



Medicinsk lungcancerbehandling

Verkningsmekanismer och biverkningar
ST kurs Lungcancer Lund 2023

Mikael Johansson
Docent, Överläkare
Cancercentrum/Inst för Strålningsvetenskaper, Umeå Universitet
mikael.b.johansson@umu.se

Jävsdeklaration

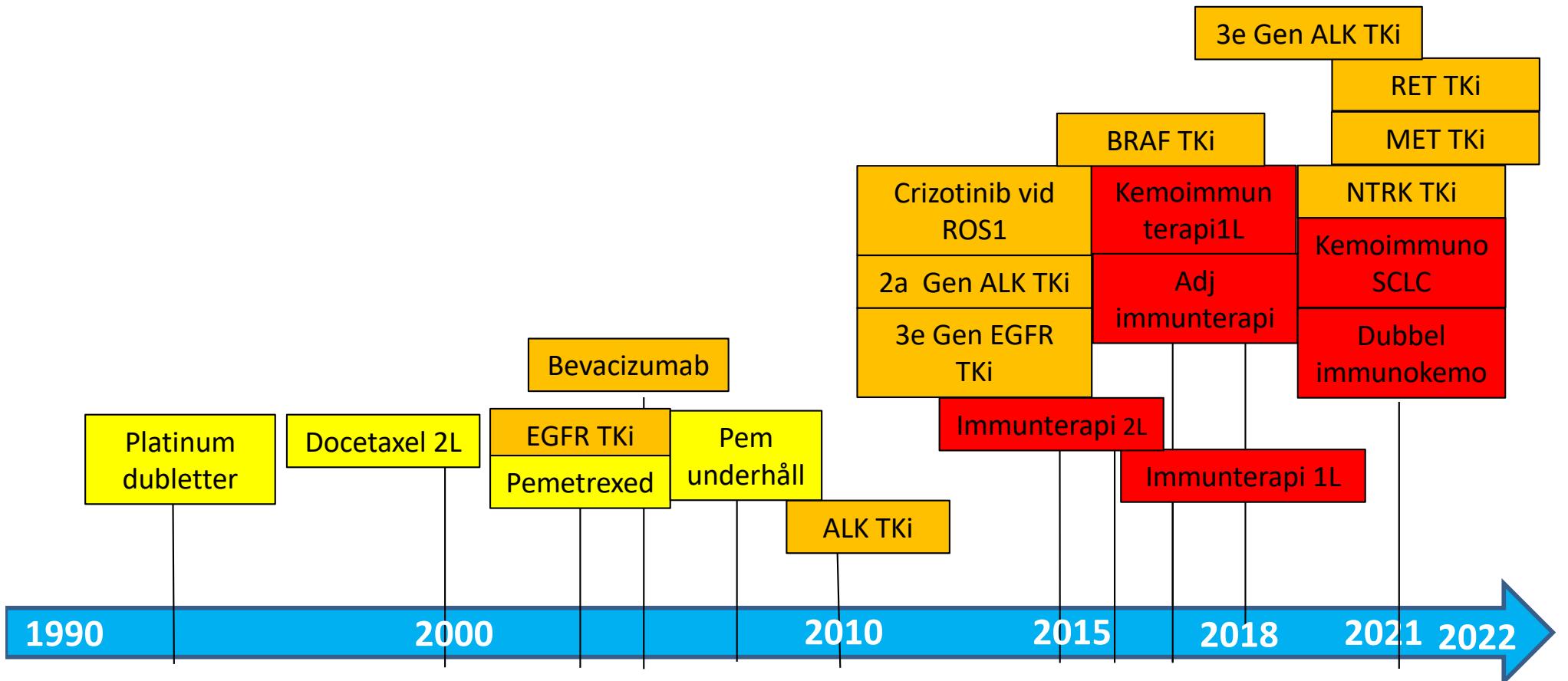
- **Föreläsararvoden**
 - Roche Sverige AB (Lungcancerkurs Lejondal)
- **Reagens**
 - Roche Sverige AB, AstraZeneca
- **Forskningsstöd**
 - Unrestricted research grant, Amgen Sverige
- **Medicinsk rådgivare:**
 - Nej
- **Ekonomiskt intresse/aktieninheav:**
 - Inget
- **Övrigt:**
 - Processledare lungcancer RCC Norr
 - Ordförande i Svenska planeringsgruppen för lungcancer
 - Ordförande i vårdprogramsgruppen lungcancer

Medicinsk lungcancerbehandling är långt ifrån bara cytostatikabehandling...

