



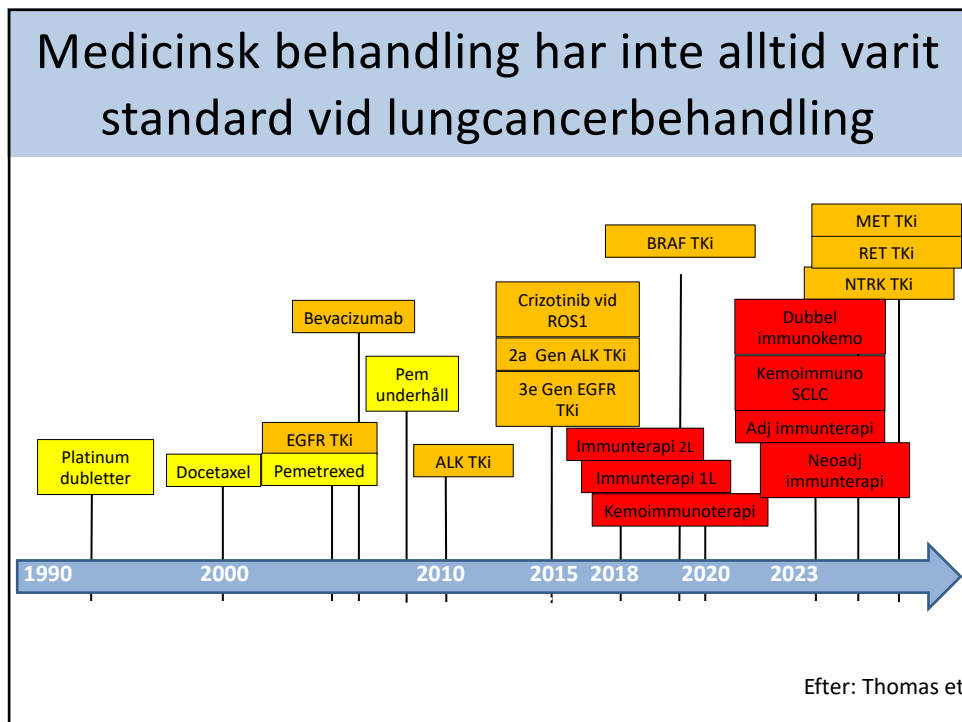
1

Medicinsk lungcancerbehandling är långt ifrån bara cytostatikabehandling...

- **Målriktad behandling**
 - Proteinkinashämmare
 - Antikroppar
- **Immunterapi**
 - Monoterapi
 - Kemoimmunterapi
- **Cytostatika**
 - Kemoimmunterapi
 - Relapasbehandling



3



4

Medicinsk behandling vid lungcancer

| Stadium | Intention | Modalitet | Preparat |
|-----------|-----------|---|--|
| Ib-IIIa | Kurativ | Adjuvant cytostatika | Cis/karbo + vinorelbin |
| II-IIIa | | Adjuvant målriktad beh | Adjuvant osimertinib (och snart alektinib) |
| IIIa-IIIb | Kurativ | Adjuvant immunterapi | Adjuvant immunterapi |
| IV | | Kemoradioterapi | Platinumdublett under strålbeh |
| | Palliativ | Adjuvant immunterapi (Adjuvant målriktad beh) | Adjuvant durvalumab (och snart adjuvant osimertinib) |
| | | Målriktad behandling | Proteinkinashämmare (+ cytostatika?) |
| | Palliativ | Kemoimmunoterapi | Platinumdublett + pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab eller ipilimumab/nivolumab |
| | | Immunterapi mono | PD1/PDL1 hämmare |
| | Palliativ | Cytostatika | Platinumdublett Monoterapi |
| | | Cytostatika + målriktad behandling | Platinumdublett + VEGF(R) mab eller TKi |

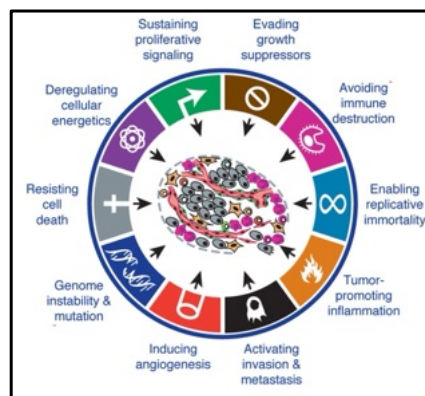
5

Hur fungerar cytostatika?

Vad karakteriserar cancer?

- **Oändlig delningsförmåga**
- **Minskad apoptos**
- Invasivitet
- Metastasering
- Tillväxtfaktorstimulering
- Kärlnybildning

Denna skillnad ger ett terapeutiskt fönster för klassisk kemoterapi



Hanahan&Weinberg Cell 2011

6

Hur ges cytostatika?

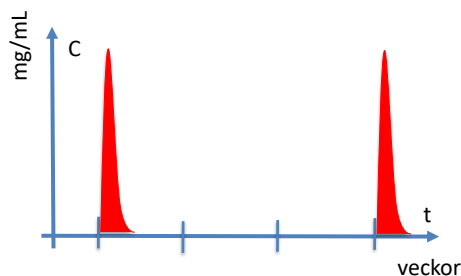
- Intravenöst
 - (Perifer infart)
 - Central infart
 - CVK
 - Venport
 - PICC line
- Peroralt
- Monoterapi
- Kombination
- Olika cykellängd



7

Dosering av klassiska cytostatika

- Ofta mkt **smalt terapeutiskt fönster**
- Ges vanligen som **maximalt tolererad dos** med 2-4 (6) veckors intervall
- Ingen steady state...
- Doseras med hjälp av
 - Kroppsyta (BSA) (m²)
 - Vikt (kg)
 - Njurfunktion (GFR)



$$BSA = M^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.84$$

DuBois & DuBois 1916

$$Dos (mg) = (GFR + 25) * AUC (4-7)$$

Calvert et al JCO 1989

8

Indelning av cytostatika efter verkningsmekanism

- I. **Direkt påverkan av DNA**
 - a. Alkylerande cytostatika
 - b. Platinumföreningar
- II. **Indirekt påverkan av DNA**
 - a. Topoisomerashämmare
 - b. Antimetaboliter
- III. **Mitoshämmare**
 - a. Vinka alkaloider
 - b. Taxaner
 - c. Halikondriner
- IV. **Övriga cytostatika**



9

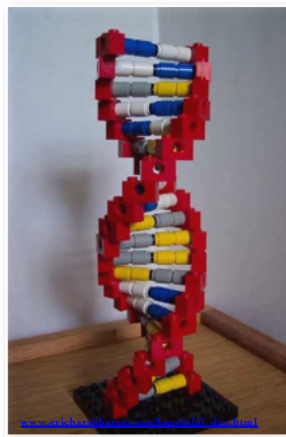
I. Direkt påverkan av DNA

- **Alkylerande cytostatika**

Kemiska föreningar som reagerar **kovalent** med DNA. Brett användningsområde.

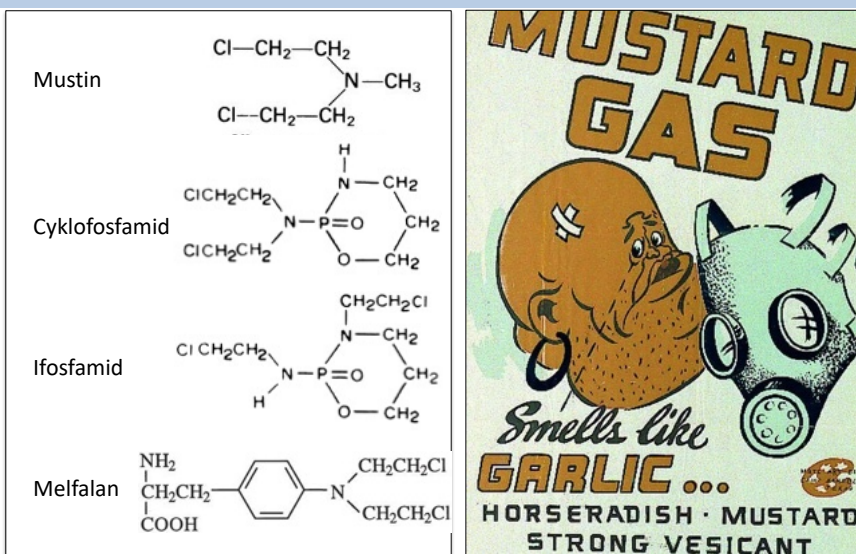
- **Platinumpföreningar**

Platinanföreningar bildar intracellulärt starkt reaktiva **joner** som bildar jonbindningar mellan DNAs baser.



10

Ia Alkylerare

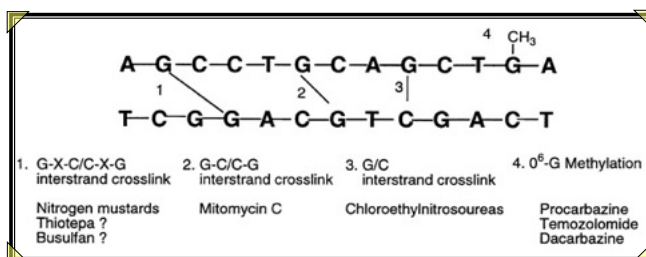


11

Verkningsmekanismer alkylarerare

Reagerar med baserna i DNA och bildar kovalenta korsbindningar vilket interfererar med såväl transkription som replikation.

- Intersträng och intrasträng korskopplingar (G-X-C/C-G-X)
- Basmodifiering (Guanin O6)



Alkylering och modifiering av proteiner

De Vita 2001

12

Antitumoral regim - Lungcancer
COAV (Cyklofosamid-Doxorubicin-Etoposid-Vinkristin)
Indikation: Småcellig lungcancer C34
Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Kurativ, Palliativ

Översikt

Läkemedel

| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräknings- sätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|------------------------------|---------------------|--|--------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| 1. Cyklofosamid (monohydrat) | Intravenös infusion | 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 800 mg/m ² | kröpssyta | | |
| 2. Doxorubicin | Intravenös infusion | 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 40 mg/m ² | kröpssyta | | 550 mg/m ² |
| 3. Etoposid | Intravenös infusion | 500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 60 min. | 80 mg/m ² | kröpssyta | | |
| 4. Vinkristin | Intravenös infusion | 100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 10 min. | 1,4 mg/m ² | kröpssyta | 2 mg | |

Regimbeskrivning

| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | Ny kur dag 22 | |
|------------------------------|----|----|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|--|
| 1. Cyklofosamid (monohydrat) | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Doxorubicin | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Etoposid | x1 | x1 | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. Vinkristin | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Emetogenicitet: Medel

www.regimbiblioteket.cancercentrum.se

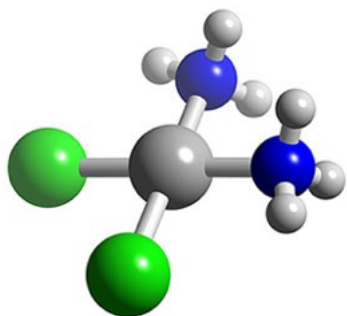
13

Biverkningar Alkylerare

| | |
|------------------------|--|
| Benmärg | Vanligtvis den dosberoende toxiciteten. Cyklofosfamid har en kort period och nitrosureapreparat en lång period av benmärgshämning. |
| Mage & tarm | Illamående och kräkningar mycket vanligt . Mellan 30-90% beroende på drog och dos. |
| Lungtoxicitet | Lungfibros framför allt vid busulfan men även efter nitrosurepreparat och cyklofosfamid |
| Cancer.... | Sekundära leukemier (upp till 5% incidens rapporterad) och sekundära solida tumörer. |

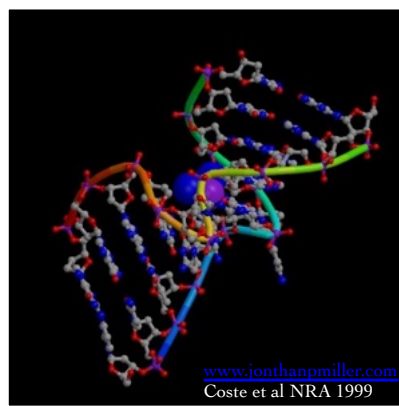
14

Ib. Platinaföreningar



www.3dchem.com

Cisplatin



www.jonathanpmiller.com
Coste et al NRA 1999

Cisplatin DNA addukt

15

Platinaföreningar

Cisplatin

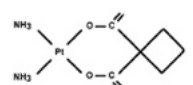
Bildar starkt reaktiv jon efter administrering. **Njurtoxiskt och neurotoxiskt**. Kräver omfattande prehydrering. Brett användningsområde.



