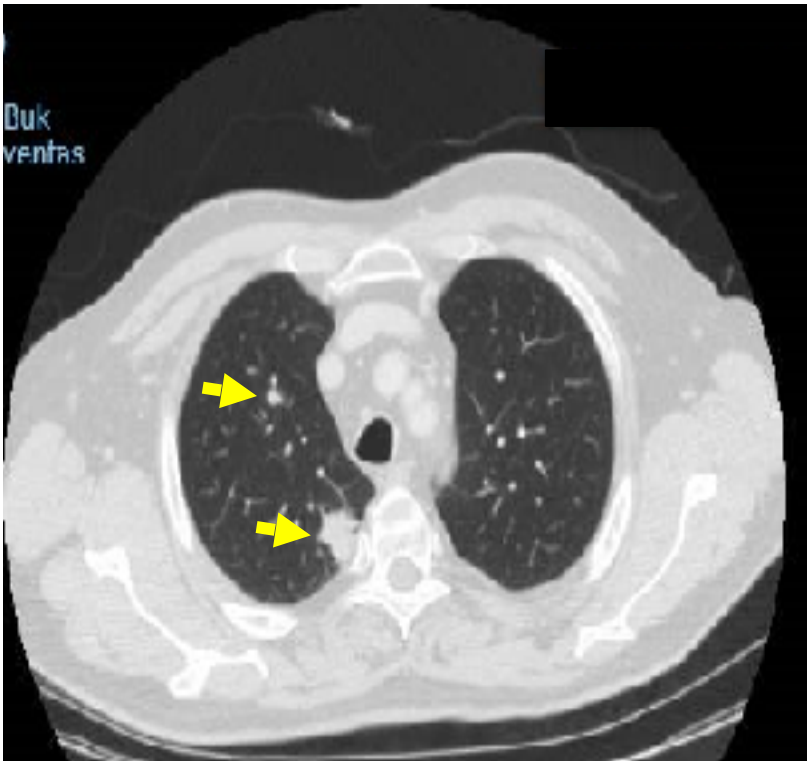
Sylvesters resa

77-år, aldrig rökt, högt blodtryck. Pensionerad adjunkt i matematik och fysik. Spelar trumpet.

Sommaren 2012 blod i urinen. Datortomografi visar 10 cm njurtumör höger sida som omfattar hela njuren samt växer in i njurbäcken samt distala delen av njurvenen



Nefrektomi december 2012. Blandad papillär – klarcellig. Ser aggressiv ut i mikroskopet. Inväxt i njurbäcken samt i det perihilära fettet, även tumörväxt i blodkärl i njuren

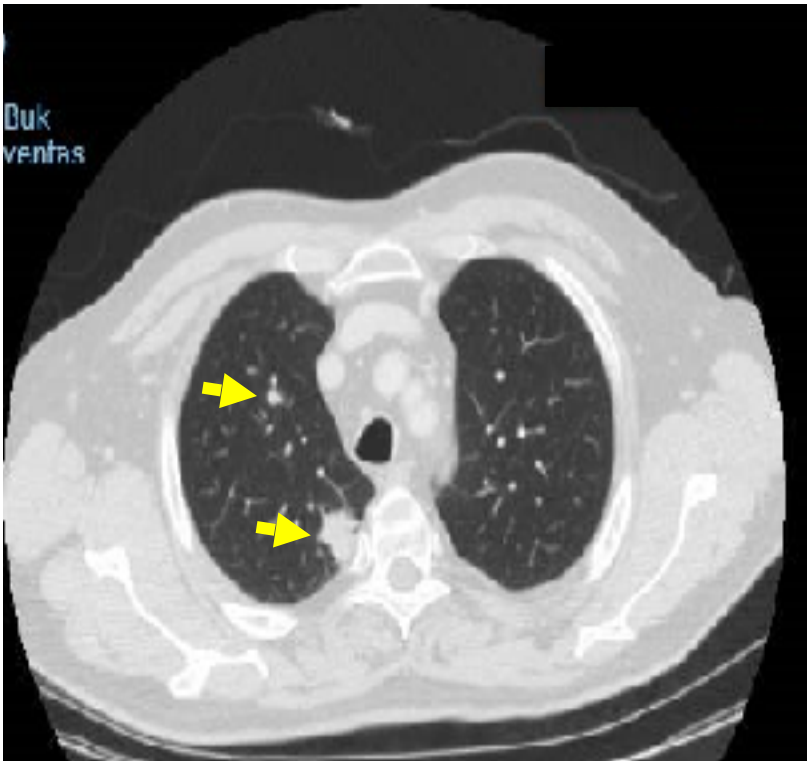


Remiss från urologerna juni 2013.

Små lungmetastaser som fanns vid diagnos har nu tillvuxit.

Även förstörad lymfkörtel mellan lungorna. Inga symtom

➤ **Behandla nu eller avvakta?**



- Inleder behandling med **blodkärshämmaren Votrient**.
- ☐ Kontroll av **leverprover** 2, 4 resp 8 veckor efter behandlingsstart. **Blodtryckskontroller** hos distriktssköterska.

Sylvesters resa, forts

Effekter av Votrient

- Nedsatt aptit
 - Försämrade smak
 - Diarré.
 - Har prövat näringsdrycker och experimenterat med recept som han tycker smakar. Trots det 3 kilos viktnedgång.
 - Bra allmäntillstånd
 - Datortomografi visar **minskning av samtliga lungmetastaser**, den största från 20 mm till 7 mm.
- **Votrient med 25% dosminskning**

Biverkningar – bra eller dåligt?

- Inga biverkningar ALLS – sannolikt för låg dos. Behåll medicinen men höj dosen försiktigt
- Lätta till måttliga biverkningar innebär chans till effekt av läkemedlet
- Besvärliga biverkningar – Behåll medicinen men byt behandlingsschema (2 veckor med 1 vecka utan tex) eller sänk dosen

Sylvesters resa, forts

Efter 1 års behandling med Votrient:

- Minimal storleksökning av lungmet
 - mycket långdragen diarré och dålig aptit
- behandlingsuppehåll 2 månader.

Sylvesters resa, forts

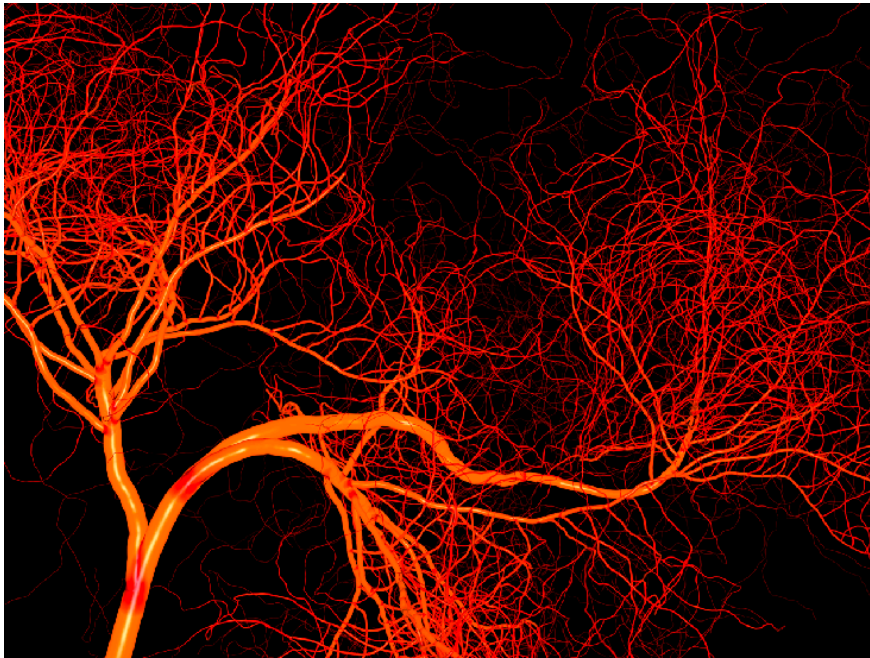
- **Kraftigt förbättrat mående nästan genast då han avslutat Votrient.**

”Har inte mått bättre på över 1 år”