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



Medicinsk behandling har inte alltid varit standard vid lungcancerbehandling



Efter: Thomas et al Nat Rev Onc 2015

Medicinsk behandling vid lungcancer

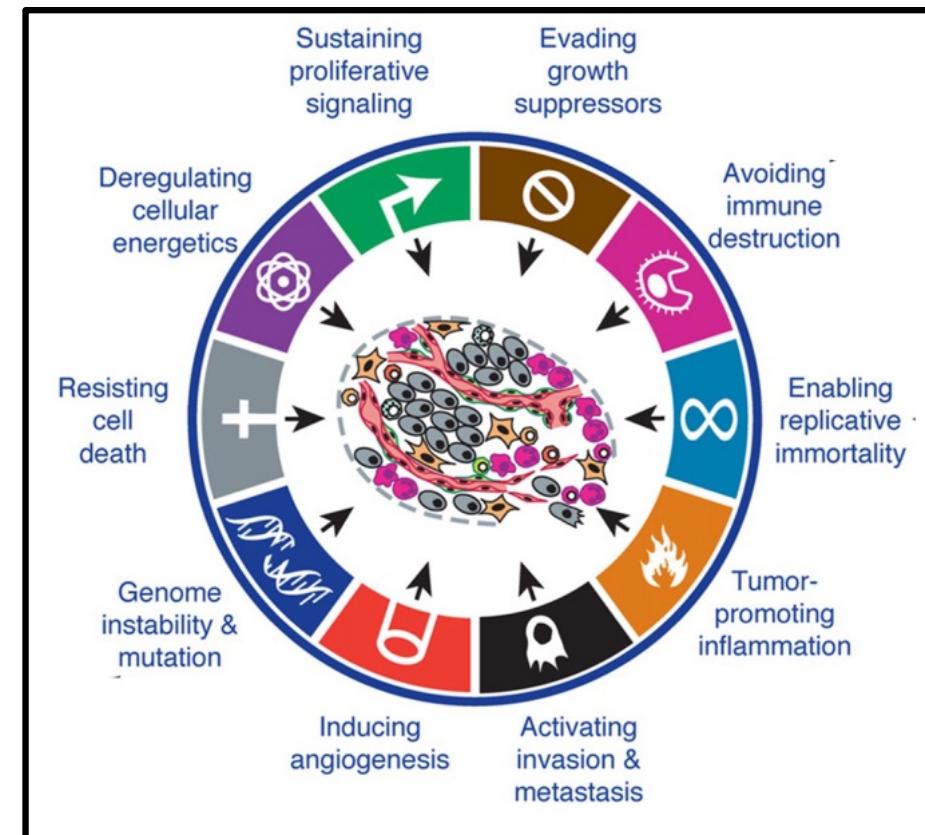
Stadium	Intention	Modalitet	Preparat
Ib-IIIA	Kurativ	Adjuvant cytostatika Adjuvant målriktad beh Adjuvant immunterapi	Cis/karbo + vinorelbin Adjuvant osimertinib Adjuvant immunterapi
II-IIIA			
IIIA-IIIIB	Kurativ	Kemoradioterapi Adjuvant immunterapi	Platinumdubblett under strålbeh Adjuvant durvalumab
IV	Palliativ	Målriktad behandling	Proteinkinashämmare
	Palliativ	Kemoimmunterapi	Platinumdubblett + pembrolizumab, atezolizumab eller ipilimumab/nivolumab
	Palliativ	Immunterapi mono	PD1/PDL1 hämmare
	Palliativ	Cytostatika	Platinumdubblett Monoterapi
	Palliativ	Cytostatika + målriktad behandling	Platinumdubblett + VEGF(R) mab eller TKi

Hur fungerar cytostatika?

Vad karakteriseras cancer?

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

Denna skillnad ger ett terapeutiskt fönster för klassisk kemoterapi



Hanahan & Weinberg Cell 2011

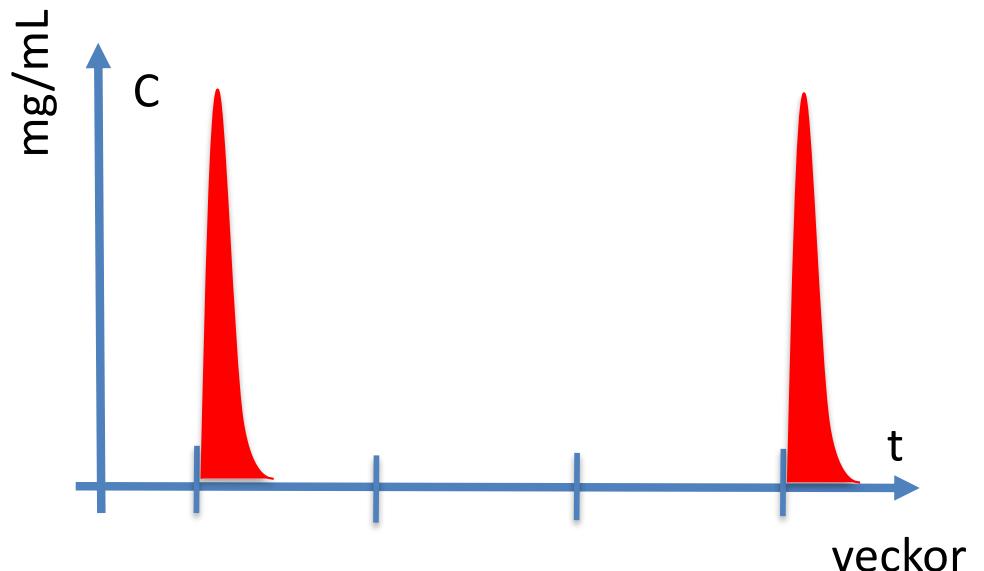
Hur ges cytostatika?

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



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) (m^2)
 - Vikt (kg)
 - Njurfunktion (GFR)



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

DuBois & DuBois 1916

$$\text{Dos (mg)} = (\text{GFR} + 25) * \text{AUC (4-7)}$$

Calvert et al JCO 1989

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**



I. Direkt påverkan av DNA

- **Alkylerande cytostatika**

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

- **Platinumföreningar**

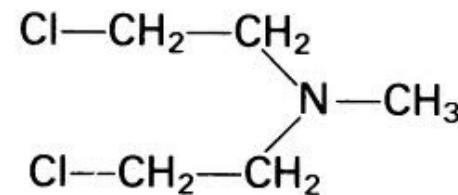
Platinaföreningar bildar intracellulärt starkt reaktiva **joner** som bildar jonbindningar mellan DNAs baser.