Cisplatin

Karboplatin

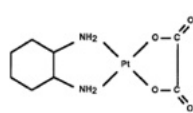
Omvandlas till samma aktiva substans som cisplatin. **Mindre njur och neurotoxicitet. Mer benmärgstoxiskt**. Inte samma behov av prehydrering. Doseras enligt Calverts formel.



Carboplatin

Oxaliplatin

Används framförallt vid gastrointestinal cancer tillsammans med 5FU. Neurotoxiskt.



Oxaliplatin

16

Biverkningar Platinaföreningar

Cisplatin

| | |
|---------------|--|
| Neurotoxiskt. | Kumulativ neurotoxicitet vid doser över 300 mg/m ² . Ofta irreversibelt. Hörselskador . |
| Nefrotoxiskt. | Kräver prehydrering med 2000 mL NaCl iv samt övervakad diures efter administration. |
| Illamående. | Högemetogent |

Karboplatin

| | |
|---------|--|
| Benmärg | Risk för neutropeni och trombocytopeni |
| Övrigt | Mindre risk för neuro/nefrottox än vid cisplatinbehandling. Inget krav på prehydrering. Medel/högemetogent |

17

| Antitumoral regim - Lungcancer | | Behandlingsavsikt: Adjuvant, Kurativ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|--------------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|--|
| Cisplatin-Vinorelbin po | | Översikt | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Indikation: Icke-småcellig lungcancer C34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kurintervall: 21 dagar | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Läkemedel | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräknings- sätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Vinorelbin | Per oral kapsel | 1000 ml | | 60 mg/m ² | kroppsyta | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Cisplatin | Intravenös infusion | Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 60 min. | 80 mg/m ² | kroppsyta | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Regimbeskrivning | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | Ny kur dag 22 | |
| 1. Vinorelbin | x1 | | | | | | | x1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Cisplatin | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Emetogenicitet: Hög | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Behandlingsöversikt: Behandling startas inom 60 dagar efter operation, 3-4 kurer och därefter utvärdering. Vid nedsatt tolerans för Cisplatin kan Karboplatin övervägas. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| www.regimbiblioteket.cancercentrum.se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

18

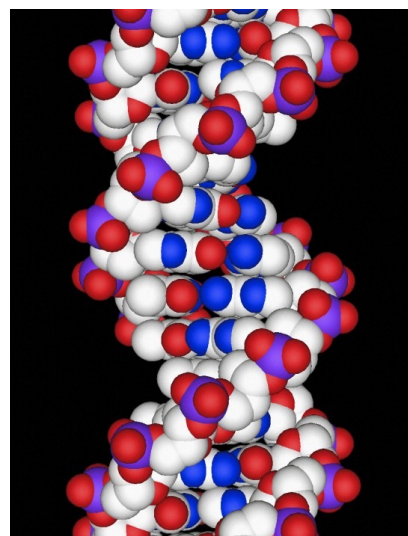
II. Indirekt påverkan av DNA

- **Topoisomerashämmare**

Hämmar **toposimeras** och förhindrar normalt underhåll av kromosomens DNA

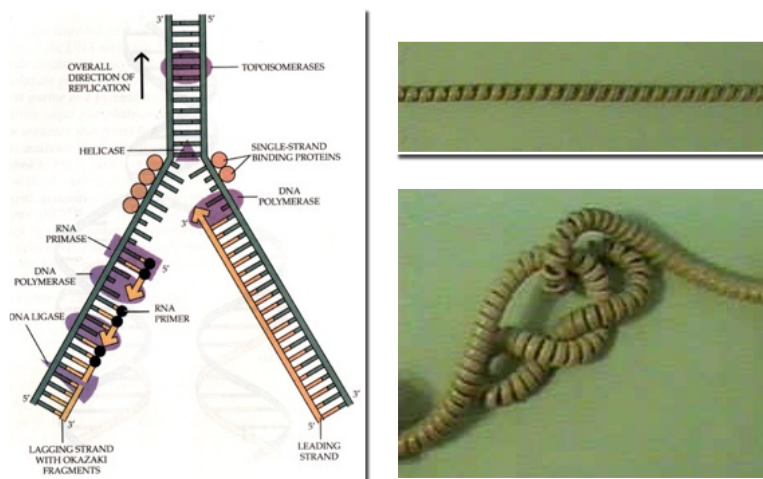
- **Antimetaboliter**

Interfererar med olika faser av **DNA syntesen** och förhindrar replikation.



19

Ila. topoisomerashämmare



20

Topoisomerashämmare

Irinotekan

Används framförallt vid **kolorektalcancer** men även vid ventrikeltcancer och **småcellig lungcancer**.

Topotekan

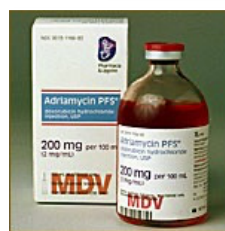
Används framförallt vid **ovarialcancer** och **småcellig lungcancer**

Antracykliner

Doxorubicin, epirubicin med flera hämmar **topoisomeras 2** med alkylerar även DNA och inducerar bildning av **fria syreradikaler**. Mycket brett användningsområde.

Podofyllotoxinderivat

Etoposid hämmar **enbart topoisomeras 2**. Kan ges peroralt. Används bl a vid SCLC



21

Biverkningar topoisomerashämmare

| | |
|-------------------------|--|
| Benmärg | De flesta topoisomeras hämmare ger dosberoende neutropeni som dosbegränsande toxicitet. |
| Mage och tarm | Illamående och kräkningar vanligt. Irinotekan kan ge svåra diarrébesvär såväl <i>akut</i> som <i>fördröjt</i> . |
| Cirkulation | Antracykliner ger dosberoende kardiotoxicitet till följd av bildning av fria radikaler. |
| Vävnadstoxicitet | Antracykliner är starkt vävnadsretande och ger stora skador vid extravasering. |

22

Antitumoral regim - Lungcancer
Karboplatin-Etoposid
 Indikation: Småcellig lungcancer C34
 Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Kurativ

Översikt

| Läkemedel | Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräknings- sätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|----------------|---------------------|--|----------|-----------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Karboplatin | Intravenös infusion | 500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 5 × (GFR+25) mg | njurfunktion (AUC Calvert) | 1000 mg | | |
| 2. Etoposid | Intravenös infusion | 500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 60 min. | 100 mg/m ² | kroppsyta | | | |

Regimbeskrivning

| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | Ny kur dag 22 | |
|----------------|----|----|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|--|
| 1. Karboplatin | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Etoposid | x1 | x1 | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Emetogenicitet: Medel
 Behandlingsöversikt: Standardbehandling är 4 kurer och därefter utvärdering.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
 Kontroll av blod-, lever och elektrolytstatus med clearance (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Anvisningar för ordination
 Karboplatin - Calverts formel: Dos = AUC × (GFR+25). AUC=5 mg/ml × min; GFR=..... ml/min, okorrigerat värde; Dos=.....mg, totaldos. Kontroll av blod inkl. neutrofila och elektrolytstatus inklusive kreatinin. För behandlingsstart neutrofila >1,5 och TPK >75. Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

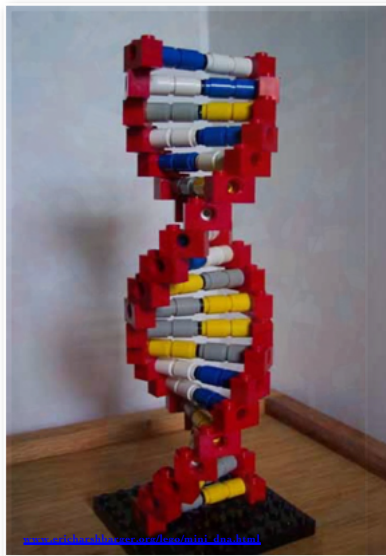
Dosreduktion rekommendation
Hematologisk toxicitet
 NADR-värde för leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - ge nästa kur med 80 % av doserna för båda läkemedlen.
 Om NADR-värden efter dosreduktion fortsatt är leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - dosreducera ytterligare 10-15 % eller byt regim.

Albumin
 Vid P/S albumin < 30 g/L reduceras dosen Etoposid till 75 % pga högre biotillgänglighet.

www.regimbiblioteket.cancercentrum.se

23

IIb. Antimetaboliter



24

Folsyraantagonister

Metotrexat

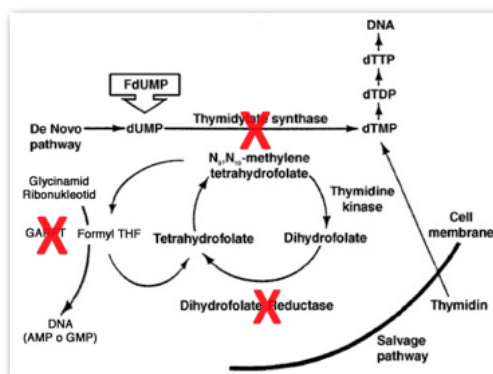
Binder dihydrofolatreduktas och hämmar folsyracykeln. **Kalciumfolinat används som antidot vid höga doser metotrexat.**

Används vid sarkom, blåscancer och lymfom bla.

Pemetrexed

En multitarget antimetabolit som hämmar tre olika enzymer i pyrimidin och purinsyntesen.

Används vid lungcancer och mesotheliom



25

Pyrimidinanaloger

5-Flourouracil

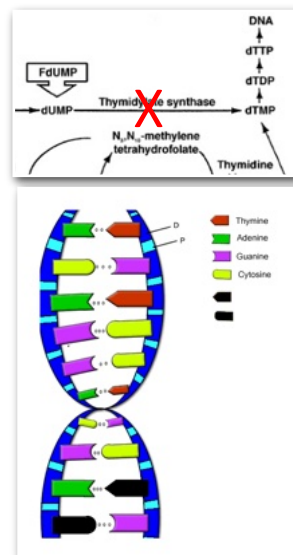
En konstgjord **uracil** molekyl som binder och hämmar tymidylatsyntetas och stoppar därmed DNA syntesen.

Capecitabin (Xeloda®) och **Tegafur** (Teysuno®) är prodroger som metaboliseras till 5FU i levern

5FU används framför allt vid **gastrointestinal** cancer. Tegafur används mycket vid lungcancer i Asien.

Gemcitabin

Binds in som en felaktig bas i DNA och stoppar därmed DNA replikationen. Brett användningsområde. Används vid **lungcancer**, **pankreascancer**, **blåscancer** mm.



26

Biverkningar antimetaboliter

Slemhinnor

Besvärliga **slemhinnebiverkningar** med sår i munhålan, diarréer och sväljningsbesvär vid metotrexat och 5FU behandling.

Hud

Hand-fot syndrom med erytem vid långtidstillförel av 5FU

Hjärta

Kardiotoxicitet, koronarspasm/hjärtinfarkt

Feber

Övergående **feber** efter cytarabin eller gemcitabintillförel

Benmärg

Högre doser metotrexat ger **benmärgspåveran med neutropenier**.