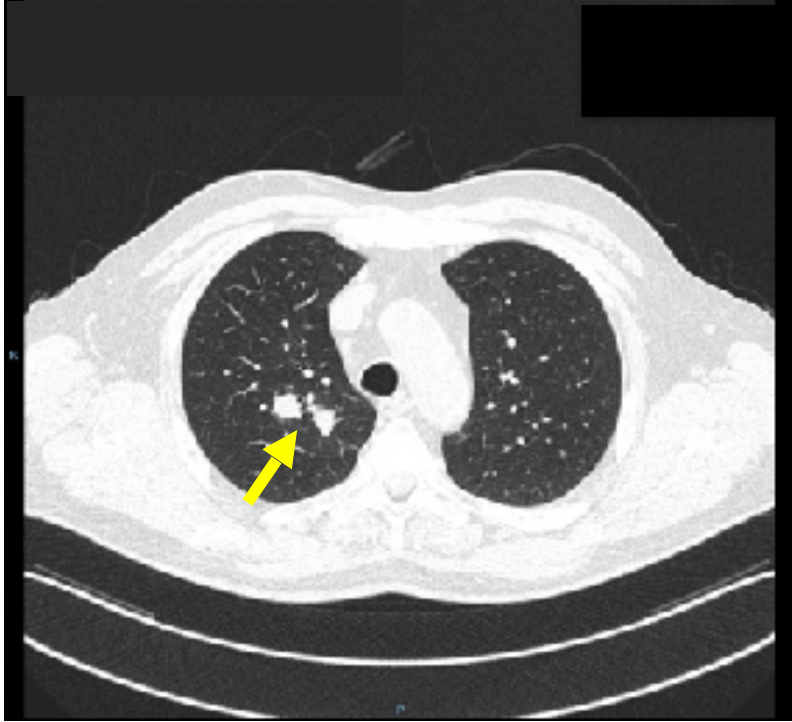
- Blodprover visar viss ökad inflammatorisk aktivitet + lätt blodbrist
- **lungmetastaserna börjar växa igen..**

Sylvesters resa, forts

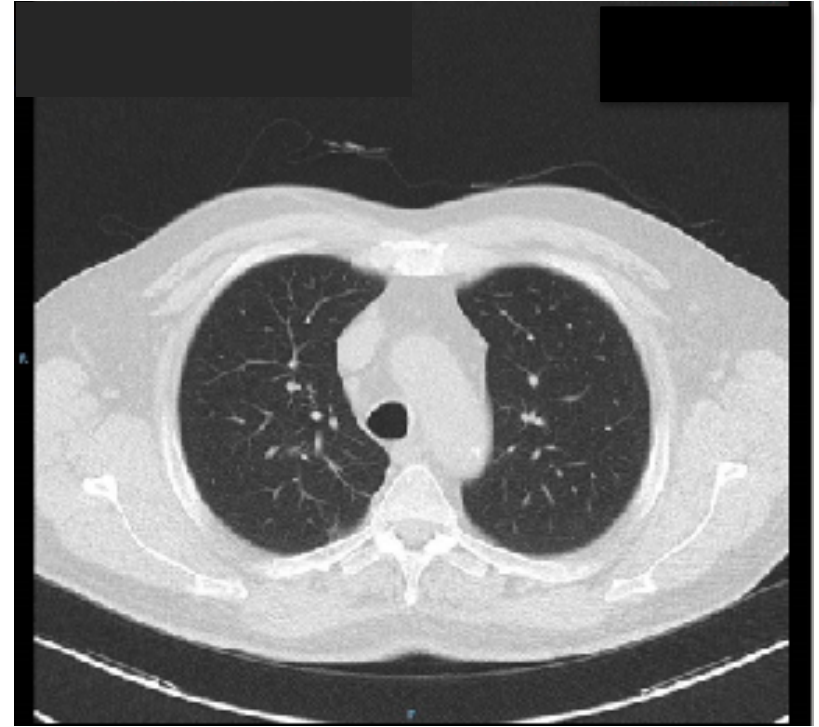
➤ **Byte till Avastin** (antikropp mot nya blodkärl)



Effekt av blodkärlshämmande läkemedel



**Tillväxt av metastaser
under behandlingsuppehåll
från Votrient**



6 månader senare (Avastin)

Sylvesters resa, forts

- 9 av 12 metastaser försvinner helt på Avastin
- Kommer inte tillbaka under behandlingsuppehåll.
- 3 st återstående metastaser i höger lunga. Inga övriga

➤ **Vad göra nu?**

4 st Lungmetastaser opereras bort



Är det vettigt att operera bort
njurcancermetastaser?

Att operera bort metastaser kan löna sig vid njurcancer!



En systematisk genomgång 2018 (av 56 studier) visade att:

- 4 av 10 patienter som Op lungmet lever efter 5 år
- 2 av 10 patienter som Op lungmet lever efter 10 år

Operation kan också övervägas vid:

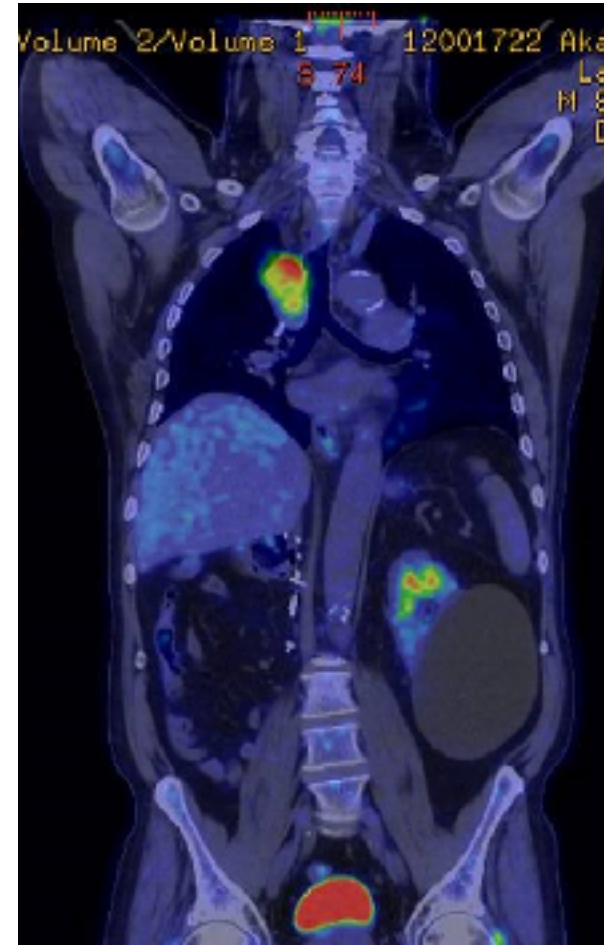
- ☐ Lokalt återfall på platsen för njuren, eller
- ☐ Enstaka metastas i tex bukspottkörtel, sköldkörtel, skelett, lever, hjärna

Sylvesters resa, forts

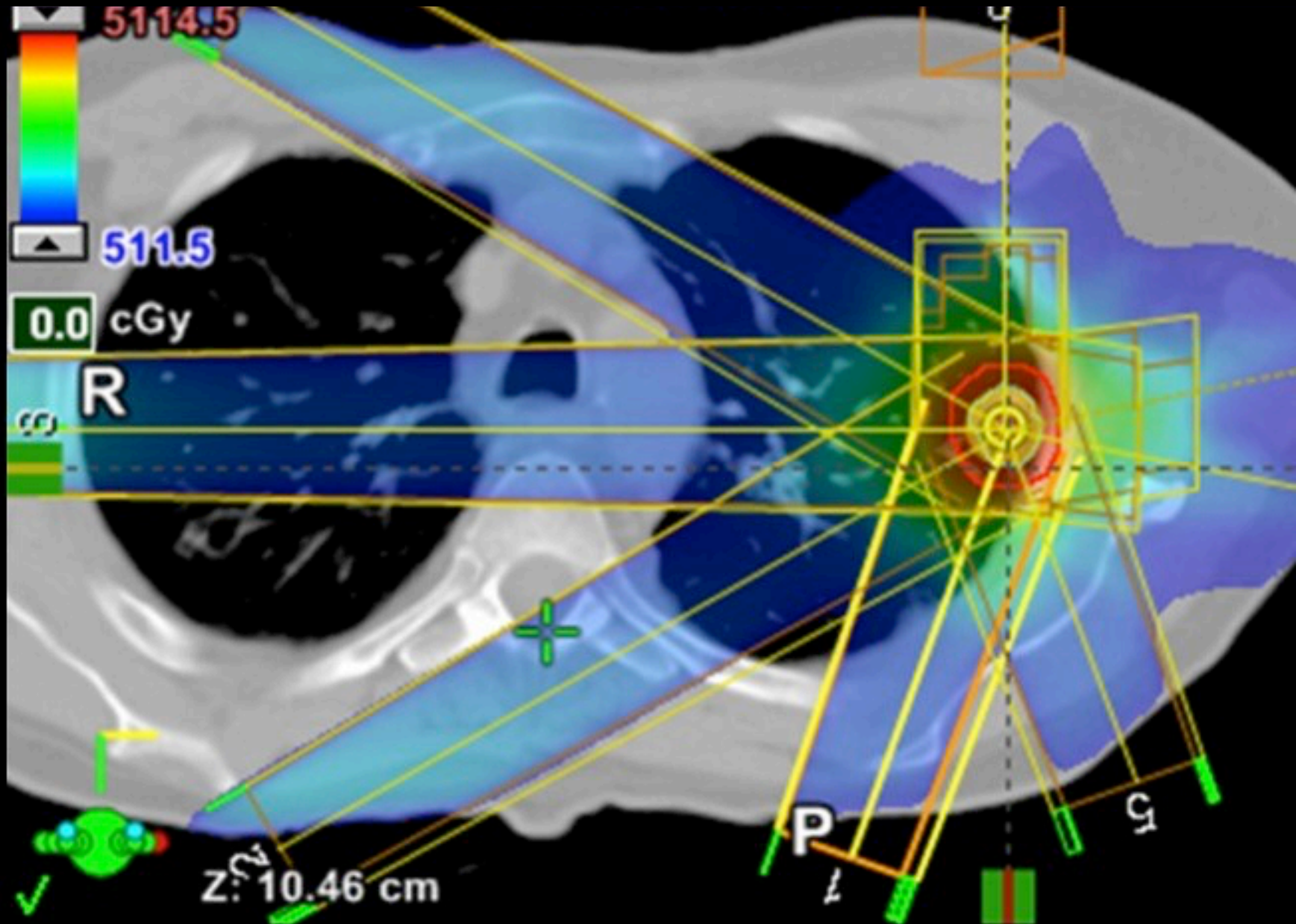
Februari 2016: 4 st metastaser av klarcellig njurcancer avlägsnas, aggressivt utseende i mikroskopet