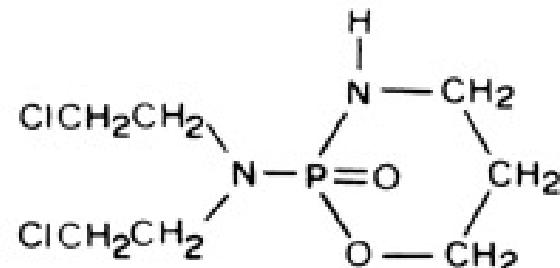
www.ericharshbarger.org/lego/minি_dna.html

Ia Alkylerare

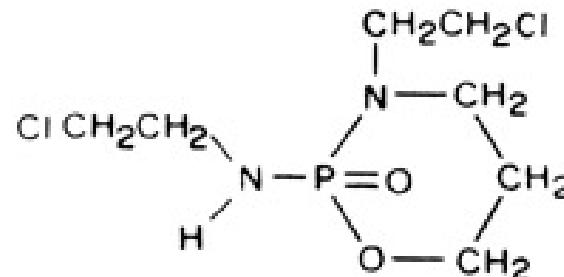
Mustin



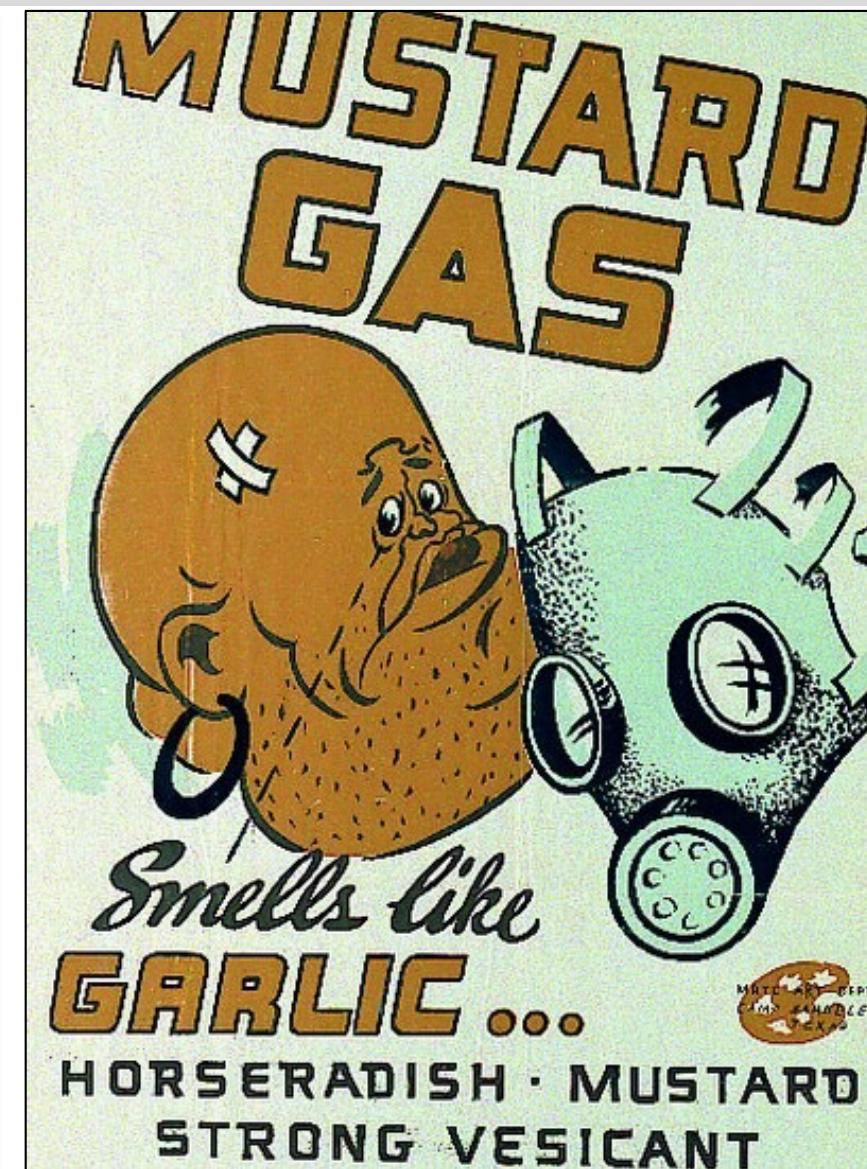
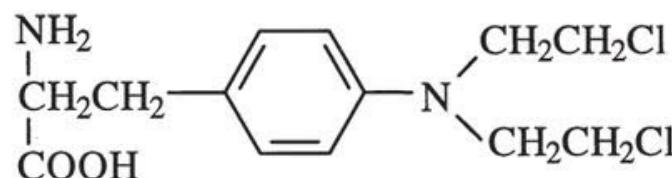
Cyklofosfamid