27

Antitumoral regim - Lungcancer
Karboptatin-Gemcitabin
 C45, C34
 Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Palliativ

Översikt

Läkemedel

| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräknings- sätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|----------------|---------------------|--|--------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Gemcitabin | Intravenös infusion | 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 1250 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 2. Karboptatin | Intravenös infusion | 250 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 30 min. | 5 × (GFR+25) mg | njurfunktion (AUC Calvert) | 1000 mg | |

Regimbeskrivning

| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | Ny kur dag 22 | |
|----------------|----|---|---|---|---|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|--|
| 1. Gemcitabin | x1 | | | | | | | x1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Karboptatin | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt: Till patienter med nedsatt tolerans för Cisplatin. Malignt pleuramesoteliom, 4-6 kurer ges. Icke små-cellig lungcancer, utvärdering efter 3-4 kurer.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
 Kontroll av blod-, lever och elektrolytstatus med clearance (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Anvisningar för ordination
Karboptatin - Calverts formel: Dos = AUC × (GFR+25). AUC=5 mg/ml × min; GFR=..... ml/min, okorrigerat värde: Dos=.....mg, totaldos. Kontroll av blod inkl. neutrofila och elektrolytstatus inklusive kreatinin. För behandlingsstart neutrofila >1.5 och TPK >75.
 Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).
Gemcitabin ger ökad strålkänslighet. Minst en vecka mellan infusion och strålbehandling mot thorax (lunga), både före och efter infusionen.
 Låg emetogenicitet dag 8.

Dosreduktion rekommendation
Hematologisk toxicitet
 NADIR-värde för leukocyter < 2.0 och/eller neutrofila < 1.0 - ge nästa kur med 80 % av doserna för båda läkemedlen.
 Om NADIR-värden efter dosreduktion fortsatt är leukocyter < 2.0 och/eller neutrofila < 1.0 - dosreducera ytterligare 10-15 % eller byt regim.
 Vid NADIR-värde för trombocyter < 75 överväg dosreduktion alternativt byte av regim.

www.regimbiblioteket.cancercentrum.se

28

III. Mitoshämmare



29

IIIa. Vinkaalkaloider

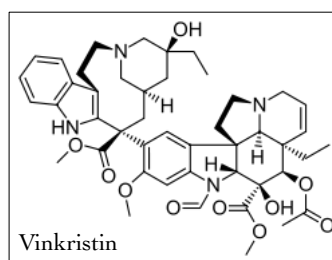
Vinkaalkaloider

Förhindrar uppbyggnad av mikrotubuli.

- Vinkristin
- Vindesin
- Vinblastin
- Vinorelbin
- Vinflunin

Växtalkaloider från Vinca Rosea. Ingår i kombinationer vid många olika maligniteter.

Vinorelbin (Navelbine®) används ofta tillsammans med platinumpreparat vid lungcancer.



30

IIIb Taxaner

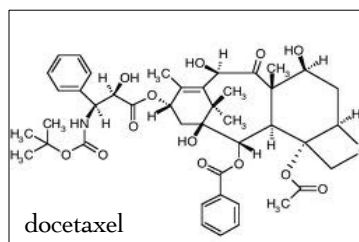
Paklitaxel (Taxol®)
Docetaxel (Taxotere®)
Cabazitaxel (Jevtana®)
nab-paklitaxel (Abraxane®)

Förhindrar nedbrytning av mikrotubuli.

Utvanns ursprungligen ur barken från idegran (amerikansk resp europeisk).

Används vid ovarialcancer, bröstcancer, lungcancer och prostatacancer.

Monoterapi eller i kombination med framförallt platinumpreparat



31

Biverkningar mitoshämmare

| | |
|-------------------------|---|
| Neurotoxicitet | Perifera neuropatier vanligt. Dosbegränsande vid vinkristin och paklitaxel. |
| Rörelseapparaten | Muskelvärk och ledsmärtor ffa vid paklitaxel. |
| Benmärg | Ovanligt frånsett vid docetaxelbehandling där neutropenier vanligen är dosbegränsande. |
| Allmänna symtom | Trötthet och vätskeretention vid taxaner, ffa tdocetaxel. |

32

Antitumoral regim - Lungcancer
Karboplatin-Paklitaxel
 Indikation: Icke-småcellig lungcancer C34
 Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Palliativ

Översikt

Läkemedel

| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräknings- sätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|----------------|---------------------|--|--------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Paklitaxel | Intravenös infusion | 1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 3 tim. | 200 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 2. Karboplatin | Intravenös infusion | 500 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 30 min. | 6 x (GFR+25) mg | njurfunktion (AUC Calvert) | 1000 mg | |

Regimbeskrivning

| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | Ny kur dag 22 | |
|----------------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|--|
| 1. Paklitaxel | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Karboplatin | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Emetogenicitet: Medel

Anvisningar för regimen**Villkor för start av regimen**

Kontroll av blod-, lever och elektrolytstatus med clearance (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Villkor och kontroller för administration

Paklitaxel - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2. Blodtryck och puls.

Anvisningar för ordination**Karboplatin** - Calverts formel: Dos = AUC x (GFR+25). AUC=6 mg/ml x min; GFR=... ml/min, okorrigerat värde; Dos=...mg, totaldos.

Kontroll av blod inkl. neutrofila och elektrolytstatus inklusive kreatinin. För behandlingsstart neutrofila >1,5 och TPK >75.

Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Paklitaxel - Premedicinering med kortison, antihistaminer och H2-blockare t.ex. peroral behandling med Betametason 8 mg, Cetirizin 10 mg, Ranitidin 150 mg.

Kontroll av perifer neuropati.

Dosreduktion rekommendation**Hematologisk toxicitet**

NADIR-värde för leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - ge nästa kur med 80 % av doserna för båda läkemedlen.

Om NADIR-värden efter dosreduktion fortsatt är leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - dosreducera ytterligare 10-15 % eller byt regim.

www.regimbiblioteket.cancercentrum.se

33

Cytostatikabehandling vid lungcancer

| Mekanism | Typ | Exempel |
|-----------------------|----------------------|---|
| Direkt DNA påverkan | Alkylerare | cyklofosamid , ifosfamid, prokarbazin, DTIC, temozolomid, CCNU, klorambucil, tiotepa, mitomycin C, busulfan, bendamustin |
| | Platinumprep | cisplatin, karboplatin, oxaliplatin |
| Indirekt DNA påverkan | Topoisomeras-hämmare | doxorubicin , epirubicin, daunorubicin, idarubicin, mitoxantron, pixantron, etoposid, irinotekan, topotekan |
| | Antimetaboliter | metotrexat, 5FU, capecitabin, tegafur, gemcitabin , cytarabin, trifluridin, fludarabin, kladribin, trabectedin |
| Mitos-hämmare | Vinka-alkaloider | vinkristin, vinorelbin , vindesin, vinblastin |
| | Taxaner | paklitaxel, docetaxel, cabazitaxel, nab-paklitaxel |
| | Halikondriner | eribulin |
| Övriga cytostatika | | bleomycin, estramustin <i>mfl</i> |

34

Biverkningar vid cytostatikabehandling

- Benmärgstoxicitet
- Illamående
- Gastrointestinal toxicitet
- Hårfall och hudbiverkningar
- Njurtoxicitet
- Neurotoxicitet
- Överkänslighetsreaktioner



35

Benmärgshämning

- Vanlig **dosbegränsande toxicitet** för flera klassiska cytostatika som alkylereare och antracykliner
- Behandlingsorsakad **anemi** är vanligt men sällan dosbegränsande. Åtgärdas med transfusioner.
- **Leukopeni** vanligaste dosbegränsningen. LPK < $1,0 \times 10^9/L$ eller neutrofiler < $0,5 \times 10^9/L$ är ett observandum.
- Kan förebyggas:
 - **Vid kurativ behandling:** med **G(M)-CSF** i samband med behandlingen (inte vid neutropeni)
 - **Vid palliativ behandling:** I första hand med **dosreduktion** vid nästa behandling
- **Trombocytopeni** ibland dosbegränsande. Åtgärdas med transfusioner.

36

Handläggning av febril neutropeni

- Feber över 38° i en timme efter cytostatika-behandling **skall bedömas på sjukhus**. Kontrollera blodstatus + diff!
- Feber och neutrofiler < $0,5 \times 10^9/L$
- Handläggningsförslag
 - **Lägg in** patienten!
 - **Rundodla** (blod, urin, sputa, infarter)
 - Ge **vätska** vid behov
 - Utred eventuellt infektionsfokus (inspektera hud, infarter, lungrtg)
 - Ge **iv antibiotika** (meropenem, tazobaktam samt ev aminoglykosidtillägg)
 - Vid utebliven effekt **byt antibiotika** och överväg behandling mot svamp och virus!
 - Överväg **dosreduktion** eller **GM-CSF** inför nästa kur!

37

Illamående

1. Akut illamående (inom 24 timmar)

Hög risk (>30%)

Platinaföreningar
Antracykliner
Cyklofosamid
CCNU
DTIC

Mellanrisk (10-30%)

Taxaner
Etoposid
Irinotekan
Gemcitabin

Låg risk (<10%)

5Fu
Metotrexat
Vinkristin
Vinorelbin

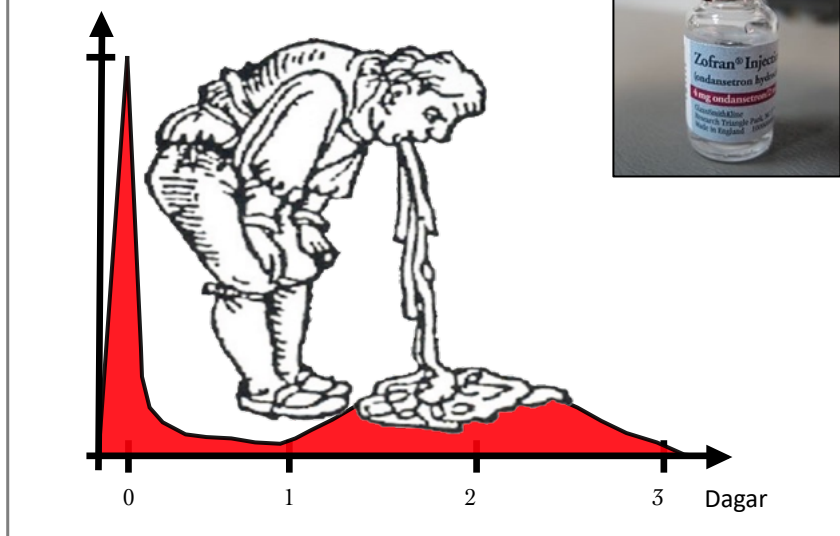
Efter: Bartlet et al Int Med J 2002:32 401-407

2. Fördröjt illamående (efter 24 tim)

3. Anticipatoriskt illamående

38

Illamåendets faser



39

Riskfaktorer för illamående

- Kvinnor
- Rörelsesjuka
- Tidigare cytosatikainducerat illamående
- Ålder < 50 år
- Ångest och oro
- Nedsatt allmäntillstånd
- Postoperativt illamående
- Stor tumörbörda

Efter: Riktlinjer för antiemetikaprofylax Region Östergötland,
Riktlinjer antiemetikabehandling www.cancercentrum.se

40

Moderna antiemetika har varit viktiga!

- **5 HT3 antagonisten** ondansetron (Zofran®) utvecklades under sent 80 tal.
- Revolutionerade cyto- statikabehandlingen!
- **NK1 blockeraren** aprepitant (Emend®) godkändes 2003



41

Antiemetika i praktiken

5HT₃ inhibitorer

Potenta hämmare av akut
cytostatikainducerat illamående

Ondansetron 4-8mg x1-2 po/iv

Granisetron 5mg x1 po/iv

Palonosetron 0,5 mg x 1 po, inj 0,25 mg iv

Kortikosteroider

Verksamt mot såväl akut som fördröjt illam.

Betametason 4-8 mg x1-2 (1-5 dagar)

Benzamider (Dopamin antagonism)

Verksamt mot såväl akut som fördröjt illam.

Metoklopramid 10-20 mg x 1-3.

NK₁ receptor blockerare (substans P)

God effekt på fördröjt illamående.