Okt 2016: PET visar ny metastas i lymfkörtel. Biopsi bekräftar

➤ Precisionsbestrålning

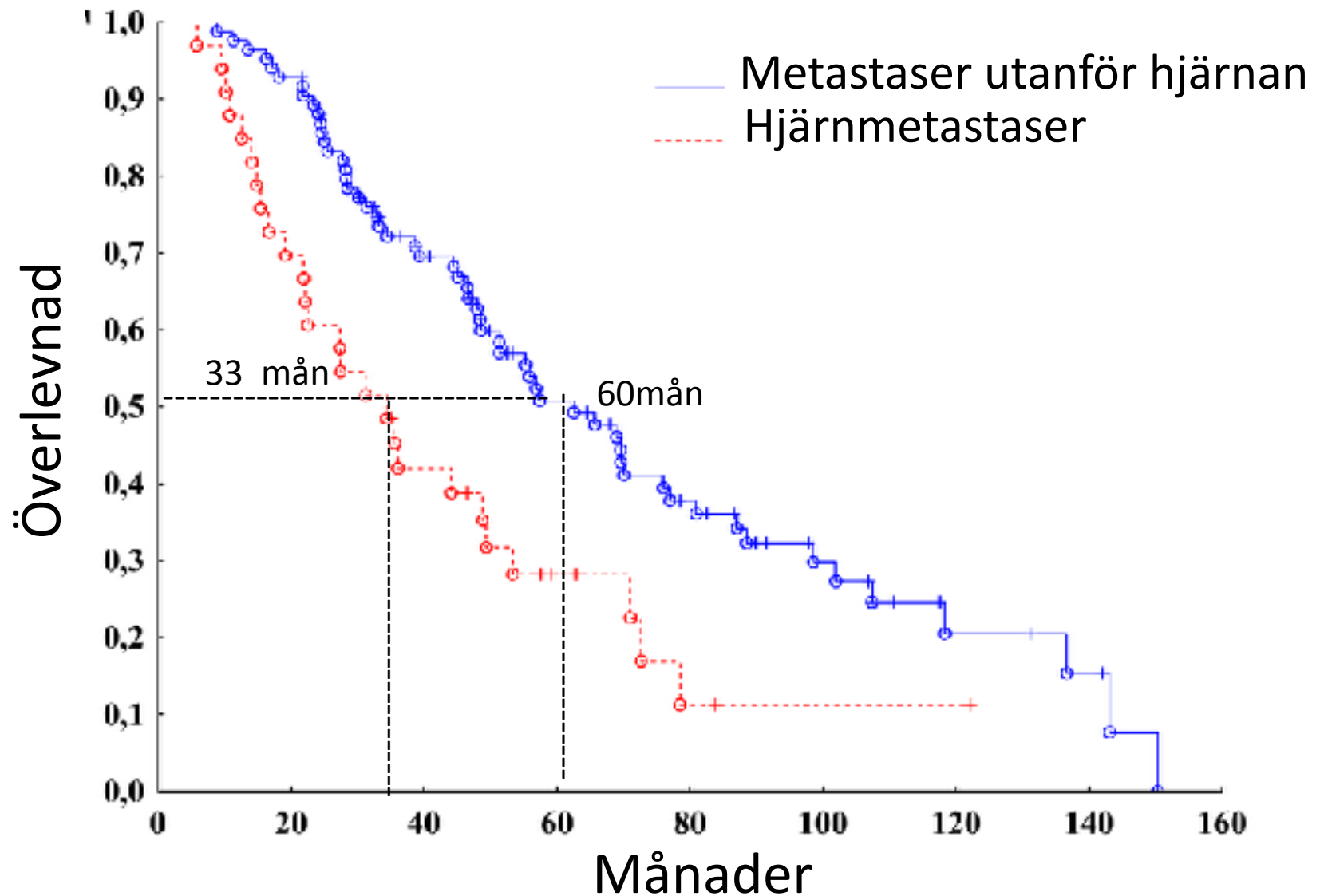


Precisionsstrålbehandling (SBRT) av lungmetastas



Är inte njurcancermetastaser
okänsliga mot strålbehandling?

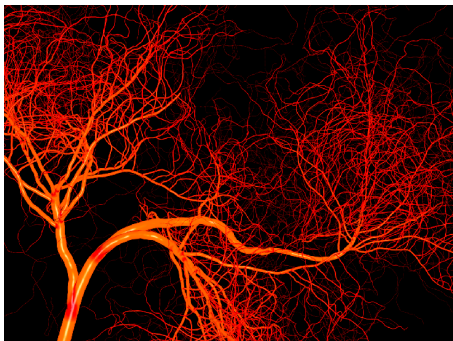
Precisionsbestrålning av njurcancermetastaser i hjärnan eller övriga kroppen



Sylvesters resa

Dec 2017, 1 år efter precisionsstrålbehandling

- Ny PET visar på nytt 2 st lymfkörtelmetastaser.
- Mår bra. Blodprover utan anmärkning
- Återstart av blodkärleshämmande behandling med Avastin (3:e gången)



4 månader efter återstarten av Avastin

- **April 2018:** PET visar ökad tumöraktivitet och tillväxt av 3 lymfkörtlar mellan lungorna