Ifosfamid



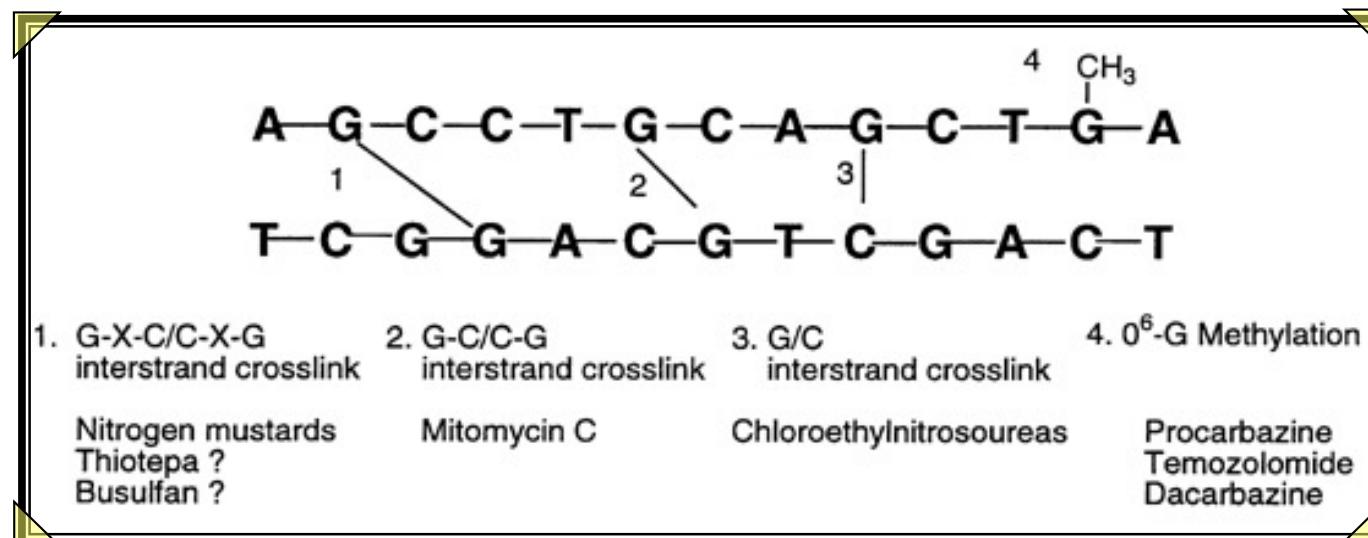
Melfalan



Verkningsmekanismer alkylerare

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

Antitumoral regim - Lungcancer

COAV (Cyklofosfamid-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. Cyklofosfamid (monohydrat)	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	800 mg/m ²	kroppsyta		
2. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	40 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
3. Etoposid	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	80 mg/m ²	kroppsyta		
4. Vinkristin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	1,4 mg/m ²	kroppsyta	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. Cyklofosfamid (monohydrat)	x1																					
2. Doxorubicin	x1																					
3. Etoposid	x1	x1	x1																			
4. Vinkristin	x1																					

Emetogenicitet: Medel

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.

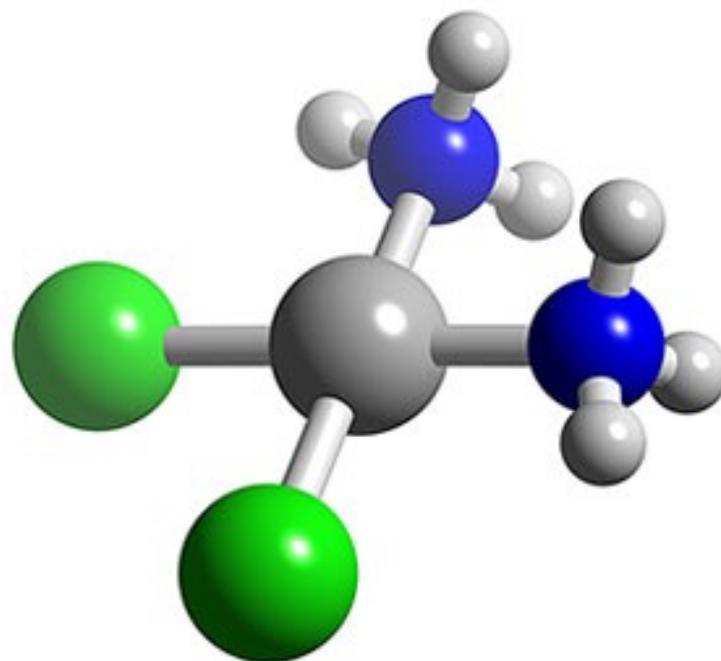
Lungtoxicitet

Lungfibros framför allt vid **busulfan** men även efter nitrosureapreparat och cyklofosfamid

Cancer....