Aprepitant 125 mg d1, 80 mg d2-4 po

Akynzeo (netupitant/palonosetron) d1 po

Neuroleptika och bensodiazepiner

Används ffa som tilläggsbehandling

Olanzapin 2,5 mg 1-2 tn dag 1-5 po

Lorazepam 1 mg 1 tn vb po

42

Gastrointestinal toxicitet

Diarré

Toxisk effekt på snabbt
prolifererande tarmepitel.

Flourouracil

Irinotekan

Akut diarré

Fördröjd diarré

Förstoppning

Orsakas vanligen av neurotoxicitet
med påverkan på det autonoma
nervsystemet.

Vincaalkaloider

Vinorelbin

Vinkristin

43

Hudbiverkningar

Håravfall

Cytostatika

Frekvens håravfall

| | |
|--------------|---------|
| Cyklofosamid | Vanligt |
| Ifosamid | Vanligt |
| Doxorubicin | Vanligt |
| Paklitaxel | Vanligt |

| | |
|-------------|------|
| Bleomycin | Ofta |
| Etoposid | Ofta |
| Metotrexate | Ofta |

| | |
|------------|----------|
| 5-FU | Ovanligt |
| Vinkristin | Ovanligt |
| Cisplatin | Ovanligt |

Alley et al Curr Opin in Onc 2002;14:21-216



Dock mycket stor individuell variation!

44

Övriga hudbiverkningar

Palmoplantar erythrodysestes

Från rodnade och svullna handflator och fotsulor till hudavlossning och sårbildningar. Ses framför allt efter behandling med liposomalt **doxorubicin** (Caelyx®) och vid långtidsbehandling med antimetaboliter som **5FU**.



Nagelbiverkningar

Nagelförändringar är vanligt vid cytostatikabehandling. Nagelavlossning ses bland annat vid behandling med **taxaner**

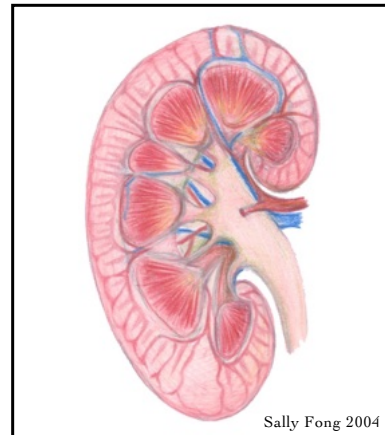


Slee NEJM 1997

45

Nefrotoxicitet

- Cisplatin
- Ifosfamid
- Metotrexat
- Karboplatin
- Pemetrexed



46

Neurotoxicitet

Perifer polyneuropati

Vinkaalkaloider
 Cisplatin
 Oxaliplatin
 Paklitaxel
 Docetaxel

CNS biverkningar

Ifosfamid
 Metotrexat
 Purinatagonister
 Kladribin
 Fludarabin

47

Överkänslighetsreaktioner

- Paklitaxel
- Etoposid
- Cisplatin
- Karboplatin
- Gemcitabin
- Antikroppar

Allergiska reaktioner är ganska ovanliga vid cytostatikabehandling.

Visar sig ofta under infusionen som

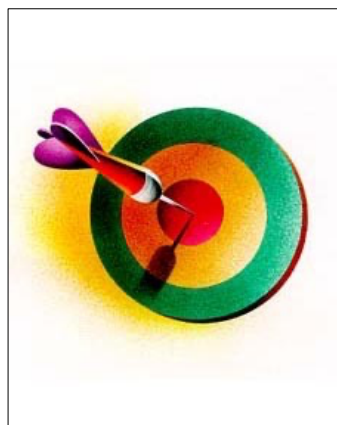
- Feber och frossa
- Blodtrycksfall
- Takykardi
- Bronkospasm

Upphör vanligen då infusionen **stoppas**. Behandlas vid behov som en allergisk reaktion med **antihistaminer, steroider och eventuellt adrenalin**.

48

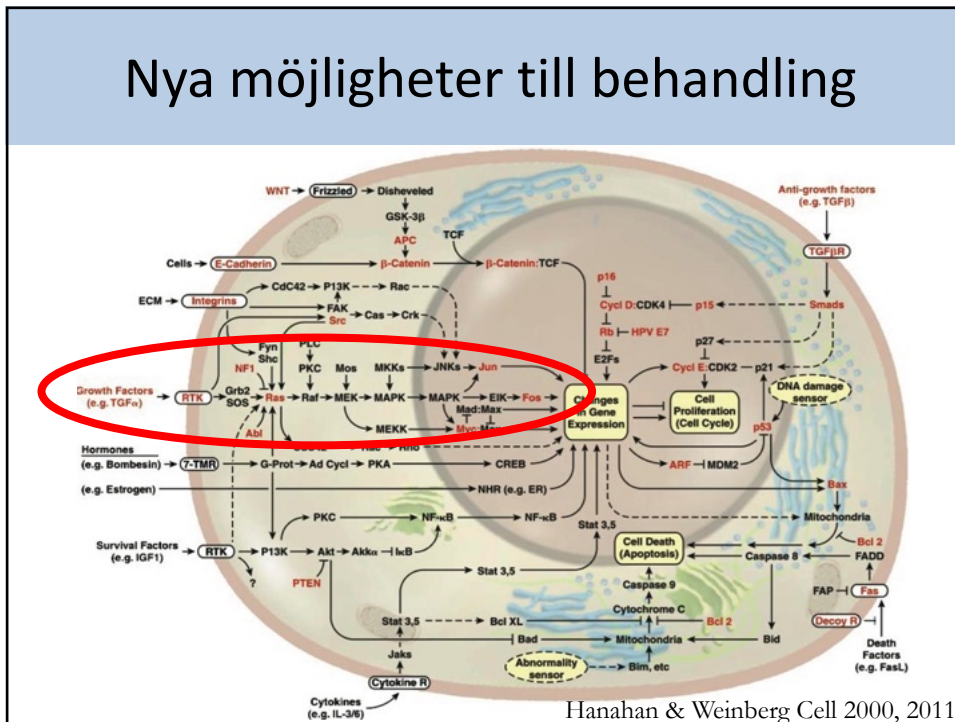
Målriktad behandling

- Signaltransduktionshämmare
 - Proteinkinashämmare
 - Tyrosinkinashämmare
 - Övriga proteinkinashämmare
- Antikroppar
 - Okonjugerade
 - Konjugerade
- Övriga
 - Proteasomhämmare



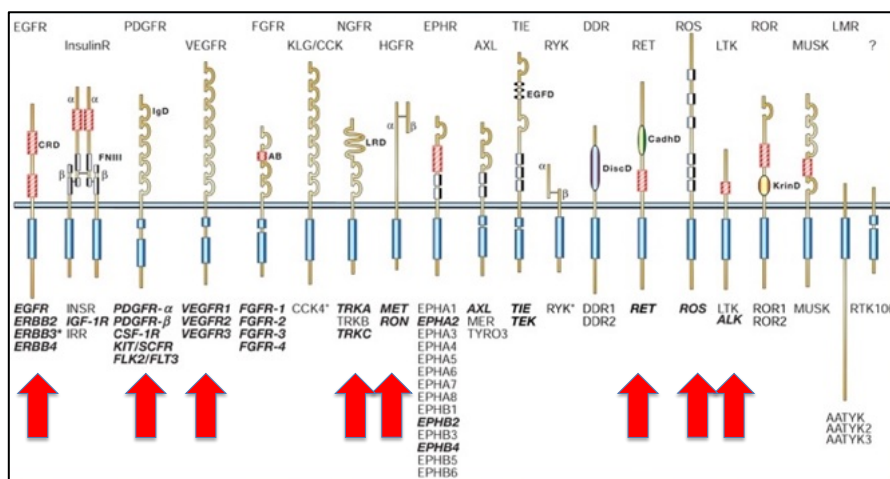
50

Nya möjligheter till behandling



51

Receptortyrosinkinaser

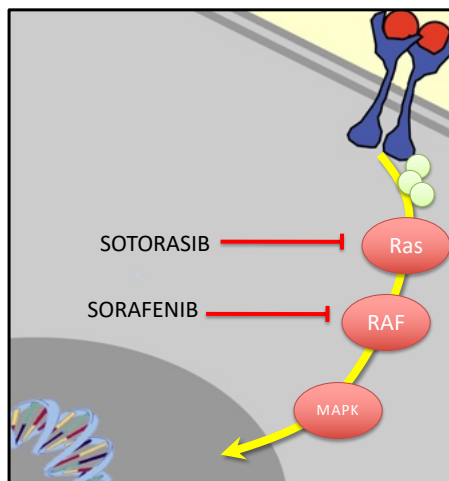


Blume-Jensen & Hunter Nature 2001

52

RAS/RAF

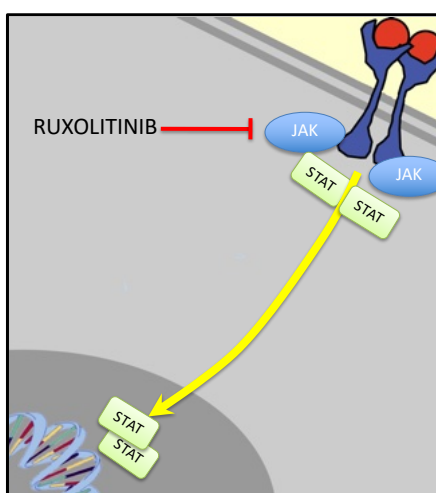
- Aktiveras av RTK som EGFR, PDGFR, VEGFR
- Inducerar proliferation, migration och angiogenes
- K-RAS mutationer vanliga vid lungcancer
- RAS/RAF inhibitorer finns men har hittills varit en besvikelse
- **Sotorasib**, en ny RAS hämmare (G12C) nyligen presenterad...



53

JAK/STAT

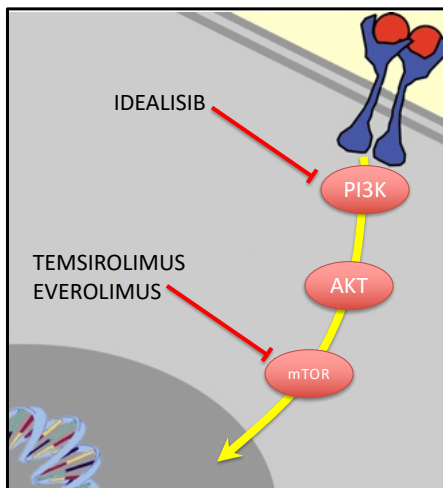
- Janus kinas aktiverar STAT familjen av transkriptionsfaktorer
- Stimulerar bla
 - överlevnad (bcl2),
 - proliferation (c-myc)
 - angiogenes (VEGF)
- Aktiverad vid ett flertal maligniteter
- **Ruxolitinib** vid myelofibros



54

PI3K

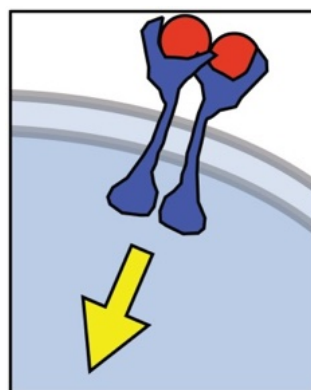
- Ett kinas som aktiveras av ett flertal RTK
- Inducerar translation och celltillväxt
- Stimulerar överlevnad, proliferation
- **PI3K inhibitorer** vid KLL
- Effektiva **mTOR inhibitorer** vid njurcancer



55

Det började med Epidermal growth factor

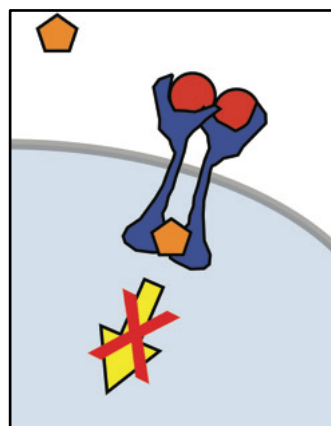
- EGF och dess receptor EGFR uttrycks i de flesta epiteliära tumörtyper
- Så gott som alltid uttryckt vid lungcancer (70 -90%)
- Stimulerar proliferation och förlängd cellöverlevnad
- Har även effekt på stromala celler