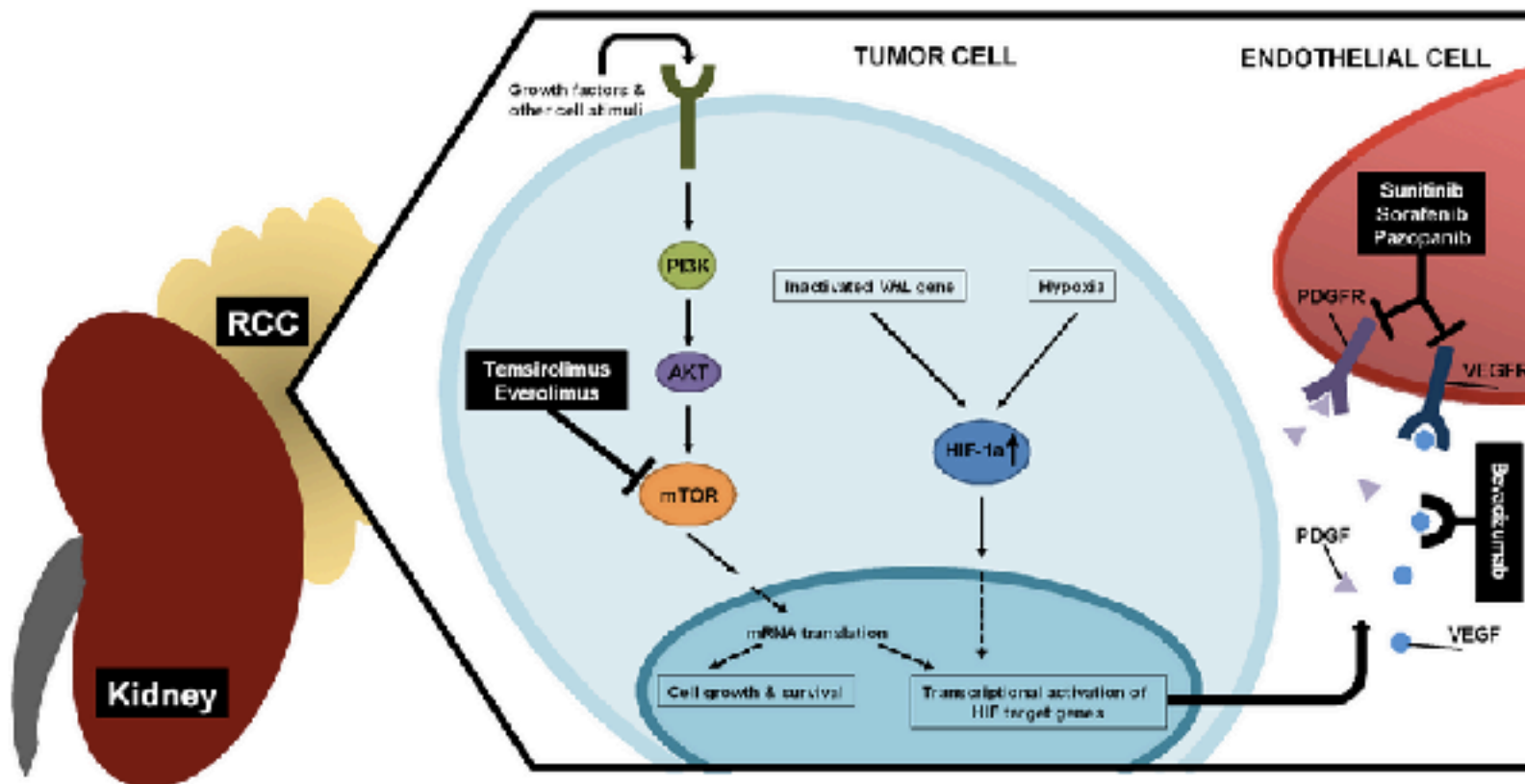
Vad göra nu?

När blodkärlshämmande mediciner inte längre fungerar....

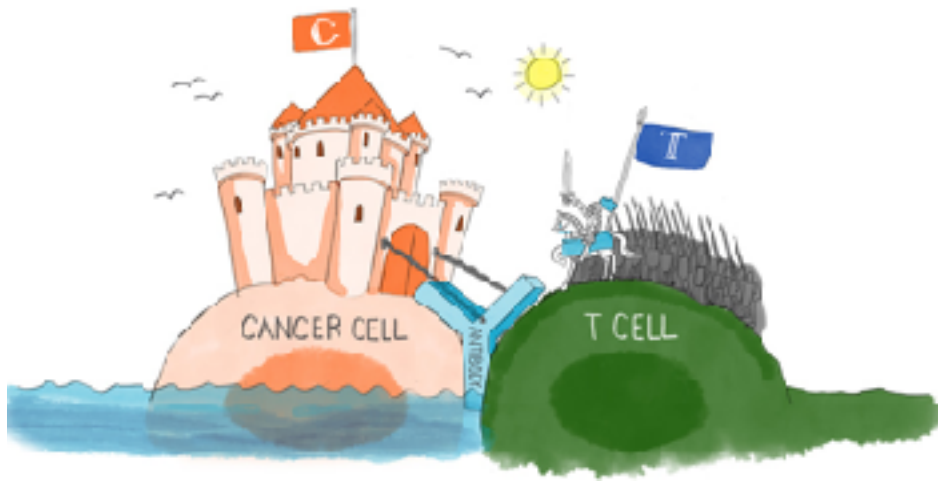
Byt strategi!

Finns andra akilleshälar hos njurcancercellerna?

- Njurcancer har störd ämnesomsättning och cellsignalering - **mTOR**



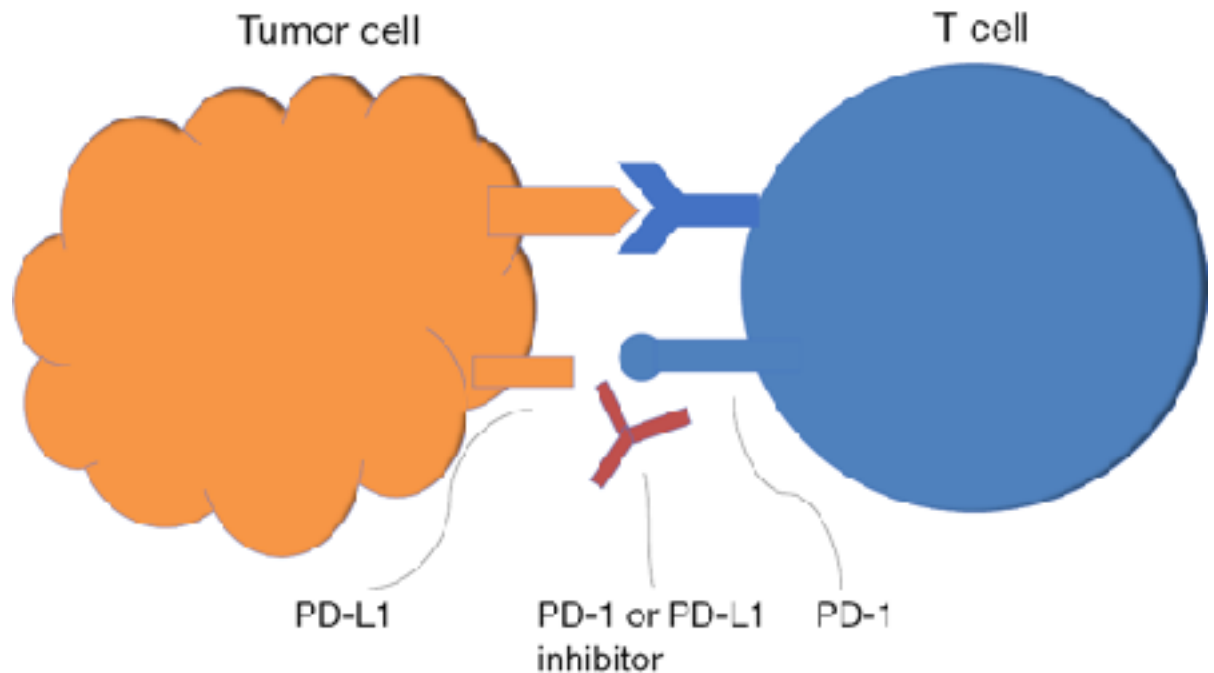
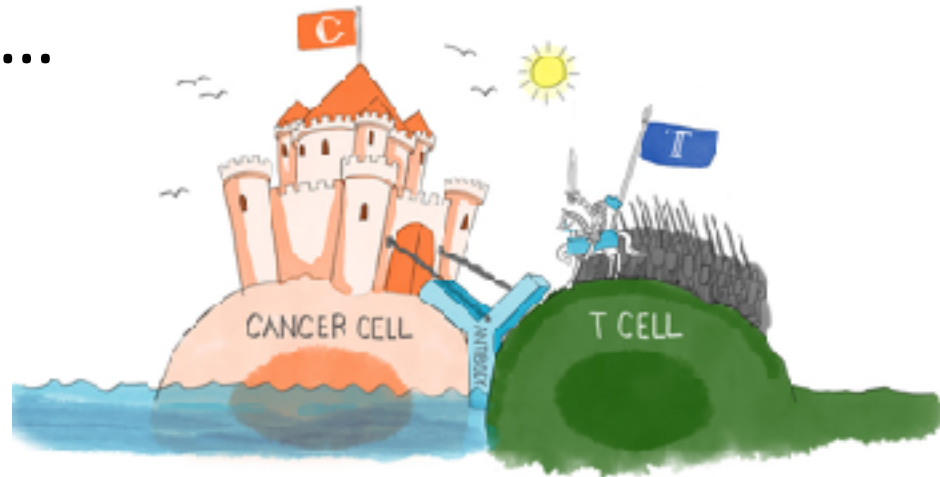
mTOR-hämmaren **Afinitor** är en möjlighet...