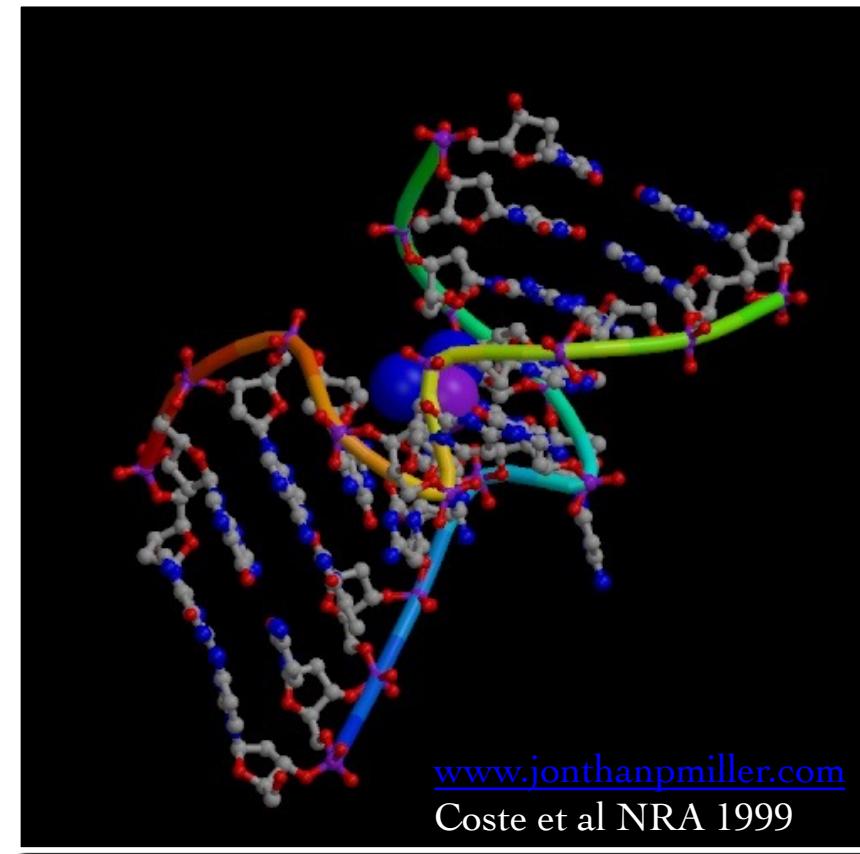
Sekundära leukemier (upp till 5% incidens rapporterad) och sekundära solida tumörer.

Ib. Platinaföreningar



www.3dchem.com

Cisplatin



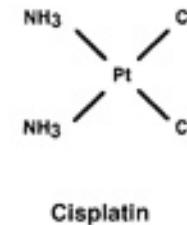
www.jonthanpmiller.com
Coste et al NRA 1999

Cisplatin DNA addukt

Platinaföreningar

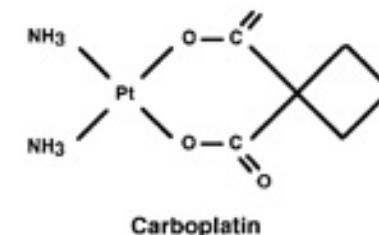
Cisplatin

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



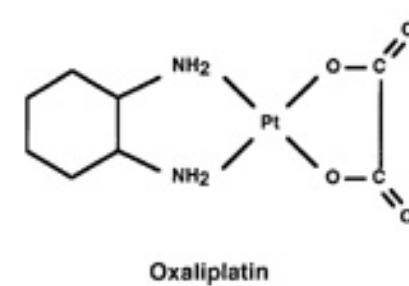
Karboplatin

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



Oxaliplatin

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



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/nefrotox än vid cisplatinbehandling. Inget krav på prehydrering. Medel/högemetogent

Antitumoral regim - Lungcancer

Cisplatin-Vinorelbin po

Indikation: Icke-småcellig lungcancer C34

Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Adjuvant, Kurativ

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräknings- sätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Vinorelbin	Per oral kapsel			60 mg/m ²	kroppsyta		
2. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml 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 Carboplatin övervägas.