56

EGFR inhibitorer vid NSCLC

| Gefitinib | n | Resultat | Ref |
|------------------|------------|----------------------|---------------------------------|
| Fas II | 210 221 | RR 19% RR 12% | Fukuokoa JCO 03 Kris JAMA 03 |
| Fas III | 1692 | ns | Thatcher Lancet 05 |
| Erlotinib | | | |
| Fas II | 57 | RR 12% | Pérez-Soler JCO 04 |
| Fas III | 731 | OS 4,7 m vs 6,7 m | Shepherd JCO 04 |



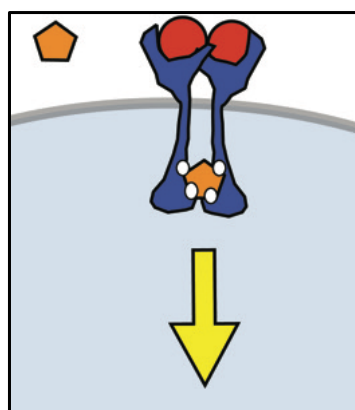
57

EGFR mutationer

Mutationer i EGFR ökar ligandberoende kinasaktivitet och ökar också sensitiviteten för tyrosinkinasinhibitorer

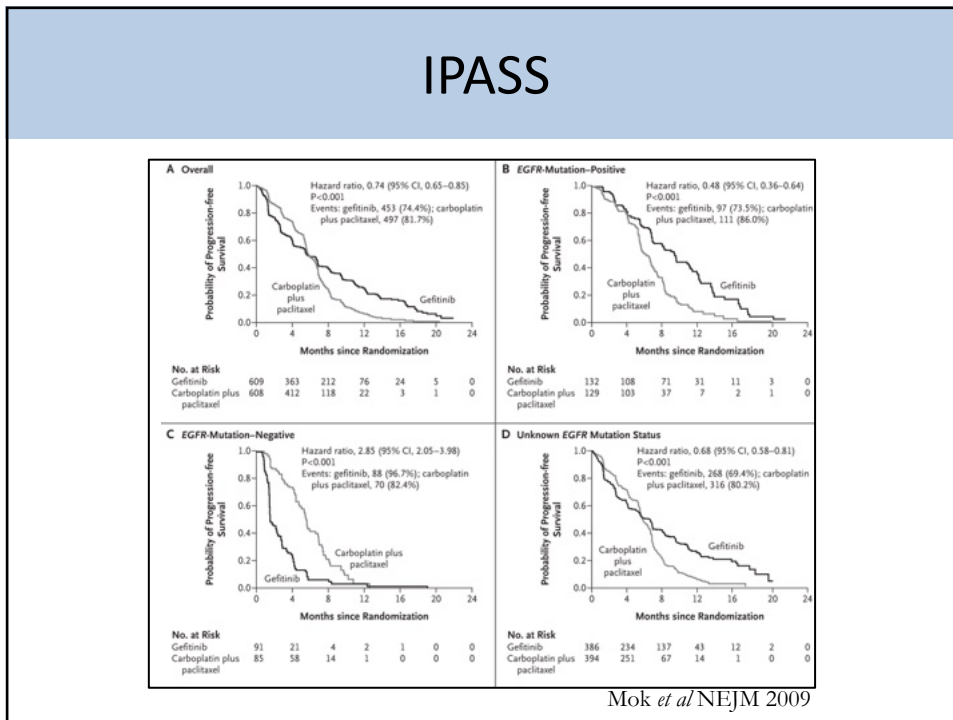
De flesta (90%) återfinns i exon 19 och 21

Dessa mutationer förefaller vanligare hos icke rökare, kvinnor och patienter av asiatiskt ursprung.

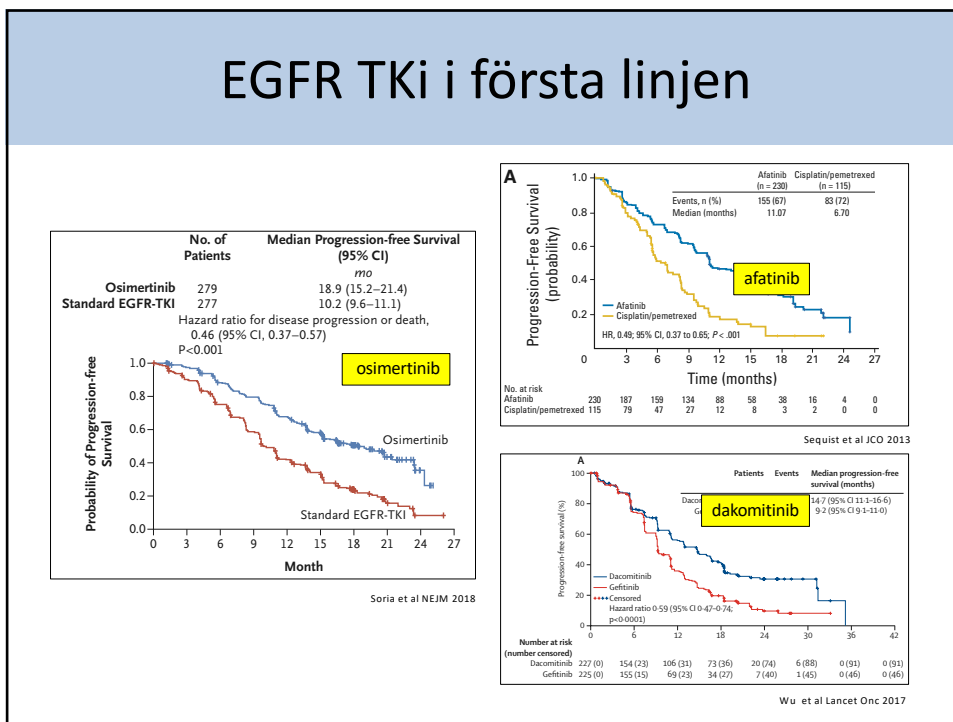


Lynch *et al* NEJM 2004
Paez *et al* Science 2004
Pao *et al* PNAS 2004

58



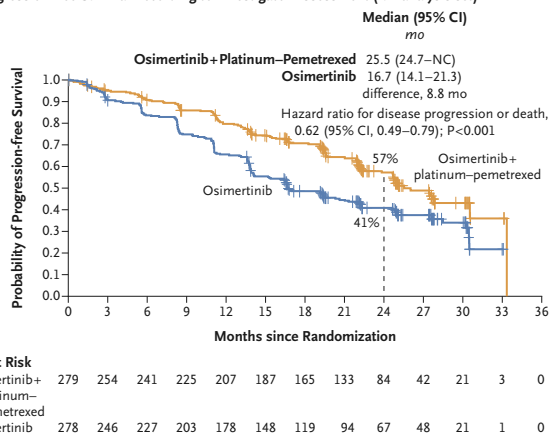
59



60

EGFR Tki + cytostatika?

A Progression-free Survival According to Investigator Assessment (full analysis set)



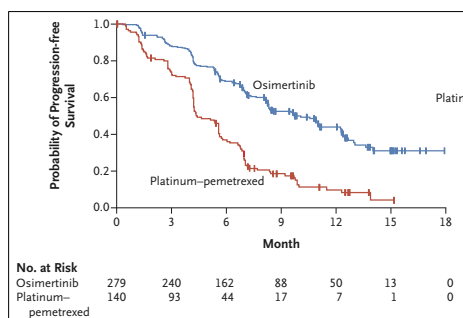
Planchard NEJM 23

61

EGFR Tki resistens

- **Nya mutationer**
 - T790M
 - C797S
 - BRCA1
- **Alternativa signalvägar**
 - MET amplifiering
 - HER2 amplifiering
 - HGF uppreglering
 - AXL uppreglering
- **EMT**
- **Transformation till SCLC**

Osimertinib vid EGFR T790M+ NSCLC



Mok et al LO 2017

62

ALK re-arrangemang

- Aktiverande ALK re-arrangemang hos **5 - 7%** av NSCLC pat
- Förekommer vanligen inte samtidigt som EGFR mutationer
- **Crizotinib** den första registrerade ALK hämmaren

Sasaki *et al* EJC 2010

Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer

Eunice L. Kwak, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ph.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Benjamin Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Robert G. Maki, M.D., Ph.D., Sai-Hong I. Ou, M.D., Ph.D., Bruce J. Dezube, M.D., Paul A. Jänne, M.D., Ph.D., Daniel B. Costa, M.D., Ph.D., Mariella Varela-Garcia, Ph.D., Woo-Ho Kim, M.D., Thomas J. Lynch, M.D., Panos Fidas, M.D., Hannah Stubbs, M.S., Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D., Lucia V. Sequist, M.D., M.P.H., Weiwei Tan, Ph.D., Lenza Gardini, M.D., Ph.D., Mari Mino-Kamudson, M.D., Greg C. Wei, Ph.D., S. Martin Shreeve, M.D., Ph.D., Mark J. Ratain, M.D., Jeffrey Settleman, Ph.D., James C. Christensen, Ph.D., Daniel A. Haber, M.D., Ph.D., Keith Wilner, Ph.D., Ravi Salgia, M.D., Ph.D., Geoffrey I. Shapiro, M.D., Ph.D., Jeffrey W. Clark, M.D., and A. John Iafrate, M.D., Ph.D.

Kwak *et al* NEJM 2010

63

ALK Tki i första linjen

Peters NEJM 2017

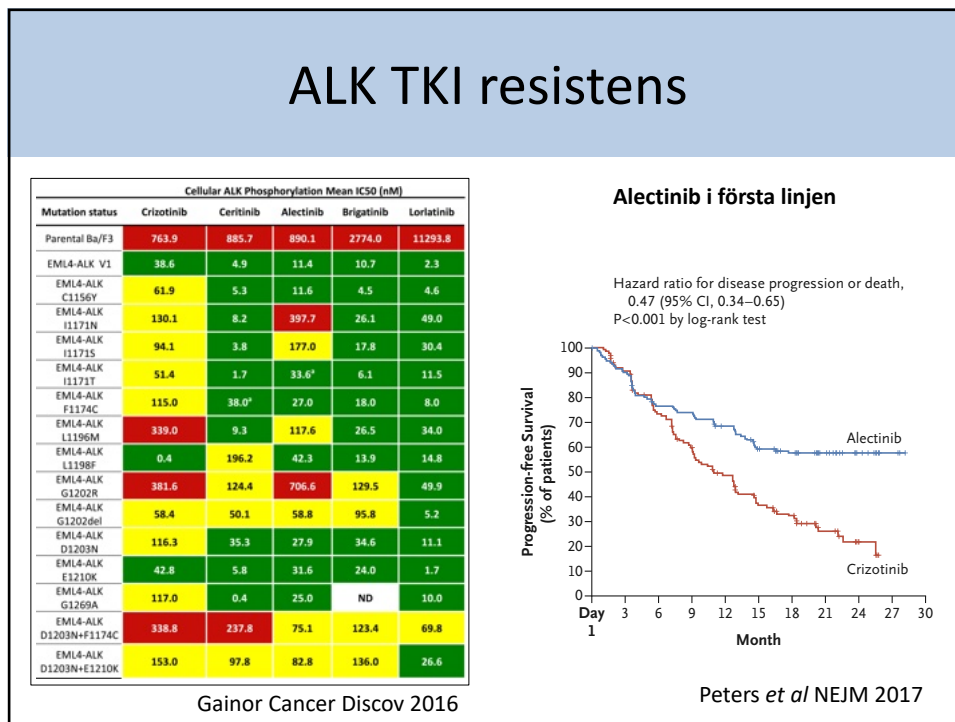
Camidge NEJM 2018

Hazard ratio for disease progression or death, 0.49 (95% CI, 0.33-0.74)
P<0.001 by log-rank test