Njurcancer är en av de mest inflammatoriska cancerformerna! Hög sänka, Feber mm

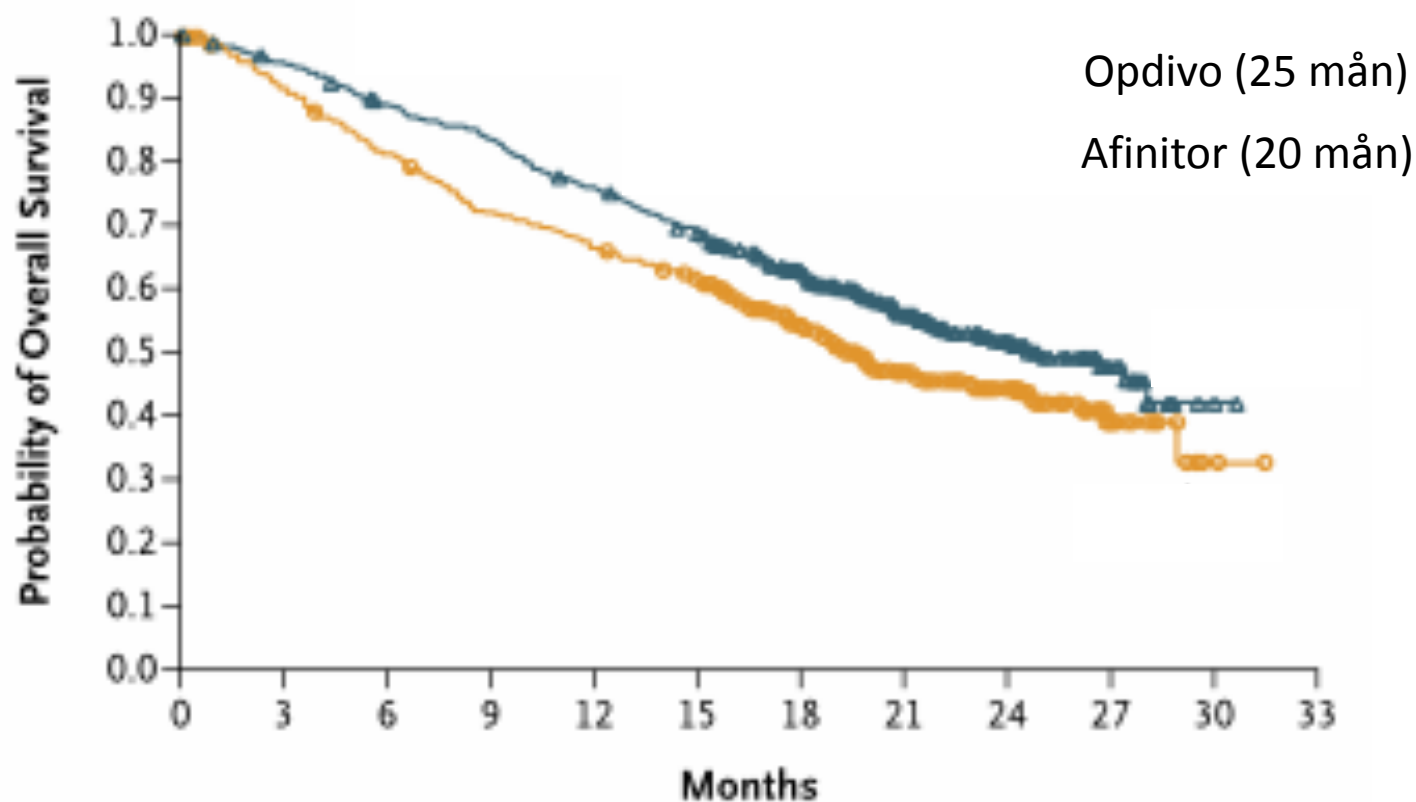
Immunsystemet är aktiverat
...men ligger under mot canceren

Stimulera kroppens eget immunförsvar (T-cellerna) mot njurcanceren ...



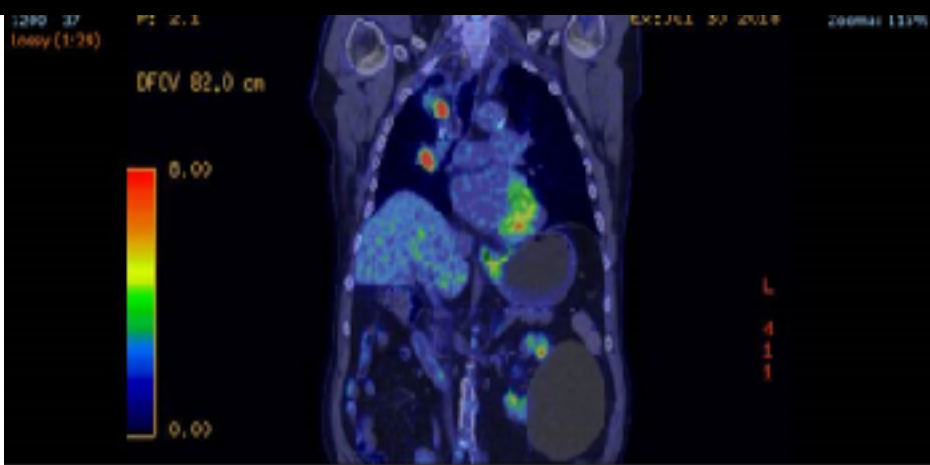
Immunterapi (Opdivo) förlänger överlevnaden jämfört med Afinitor efter svikt på blodkärllshämmande mediciner

N Engl J Med 2015;373:1803-13

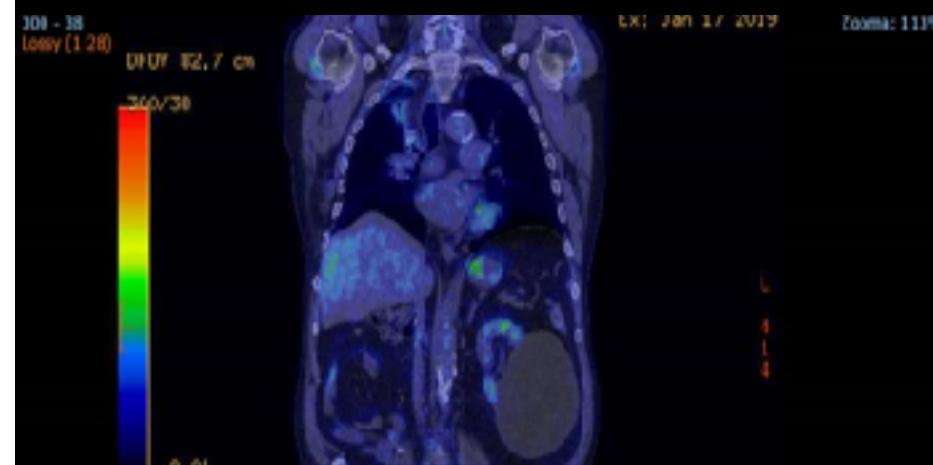


Sylvesters resa, forts

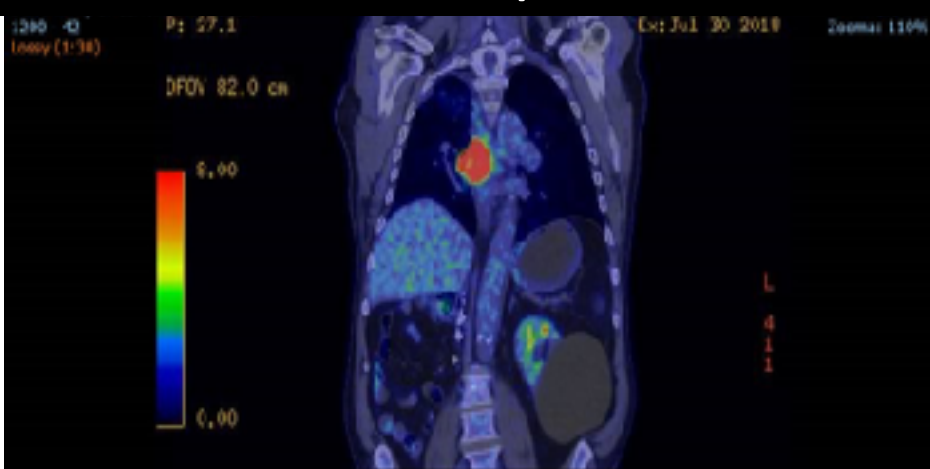
Före start av Opdivo (juli 2018)