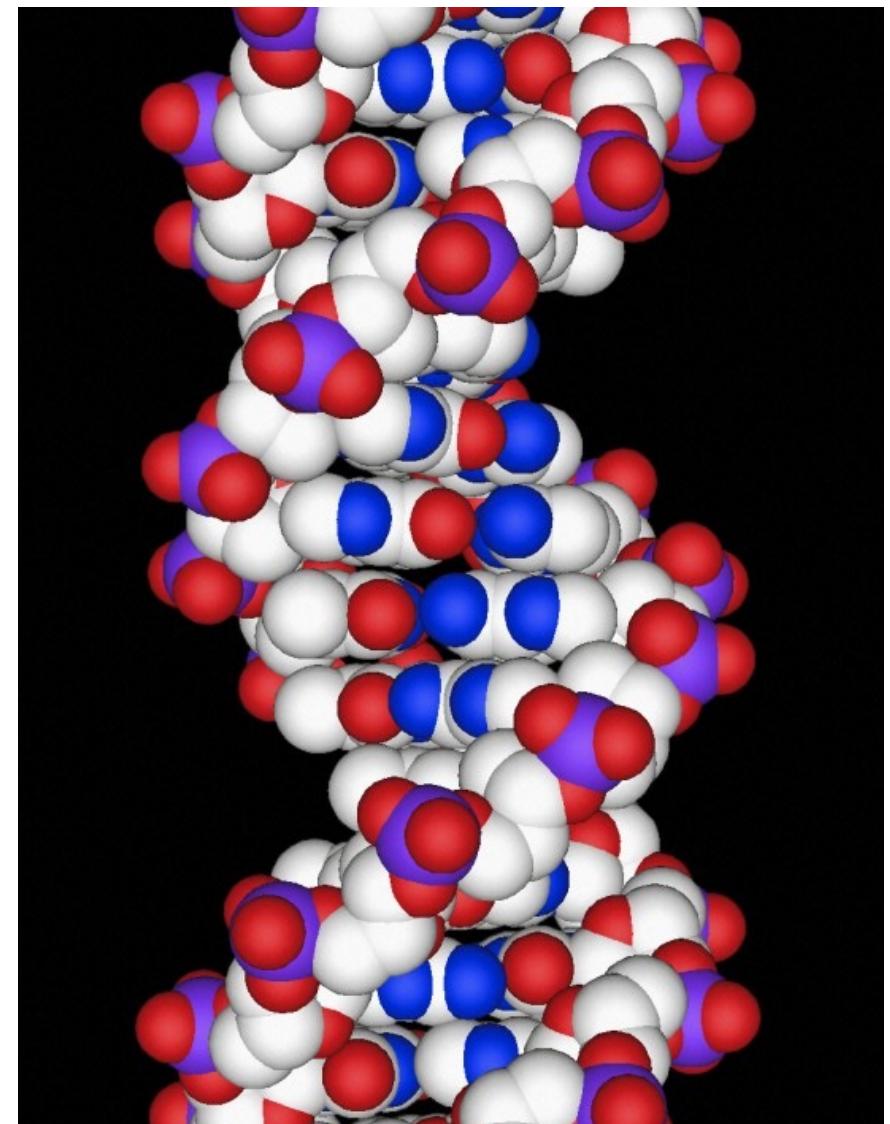
II. Indirekt påverkan av DNA

- **Topoisomerashämmare**

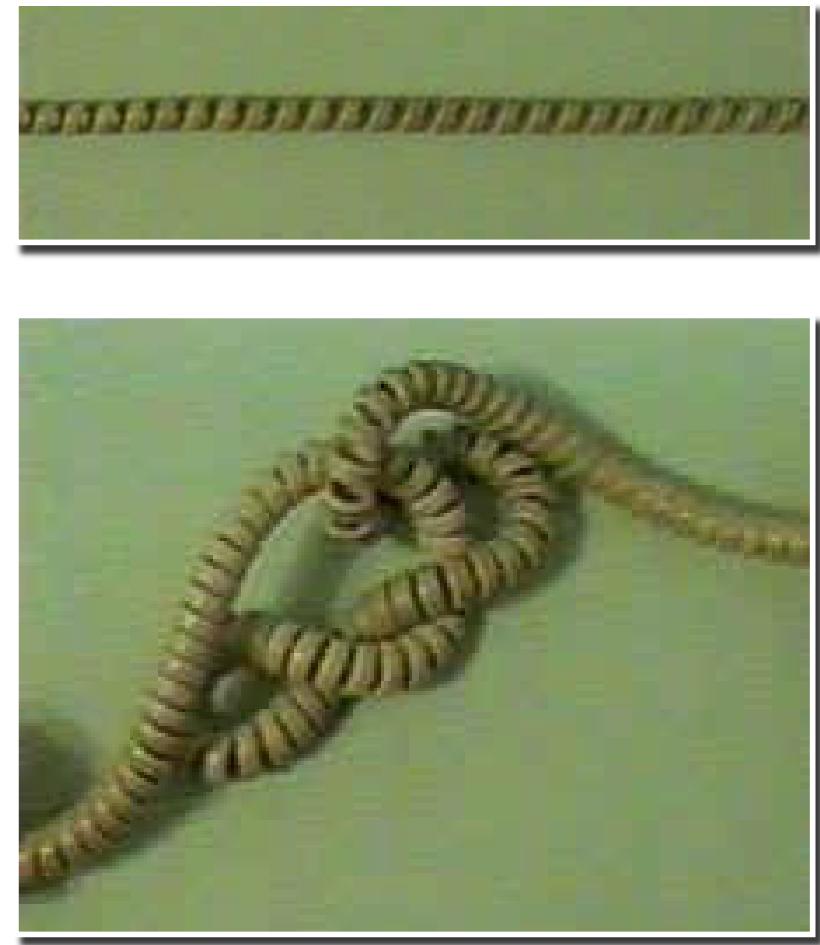
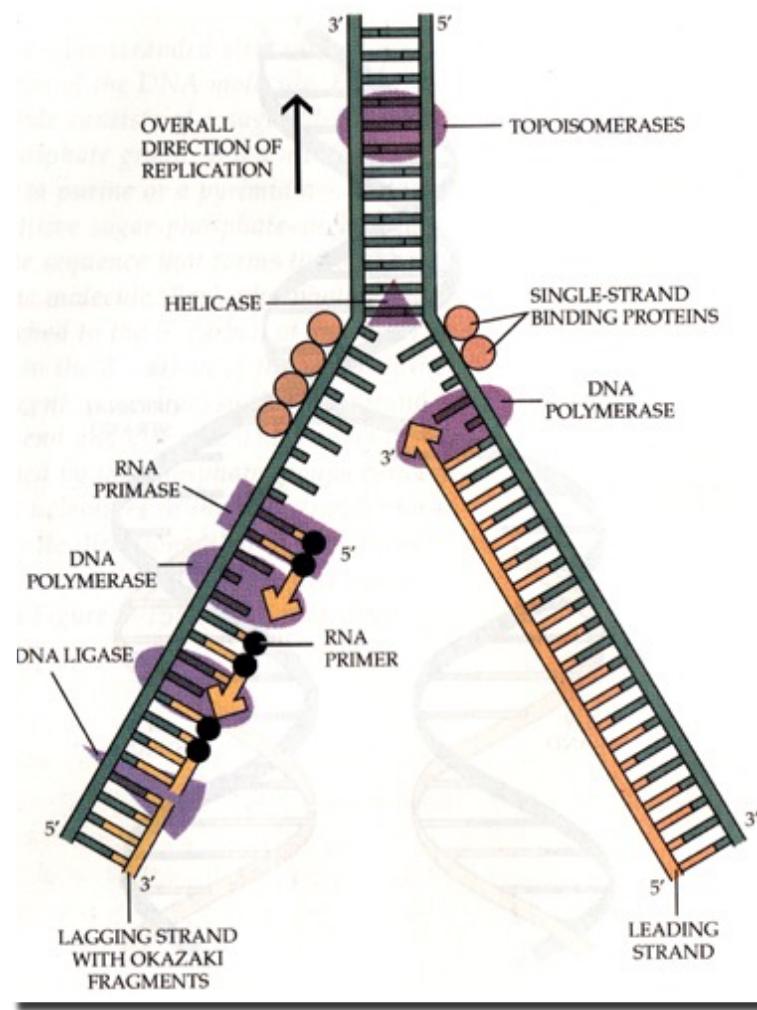
Hämmar **toposiomeras** och förhindrar normalt underhåll av kromsomens DNA

- **Antimetaboliter**

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



IIa. topoisomerasenhämmare



Topoisomerashämmare

Irinotekan

Används framförallt vid **kolorektalcancer** men även vid ventrikeltumor 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



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 *akut* som *fördröjt*.