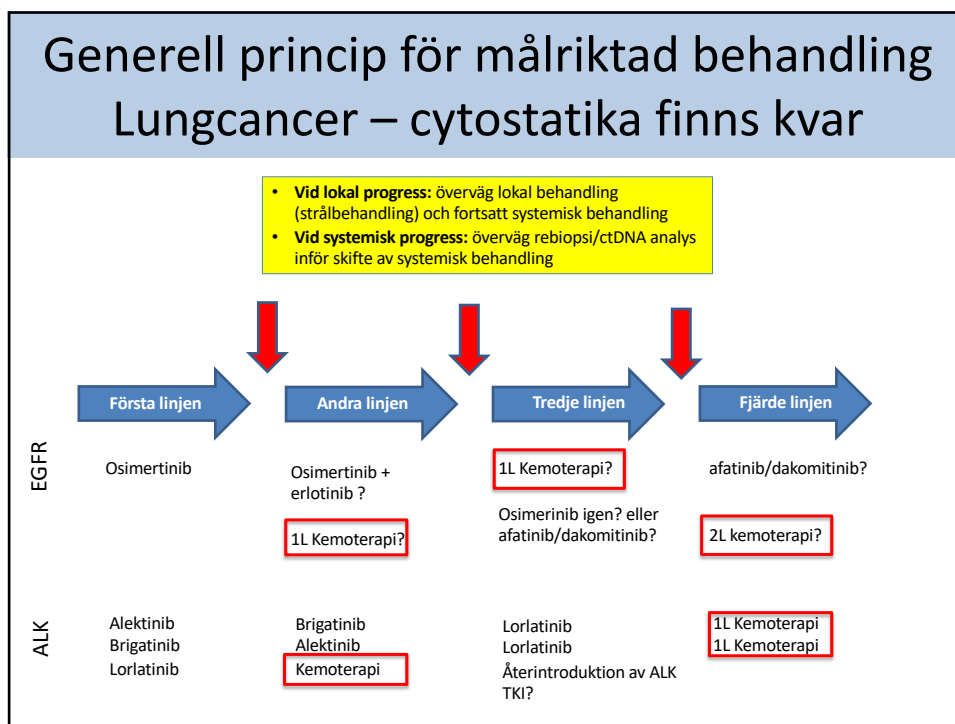
Shaw NEJM 2020

Hazard ratio for disease progression or death, 0.28 (95% CI, 0.19-0.41)
P<0.001, one-sided

64



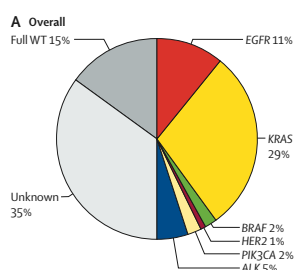
65



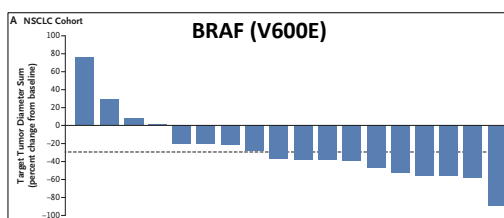
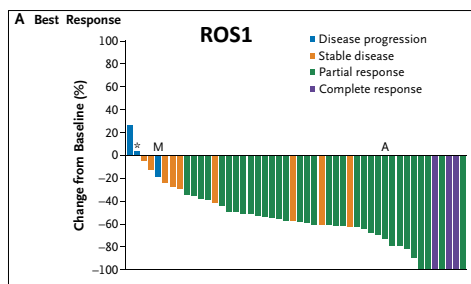
66

TKi vid ovanligare mutationer fungerar

- **Bra respons** för behandlingar mot ovanligare mutationer
 - ROS1 (crizotinib, entrectinib)
 - BRAF (dabrafenib/trametinib)



Shaw NEJM 2014
Hyman NEJM 2015
Barlesi Lancet Onc 2016



67

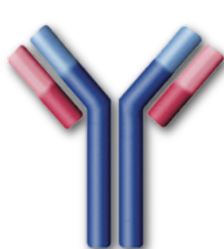
Målriktad behandling fungerar vid många mindre vanliga genetiska förändringar

- **Målriktad behandling bör idag övervägas** i första linjen till patienter med:
 - ROS1 rearrangemang (crizotinib, entrectinib)
 - RET rearrangemang (kabozantinib, selpercatinib mm)
 - BRAF (V600E) (dabrafenib/trametinib, encorafenib/binimetinib)
 - NTRK rearrangemang (larotrectinib, entrectinib)
- **Målriktad behandling bör idag övervägas** i andra linjen till patienter med:
 - KRAS G12C (sotorasib)
 - MET ex14 och ampl (tepotinib)
 - EGFR exon 20 mut (amivantamab)
- **Målriktad behandling kan (snart) övervägas** i andra linjen till patienter med:
 - Erbb2 mut och ampl (afatinib, trastuzumab, TDM1, TDX)

68

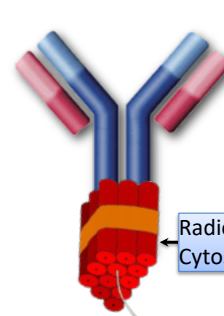
Antikroppar

Okonjugerade



| | |
|------------------|---------------|
| Rituximab | CD20 |
| Cetuximab | EGFR** |
| Bevacizumab | VEGF* |
| <i>mfl..</i> | |

Konjugerade



| | | |
|-------------|-------------|---------------------|
| Ibritumomab | CD20 | ⁹⁰ Y |
| Brentuximab | CD30 | Vedotin |
| TDM1 | Her2 | Mertansin** |
| TDX | Her2 | Deruxtecan** |

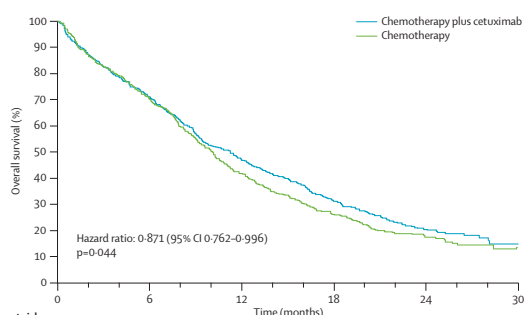
*Används vid lungcancer. **Teoretiskt användbara vid lungcancer

69

Borde inte en EGFR mab fungera vid lungcancer?

- Randomiserad fas III (n=1125).
 - Cis/vino vs
 - Cis/vino/cetuximab
- EGFR IHC+
- mOS 11,3 vs 10,1 m)
- Mer biverkningar, bättre effekt

FLEX

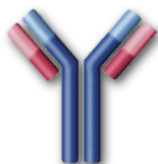


| Time (months) | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Chemotherapy plus cetuximab | 557 | 383 | 251 | 155 | 53 | 3 |
| Chemotherapy | 568 | 383 | 225 | 134 | 48 | 0 |

Pirker *et al* Lancet 2009

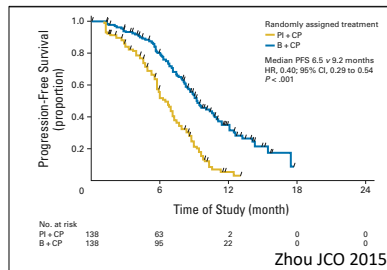
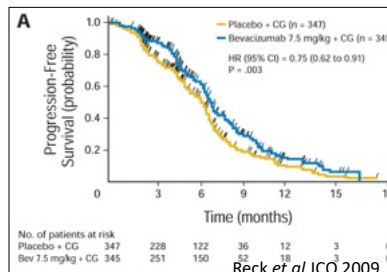
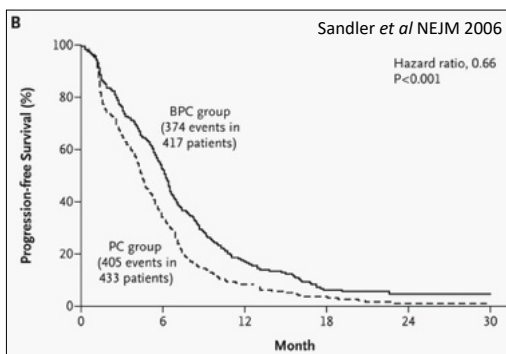
70

Anti-angiogenes i första linjen



Bevacizumab: Anti VEGF mab ges med cytostatika

- Varierande studie resultat
- Inga prediktiva markörer



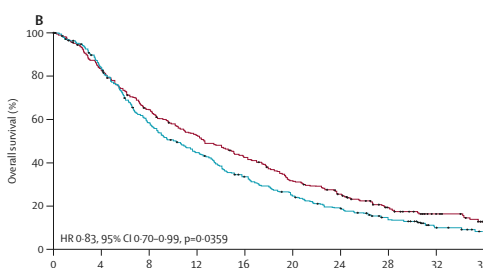
71

Nintedanib och ramucirumab i andra linjen?

Nintedanib (VEGFR Tki)

Docetaxel ± nintedanib

- PFS tot 3,5 vs 2,7 m
- OS (adeno) 12,6 m vs 10,3 m

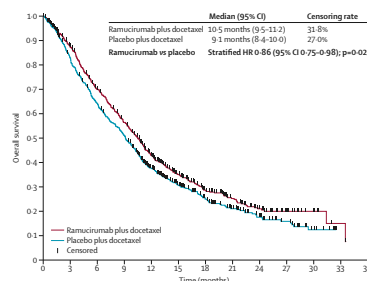


Reck *et al* Lancet Oncol 2014

Ramucirumab (VEGFR2 mab)

Docetaxel ± ramucirumab

- PFS tot 4,5 vs 3,0 m
- OS 10,5 m vs 9,1 m




Garon *et al* Lancet 2014

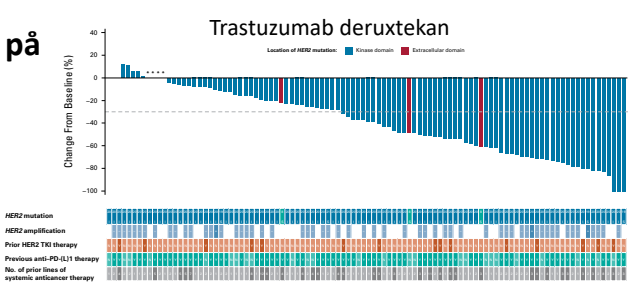
72

ADC på väg vid lungcancer!