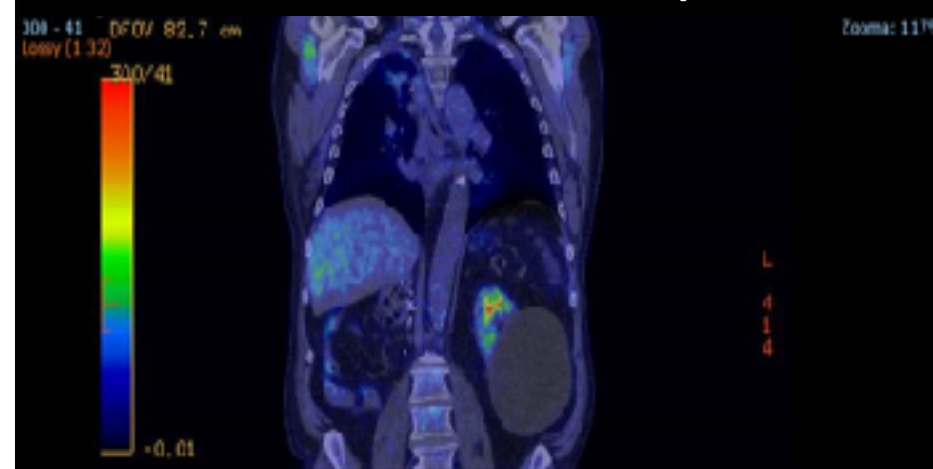
Efter 6 mån med Opdivo



Före start av Opdivo (juli 2018)



Efter 6 mån med Opdivo

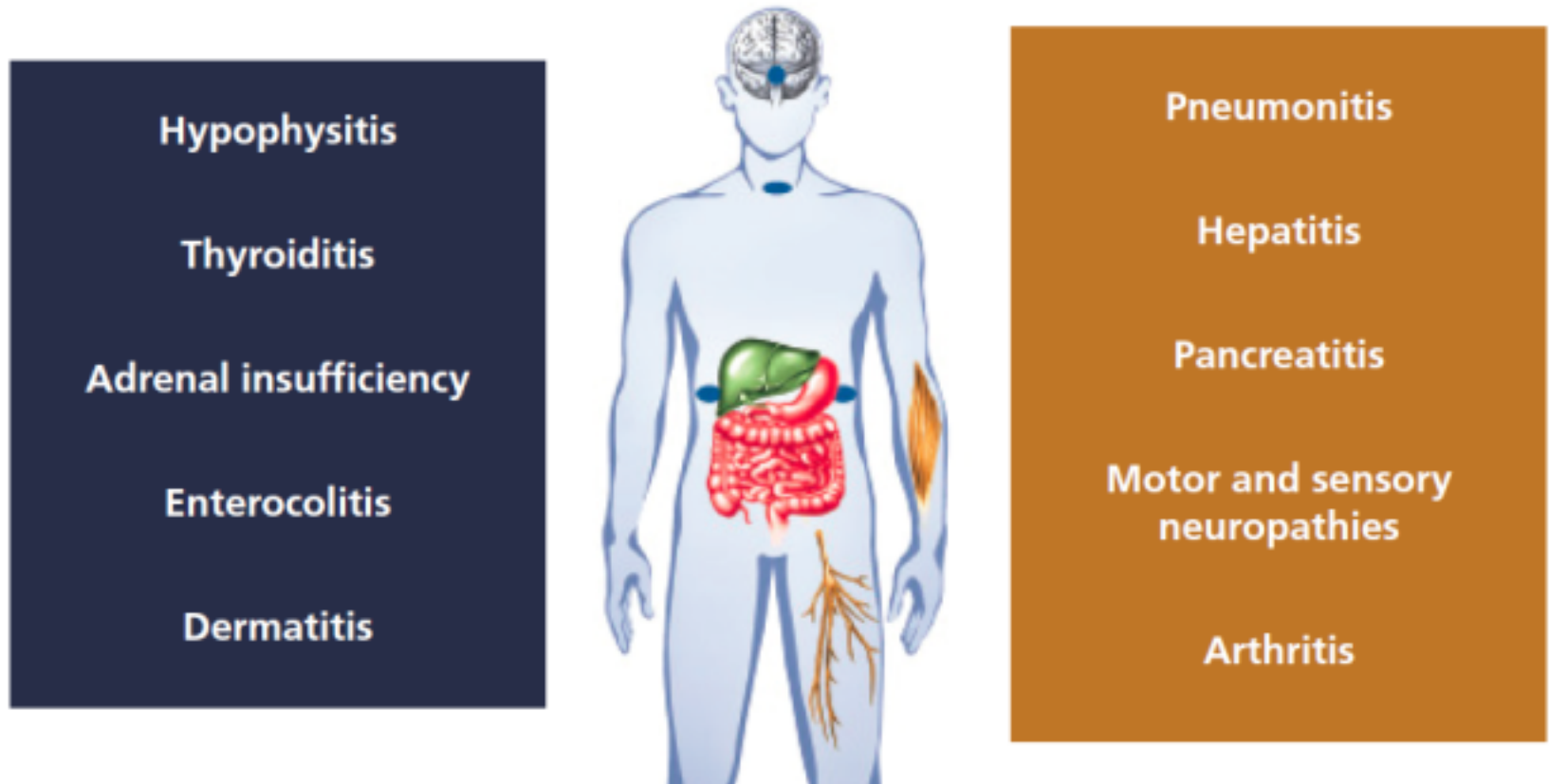


Sylvesters resa, forts

- **Okt 2018:** Inflammation i sköldkörtel och kvarvarande njure med halvering av njurfunktionen.
- Opdivo utsätts. Insättning kortison
- **Feb 2019:** Fortsatt tumörfri på PET. Välmående. Kortisonet kan tas bort. Njurfunktionen återhämtad.



Immunmedierade biverkningar

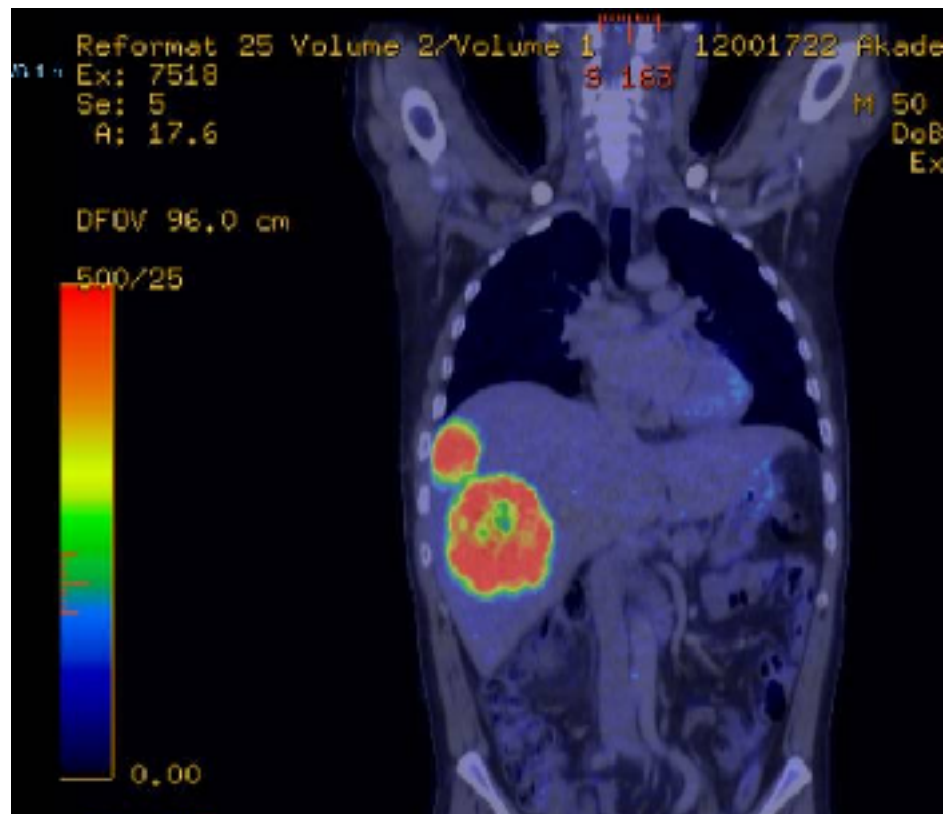


- Less common: hematologic, cardiovascular, ocular, renal

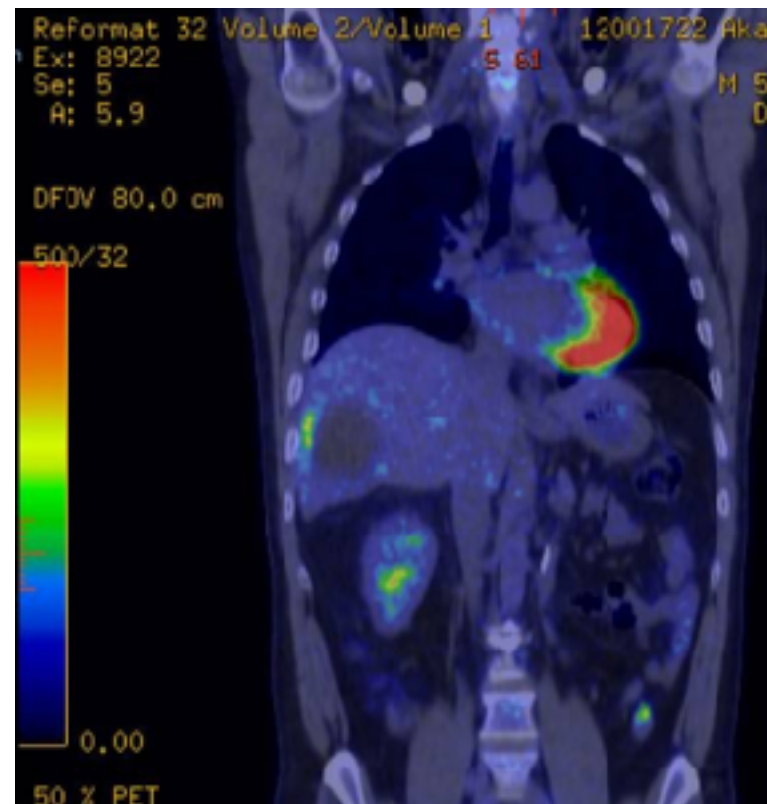
Tommy, född 1963

- Njurcancer 2013 med levermetastaser, snabbt lokalt återfall
- Otillräcklig effekt av blodkärleshämmaren Sutent
- Bra långvarigt svar på Afinitor