Cirkulation

Antracykliner ger dosberoende **kardiotoxicet** till följd av bildning av fria radikaler.

Vävnadstoxicitet

Antracykliner är starkt **vävnadsretande** och ger stora skador vid extravasering.

Antitumoral regim - Lungcancer

Karboplatin-Etoposid

Indikation: Småcellig lungcancer C34

Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavskrift: 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 kuror och därefter utvärdering.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

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

Anvisningar för ordination

Karboplatin - Calverts formel: Dos = AUC x (GFR+25). AUC=5 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 normalvärdet görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, Iohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Dosreduktion rekommendation

Hematologisk toxicitet

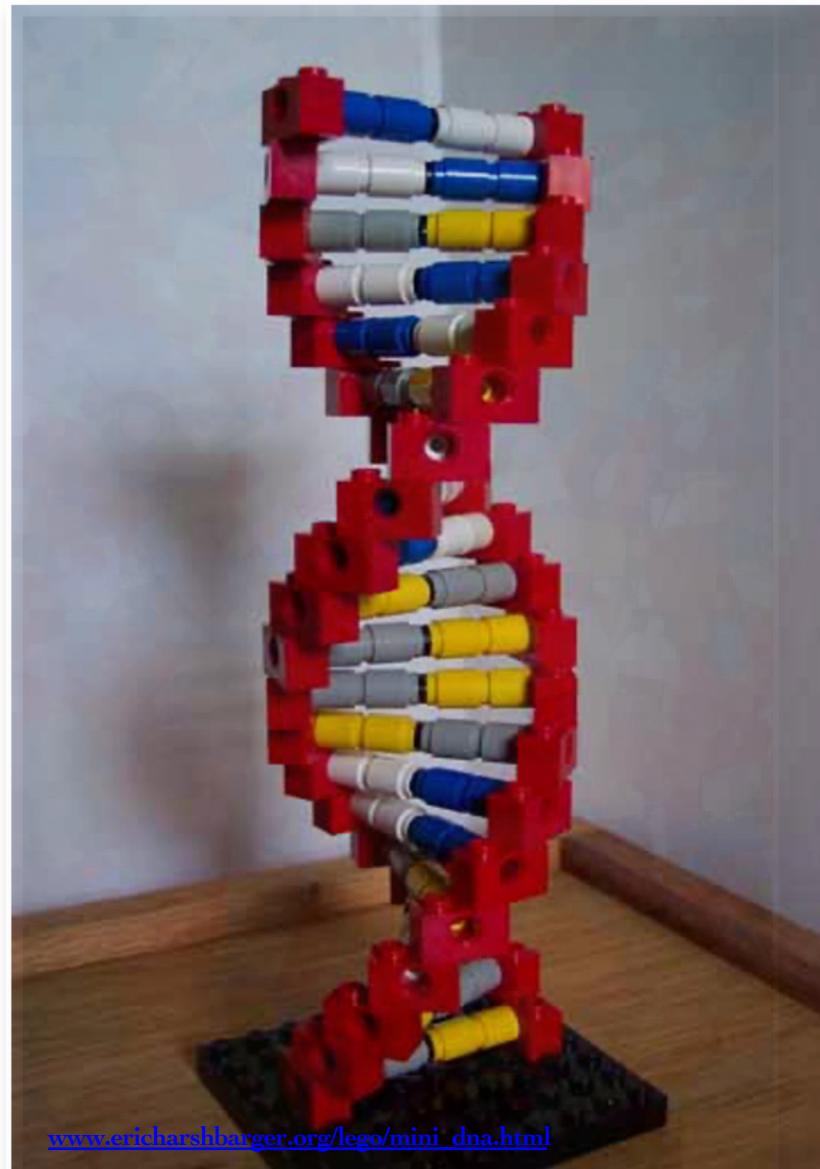
NADIR-värde för leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - ge nästa kur med 80 % av doserna för båda läkemedlen.