- **Målinriktad** cytostatika-behandling
- **ADC behandlingar på väg** för lung-lungcancer
 - Trastuzumab dxt
 - Datopotamab dxt
 - Patritumab dxt
- **Nya biverkningar**



Trastuzumab deruxtekan



Go JCO 2023

73

| Kinas inhib | Target/s | Kinas inhib | Target/s |
|-------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Imatinib | Bcr-abl,c-kit, PDGFR | Axitinib | VEGFR-1,-2,-3 |
| Dasatinib | Bcr-abl,c-kit,src, PDGFR | Regorafenib | VEGFR1-3,TIE2,BRAF,KIT |
| Nilotinib | Bcr-abl,c-kit, PDGFR | Vandetanib | VEGFR2, EGFR,RET |
| Bosutinib | Bcr-Abl, SRC | Nintendanib | VEGFR1, PDGFR, FGFR |
| Ponatinib | BCR-ABL mfl | Entrektnib | NTRK,ROS1 |
| Gefitinib | EGFR | Cabozantinib | |
| Erlotinib | EGFR | Temsirolimus | mTOR |
| Afatinib | EGFR | Everolimus | mTOR |
| Dakomitinib | EGFR | Ruoxolitinib | JAK1/2 |
| Osimertinib | EGFR | Antikropp | Target |
| Crizotinib | ALK, ROS1 | Bevacizumab | VEGF-A |
| Ceritinib | ALK | Ramucirumab | VEGFR2 |
| Alectinib | ALK | Rituximab | CD20 |
| Brigatinib | ALK | Trastuzumab | Her2 |
| Lorlatinib | ALK | Cetuximab | EGFR |
| Lapatinib | EGFR, Her2 | Panitumumab | EGFR |
| Vemurafenib | BRAF | Alemtuzumab | CD52 |
| Dabrafenib | BRAF | Ofatumumab | CD20 |
| Sunitinib | VEGFR1-3,PDGFR,KIT,RET | Katumaxomab | EPCAM, CD3 |
| Sorafenib | VEGFR1-3,PDGFR,KIT,RAF | Trastuzumab-emtansin-1 | Her2 |
| Pazopanib | VEGFR1-3,PDGFR,KIT | Trastuzumab-deruxtekan | Her2 |

74

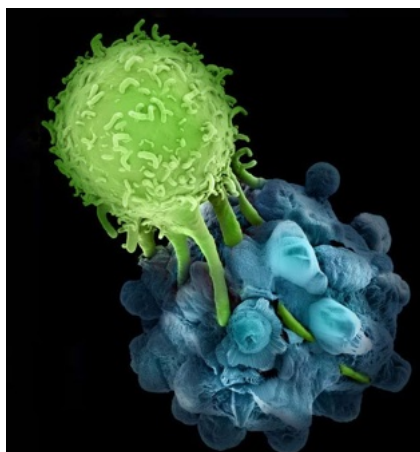
Biverkningar vid målriktad behandling

- Biverkningar ofta **kopplade till den specifika verkningsmekanismen**, tex:
 - EGFR: Hudbiverkningar, diarréer
 - VEGF: Blödningar, hypertoni
 - ALK: systörningar, CNS påverkan
- Ofta **låggradiga biverkningar** som nöter under **lång tid**.
- Hanteras oftast med:
 - Understödjande vård och behandling.
 - Dosreduktioner och behandlingsuppehåll

75

Immunterapi

- **Cytokiner**
 - IFN/IL2
- **Antikroppar**
- **Vacciner**
 - Cellfraktioner (lysat)
 - Specifika tumörantigen (TAA)
- **Cellbaserad immunoterapi**
 - Tumörinfiltrerande lymfocyter
 - Autologa dendritiska celler
 - CAR-T
- **Immunstimulerande antikroppar**
 - CTLA4 inhibitorer
 - PD1/PDL1 inhibitorer



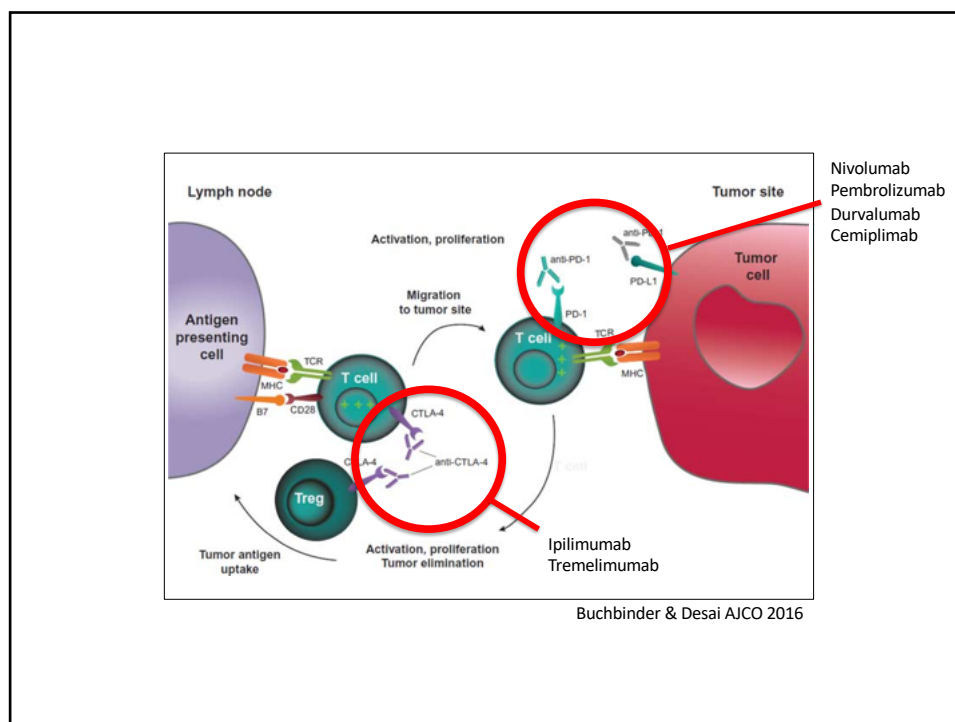
76

Immunterapi ett viktigt verktyg vid lungcancer

- Immunterapi **etablerades först vid malignt melanom**
- **Flera indikationer** för lungcancer idag
 - Adjuvant vid st II-III
 - Preo vid st II-III
 - Monoterapi 1L st IV
 - Kemoimmunterapi 1L st IV
 - 2L behandling st IV
- **Breddinförande** vid en stor diagnosgrupp pågår sedan några år
- **Nya biverkningar** – nya utmaningar



77



78

CTLA4 vs PD1/PDL1

CTLA-4

- Hämmar T cells aktivering **tidigt** (i lymfkörteln)
- Uttrycks **på T celler** inkl Treg celler
- Ligander uttrycks endast av antigen presenterande celler (**APCs**)
- Hämning leder till en **ökad aktivering och diversifiering** av T cells kloner

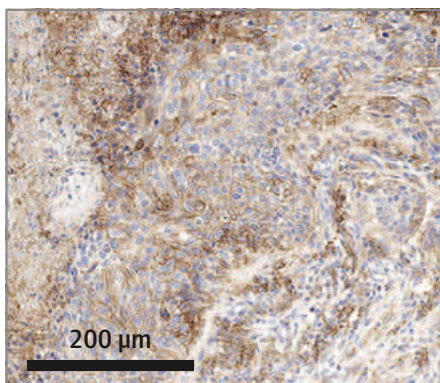
PD-1/PDL1

- Hämmar T cells aktivering **sent** (i perifer vävnad)
- PD1 uttrycks av **många typer immunceller**
- Liganden PD-L1 uttrycks i många vävnadstyper
- Hämning **rekonstituerar ett hämrat immunsvär** i perifer vävnad

79

Prediktiva markörer för immunterapi?

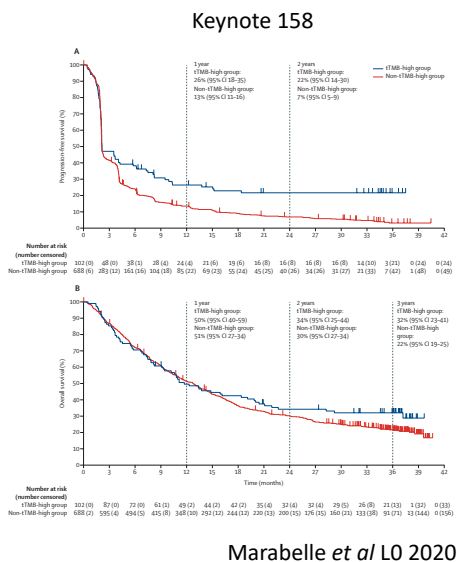
- PD-L1 uttryck är en **prediktiv markör** för immunterapi
- **Varierande resultat** och metodologiska problem.
- **Första linjens monoterapi**
 - PD-L1 >50% för första linjens monoterapi behandling med pembrolizumab (SP263, 22C3)
 - PD-L1 >50% i tumörceller eller >10 % i immunceller för första linjens monoterapi med atezolizumab (SP142)
 - PDL1>50% för behandling med cemiplimab
- **Första linjens kemoimmunterapi**
 - PDL1>1% för behandling med cemiplimab+kemo 1L (22C3)
- **Andra linjens monoterapi**
 - PD-L1 >1% för andra linjens behandling av adenocarcinoma pembrolizumab (SP263)

Rimm *et al* JAMA onc 2017

80

Vi behöver nya prediktiva markörer!

- Tumour Mutational Burdon (TMB)?
- Mikro Satellit instabilitet (MSI)?
- Tumör Infiltrerande Lymfocyter (TIL)
- Mutationer
 - STK11, KEAP1?
 - Genpaneler?

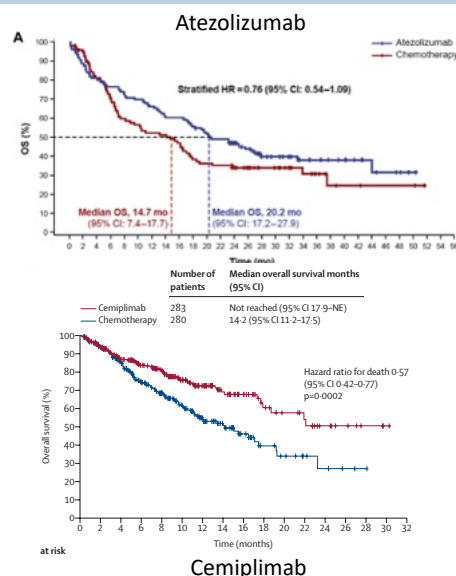
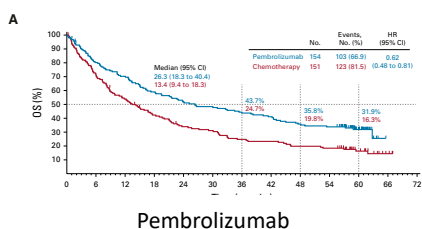


81

Immunoterapi i första linjen

- Immunoterapi som monoterapi
- En möjlighet i första linjen vid stadium IV
- PDL1>50%

Reck JCO 21
Jassem JTO 21
Sezer Lancet 21



82

Immunterapi har mindre biverkningar

| Adverse Event | Pembrolizumab Group (N=154) | | Chemotherapy Group (N=150) | |
|--|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| | Any Grade | Grade 3, 4, or 5 | Any Grade | Grade 3, 4, or 5 |
| <i>number of patients (percent)</i> | | | | |
| Occurred in ≥10% of patients in either group‡: | | | | |
| Nausea | 15 (9.7) | 0 | 65 (43.3) | 3 (2.0) |
| Anemia | 8 (5.2) | 3 (1.9) | 66 (44.0) | 29 (19.3) |
| Fatigue | 16 (10.4) | 2 (1.3) | 43 (28.7) | 5 (3.3) |
| Decreased appetite | 14 (9.1) | 0 | 39 (26.0) | 4 (2.7) |
| Diarrhea | 22 (14.3) | 6 (3.9) | 20 (13.3) | 2 (1.3) |
| Neutropenia | 1 (0.6) | 0 | 34 (22.7) | 20 (13.3) |
| Vomiting | 4 (2.6) | 1 (0.6) | 30 (20.0) | 1 (0.7) |
| Pyrexia | 16 (10.4) | 0 | 8 (5.3) | 0 |
| Constipation | 6 (3.9) | 0 | 17 (11.3) | 0 |
| Stomatitis | 4 (2.6) | 0 | 18 (12.0) | 2 (1.3) |
| Decreased neutrophil count | 0 | 0 | 20 (13.3) | 6 (4.0) |
| Increased blood creatinine level | 3 (1.9) | 0 | 15 (10.0) | 1 (0.7) |
| Decreased platelet count | 0 | 0 | 18 (12.0) | 9 (6.0) |
| Thrombocytopenia | 0 | 0 | 17 (11.3) | 8 (5.3) |
| Decreased white-cell count | 1 (0.6) | 0 | 16 (10.7) | 3 (2.0) |
| Dysgeusia | 1 (0.6) | 0 | 15 (10.0) | 0 |