Levermetastaser FÖRE Afinitor



Levermetastaser EFTER Afinitor

Tommys resa, forts

- Operation av levermetastaser + av lokalt återfall
- Efter 3 månader nya metastaser i lungor och buk, återstart Afinitor, mycket bra effekt igen
- ”Elbehandling” av levermet (IRE)
- Precisionsbestrålning av lokalt återfall

Tommys resa, forts

- Jan 2016: Tillväxt av lever och lungsäcksmetastaser

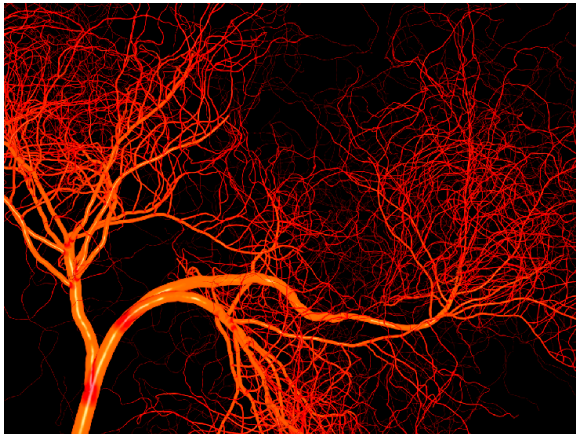
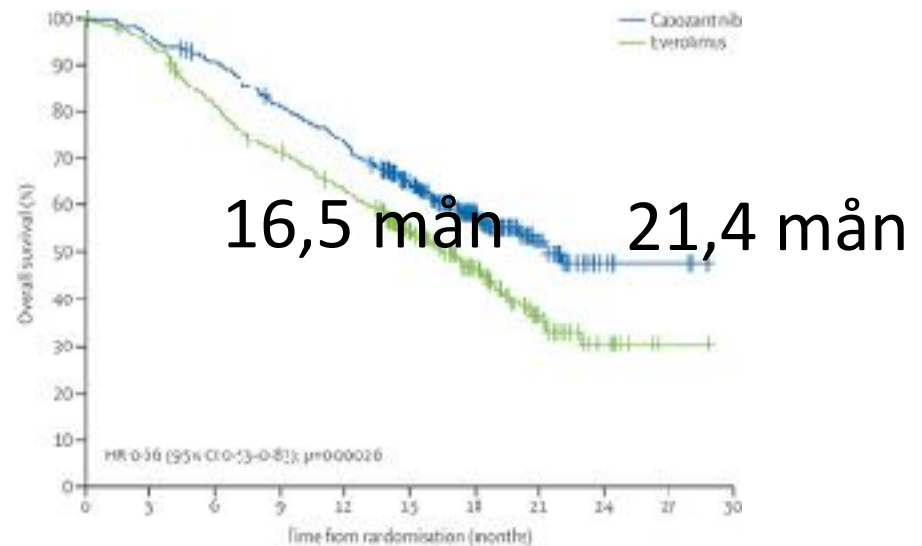
➤ **Byte till modernare blodkärleshämmare (Inlyta)**

- Mars 2016: Hjärtinfarkt, svår hjärtsvikt

➤ **Immunterapi med Opdivo. Bra svar i > 1 år**

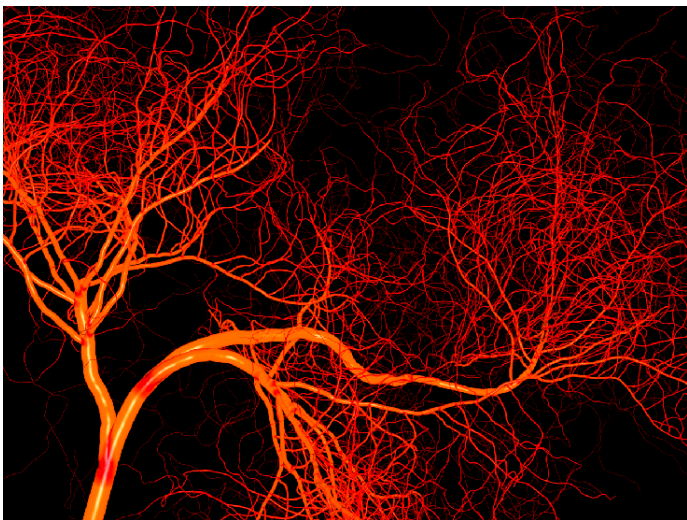
- Nov 2017: Tillväxt av levermetastaser...

Kan en ny och smartare blodkärlshämmande medicin fungera mot Tommys levermetastaser?



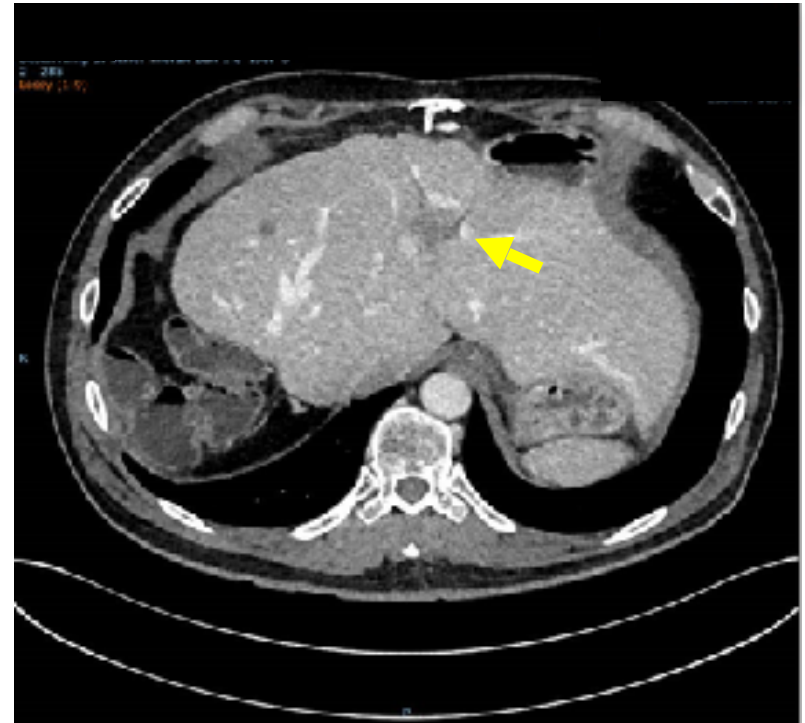
➤ Cabozantinib!

Skulle vi våga pröva blodkärlshämmare igen?