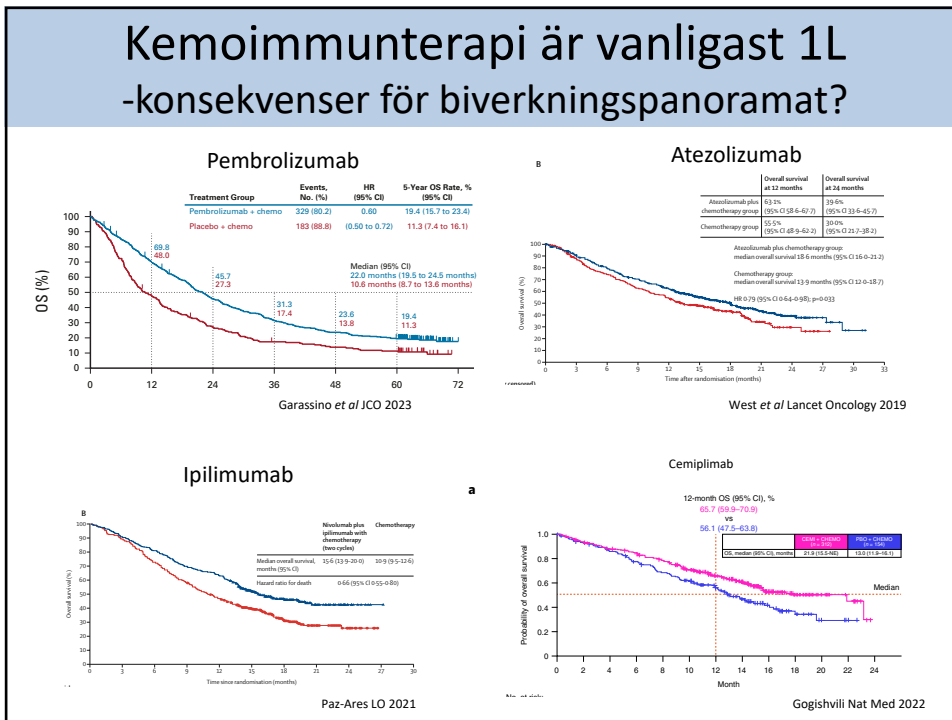
83

Men fler autoimmuna biverkningar

| Adverse Event | Pembrolizumab Group (N=154) | | Chemotherapy Group (N=150) | |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| | Any Grade | Grade 3, 4, or 5 | Any Grade | Grade 3, 4, or 5 |
| <i>number of patients (percent)</i> | | | | |
| Immune-mediated§ | | | | |
| Any | 45 (29.2) | 15 (9.7) | 7 (4.7) | 1 (0.7) |
| Hypothyroidism | 14 (9.1) | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| Hyperthyroidism | 12 (7.8) | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| Pneumonitis | 9 (5.8) | 4 (2.6) | 1 (0.7) | 1 (0.7) |
| Infusion reaction | 7 (4.5) | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| Severe skin reaction | 6 (3.9) | 6 (3.9) | 0 | 0 |
| Thyroiditis | 4 (2.6) | 0 | 0 | 0 |
| Colitis | 3 (1.9) | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| Myositis | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 |
| Hypophysitis | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Nephritis | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Pancreatitis | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Type 1 diabetes mellitus | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |

84

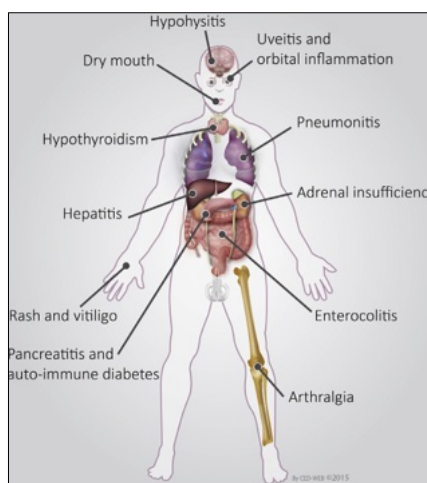
Kemoimmunterapi är vanligast 1L -konsekvenser för biverkningspanoramats?



85

Biverkningshantering vid immunterapi

- Immunrelaterade biverkningar är **vanliga**
 - Allvarliga biverkningar dock mindre vanliga
- **Andra typer** av biverkningar
- Vanligen debut 3- 6 månader efter start
- **Sen debut** inte ovanligt
- Viktigt med **tidig intervention**

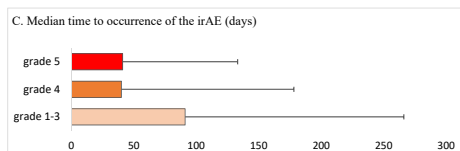
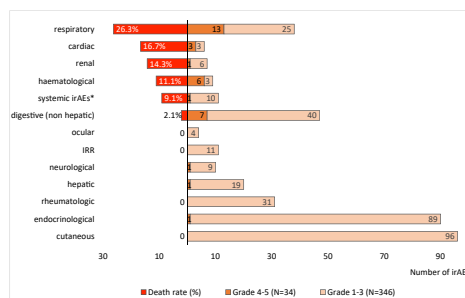


Michot et al EJC 2016

86

Allvarliga biverkningar kommer tidigare

- REISAMIC, en prospektiv fransk biverkningsstudie
 - 1187 patienter (2014-2020)
 - Riskfaktorer för allvarlig toxicitet:
 - PS \geq 2
 - Albumin<35 g/L
 - Högt neutrofil/lymfocytratio
 - Lungcancer



Ruste et al EJC 21

87

Generella åtgärder

- **Identifiera och gradera** biverkan
- Överväg **uppehåll** i behandlingen
- Sätt in **steroider** (prednisolon eller metylprednisolon).
- **Trappa ner** steroiderna och **observera** förloppet
- **Återuppta** behandlingen så snart som möjligt
- **Förstärkt immunsuppressiv** behandling vid uteblivet svar
 - Högdos immunsuppression?
 - TNFa/IL6R mab, mykofenolat, IVIG
- **Avsluta behandlingen** vid långdragna eller allvarliga biverkningar
 - Kvarstående CTCAE grad II-III biverkningar trots uppehåll
 - Återkommande CTCAE grad III
 - Alla CTCAE grad IV biverkningar

88

Gradera biverkningarna!

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)




Grad 1 **Milda symtom.** Oftast ingen åtgärd

Grad 2 **Moderata symtom** som påverkar ADL. Enklare åtgärder krävs.

Grad 3 **Svåra** men inte omedelbart livshotande symtom. Inneliggande vård krävs.

Grad 4 **Livshotande tillstånd.** Akut intervention. Invasiva åtgärder.

Grad 5 **Död**

89

Internationella riktlinjer för hantering av toxicitet



SPECIAL ARTICLE

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆

J. Haanen^{1†}, M. Obeid^{2,3,4†}, L. Spain^{5,6,7}, F. Carbone^{8,9}, Y. Wang¹⁰, C. Robert^{11,12}, A. R. Lyon^{13,14}, W. Wick^{15,16}, M. Kostine¹⁷, S. Peters⁴, K. Jordan^{18,19} & J. Larkin²⁰, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY

Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022

Haanen *et al* Ann Onc 2023
Thompson *et al* JNCCN 2022
www.cancercentrum.se




90

Kolit

Symtom

- Lös avföring
- Diarrér
- Buksmärtor (tecken på kolit)
- Blod i avföringen
- F-kalprotektin
- Uteslut annan orsak
- Överväg CT buk och koloskopi

Behandling

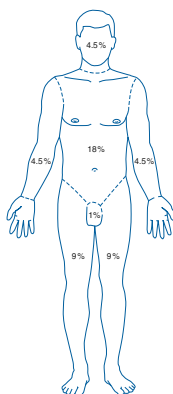
- Grad II (4-6 diarrér)
 - Behandlingsuppehåll
 - Överväg budesonid po
 - Överväg steroider 40 - 60 mg/d
- Grad III (>6 diarrér)
 - Behandlingsuppehåll
 - Sätt in steroider motsvarande metylprednisolon 1-2 mg/kg/d
- Grad IV (behov av sjukhusvård)
 - Seponera behandlingen
 - Sätt in steroider motsvarande metylprednisolon 1- 2 mg/kg/d
 - Överväg infliximab 5 mg/kg eller vedolizumab 300 mg i samråd med gastroenterolog

91

Dermatit

Symtom

- Vitiligo
- Erythem
- Blåsor
- Klåda
- Hudbiopsi
- Dermatolog konsultation



Behandling

- Grad II (10-30% av huden)
 - Antihistamin
 - Lokala steroider
 - Överväg på steroider 0,5 – 1mg/kg
- Grad III (>30 % av huden)
 - Behandlingsuppehåll
 - Lokala steroider klass III
 - Överväg steroider motsvarande 0,5 - 1 mg prednisolon/kg/d
- Grad IV (allvarlig dermatit)
 - Sätt ut behandlingen
 - Sätt in steroider motsvarande 1- 2 mg prednisolon/kg/d
 - Överväg infliximab 5 mg/kg eller tocilizumab 8 mg i samråd med hudspecialist

92

Pneumonit

Symtom

- Torrhosta
- Dyspné
- Hypoxi
- Pneumonitförändringar på DT (ground glass)
- DT thorax och spirometri rekommenderas vid misstanke
- Uteslut infektion överväg bronkoskopi

Behandling

- Grad II (hosta, lätt andfåddhet)
 - Behandlingsuppehåll
 - Steroider motsv prednisolon 1 mg/kg/d
- Grad III – IV (allvarliga symtom)
 - Seponera behandlingen
 - Steroider motsv prednisolon 2-4 mg/kg/d
 - Överväg infliximab 5 mg/kg eller tocilizumab 8 mg i samråd med lungspecialist
 - IVIG kan övervägas

93

Pneumonit

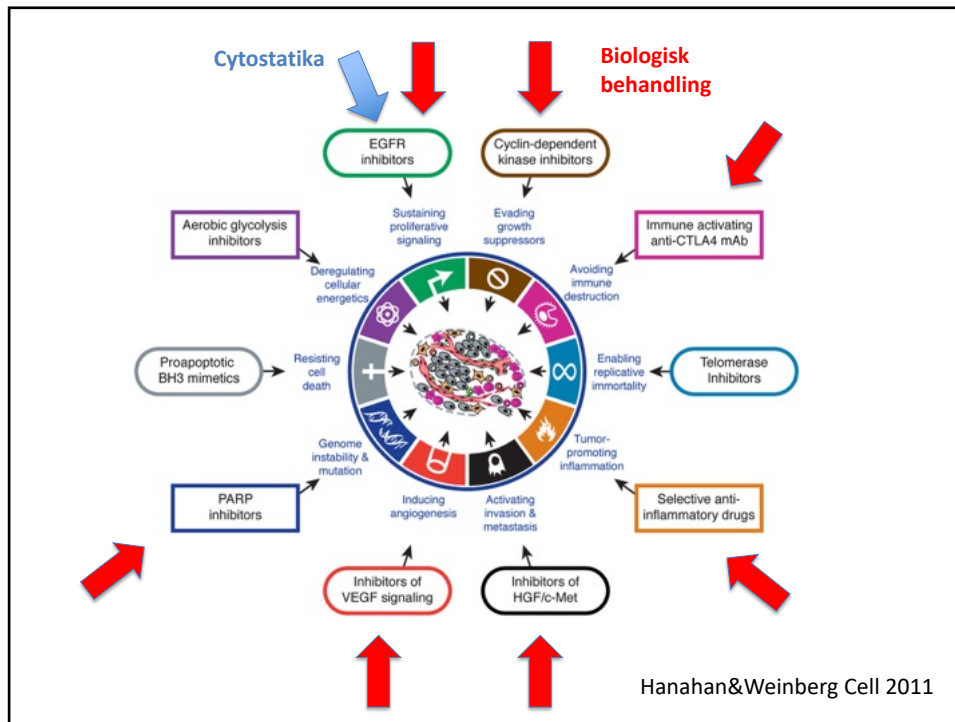
Symtom

- Torrhosta
- Dyspné
- Hypoxi
- Pneumonitförändringar på DT (ground glass)
- DT thorax och spirometri rekommenderas vid misstanke
- Uteslut infektion överväg bronkoskopi

Behandling

- Grad II (hosta, lätt andfåddhet)
 - Behandlingsuppehåll
 - Steroider motsv metylprednisolon 1 mg/kg/d
- Grad III – IV (allvarliga symtom)
 - Seponera behandlingen
 - Steroider motsv metylprednisolon 2-4 mg/kg/d
 - Överväg infliximab 5 mg/kg i samråd med lungspecialist

94



95