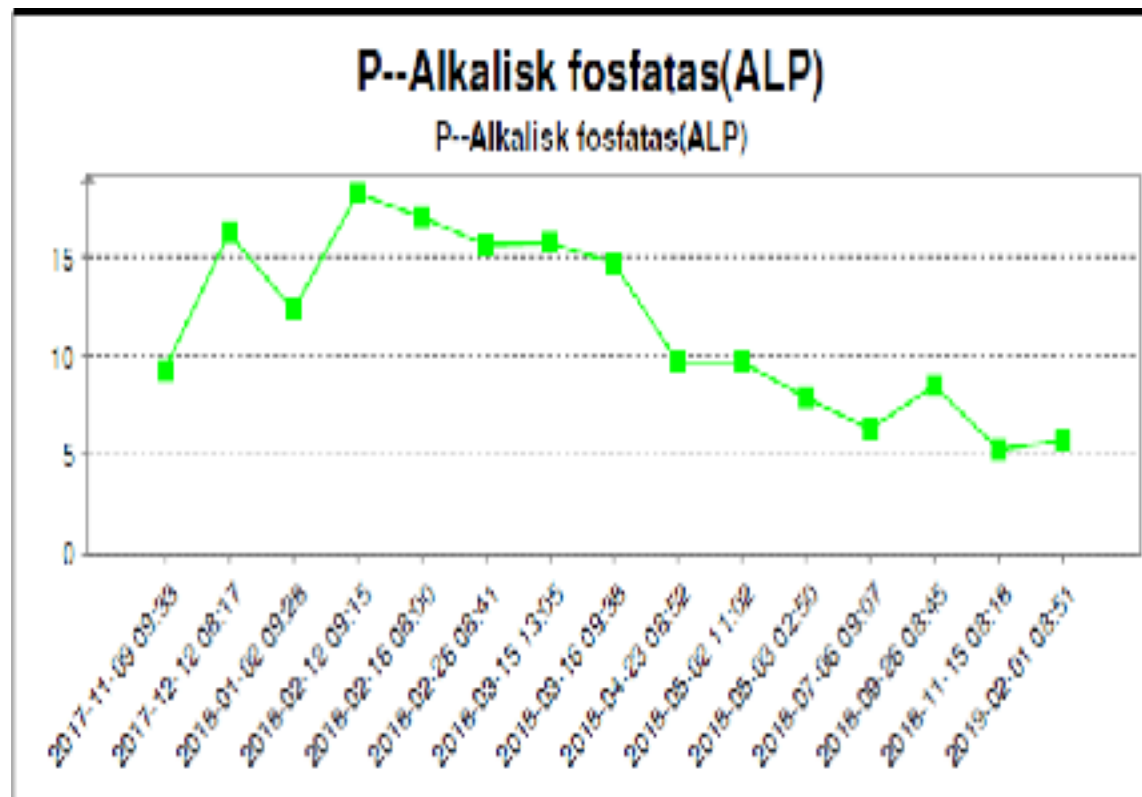


Tommys resa, forts

➤ Byte till Cabozantinib



Tommys leverprover under behandling med cabozantinib: minskning med 70%



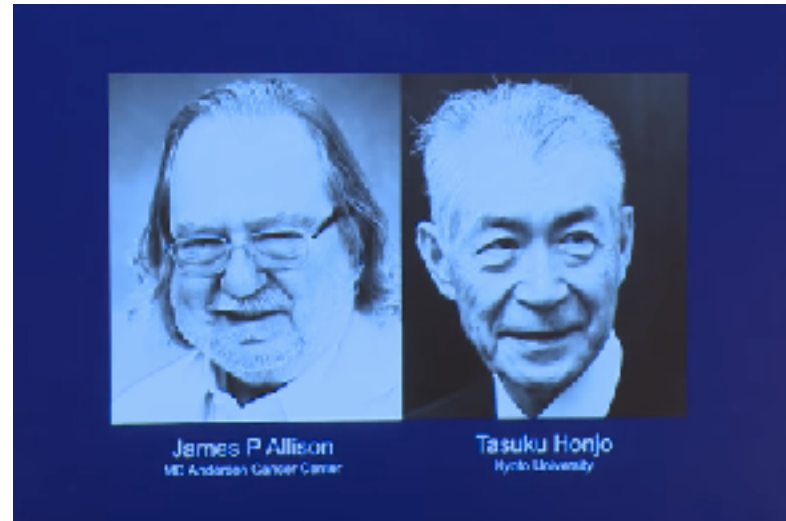


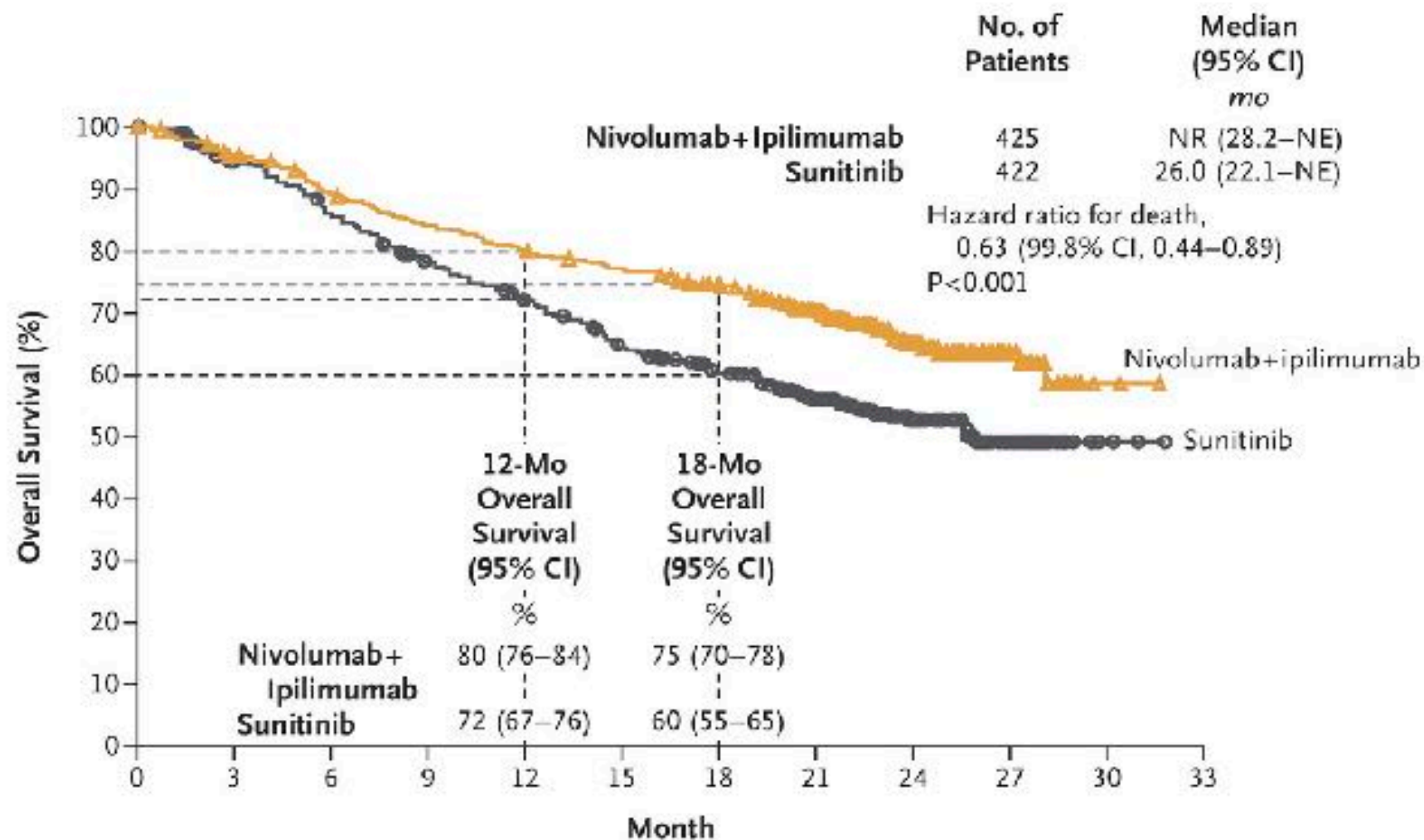
Njurcancerdagen 2019

Spridd njurcancer 2019 – Vart är vi på väg?



2019! **Dubbel immunterapi** ny standard mot njurcancer med riskfaktorer







- **Dubbel immunterapi ny standard om riskfaktorer (Yervoy + Opdivo)**
- Immunterapi + Blodkärhlshämmare i kombination?
- Tveksamt att operera njuren om metastaser finns från början?

SAMMANFATTNING

- ”Metastaserad njurcancer” är många olika sjukdomar – individualisera
- Riskbedömning!
- Att avvakta kan vara rätt strategi hos symptomfri patient utan riskfaktorer
- Effekt och biverkningar hänger ihop - balansgång
- Både immunterapi och blodkärllshämmande läkemedel bör prövas någon gång ”längs vägen”
- Om enstaka metastaser - överväg operation eller precisionsstrålbehandling
- Många patienter kan leva länge och bra tack vare allt effektivare behandlingar

Det allra senaste...



- Om riskfaktorer: Börja med immunterapi Yervoy + Opdivo (maj 2019?)
- Inga riskfaktorer: Börja med blodkärlshämmare (Cabozantinib?)
- Om metastaser från början kan man vänta med (låta bli) att operera njurtumören – läkemedel viktigast
- Kanske är bot möjligt med immunterapi? (9% komplett svar)

Njurcancermetastaser





Tack!