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

Albumin

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

IIb. Antimetaboliter



www.ericharshbarger.org/lego/mini_dna.html

Folsyraantagonister

Metotrexat

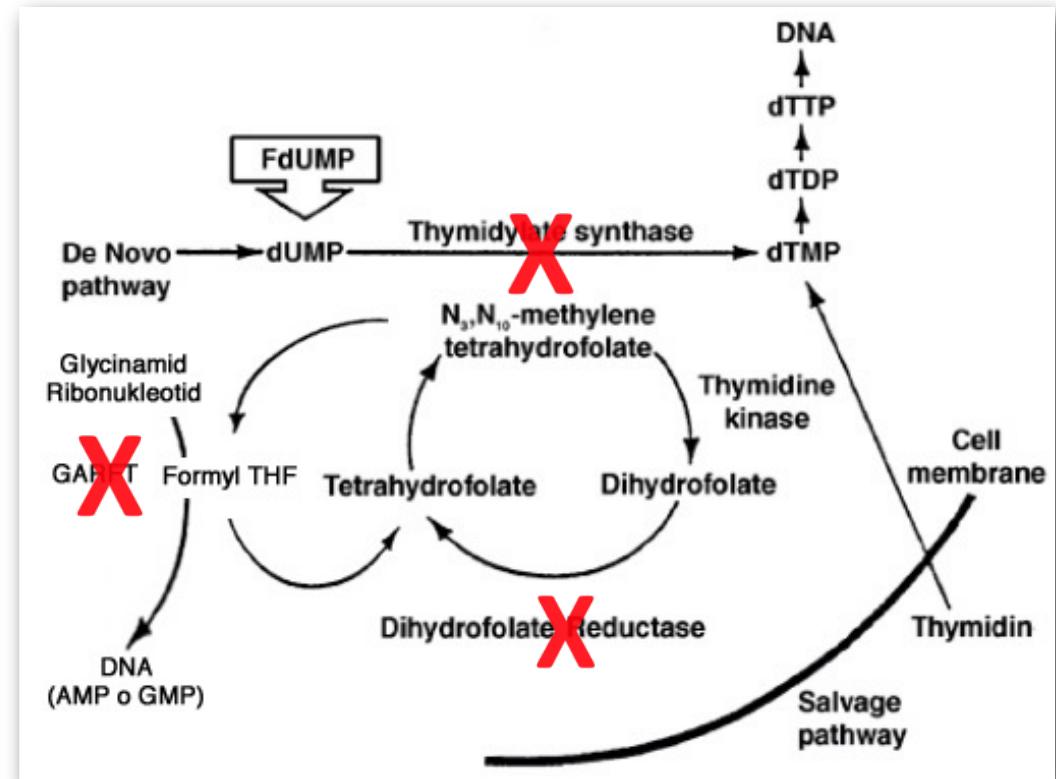
Binder dihydrofolatreduktas och hämmar folsyracykeln. **Kalciumfolinat används som antidot vid höga doser metotrexat.**

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



Pyrimidinaloger

5-Flourouracil

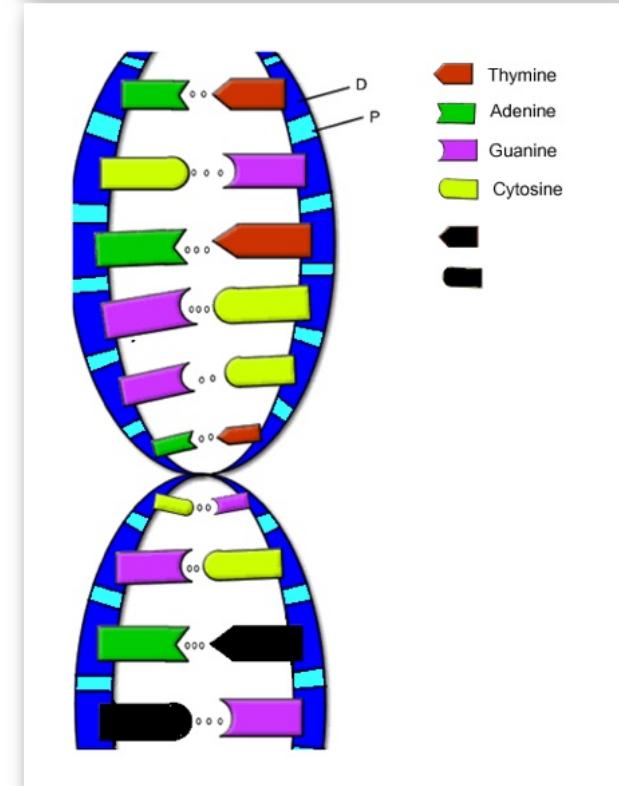
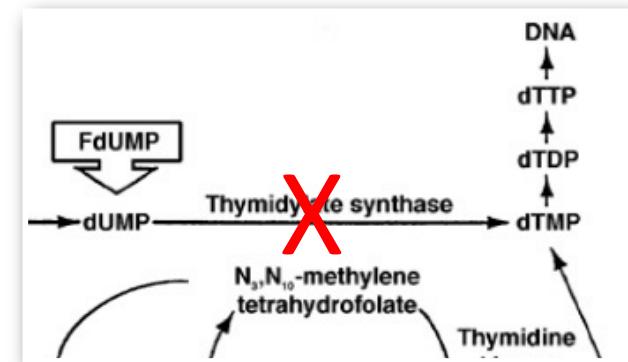
En konstgjord **uracil** molekyl som binder och hämmar tymidylatsyntetas och stoppar därmed DNA syntesen.

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.



Biverkningar antimetaboliter

Slemhinnor

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

Hud

Hand-fot syndrom med erytem vid långtidstillförsel av 5FU

Hjärta

Kardiotoxicitet, koronarspasm/hjärtinfarkt

Feber

Övergående **feber** efter cytarabin eller gemcitabintillförsel

Benmärg

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

Antitumoral regim - Lungcancer
Karboplatin-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. Karboplatin	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. Karboplatin	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, Iohexol, kreatinin clearance 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, Iohexol, kreatinin clearance eller motsvarande).

Gemcitabin ger ökad strålkänslighet. Minst en vecka mellan infusion och strålbehandling mot thorax (lunga), både före och efter infusionen.
Låg emetogenitet dag 8.

Dosreduktion rekommendation

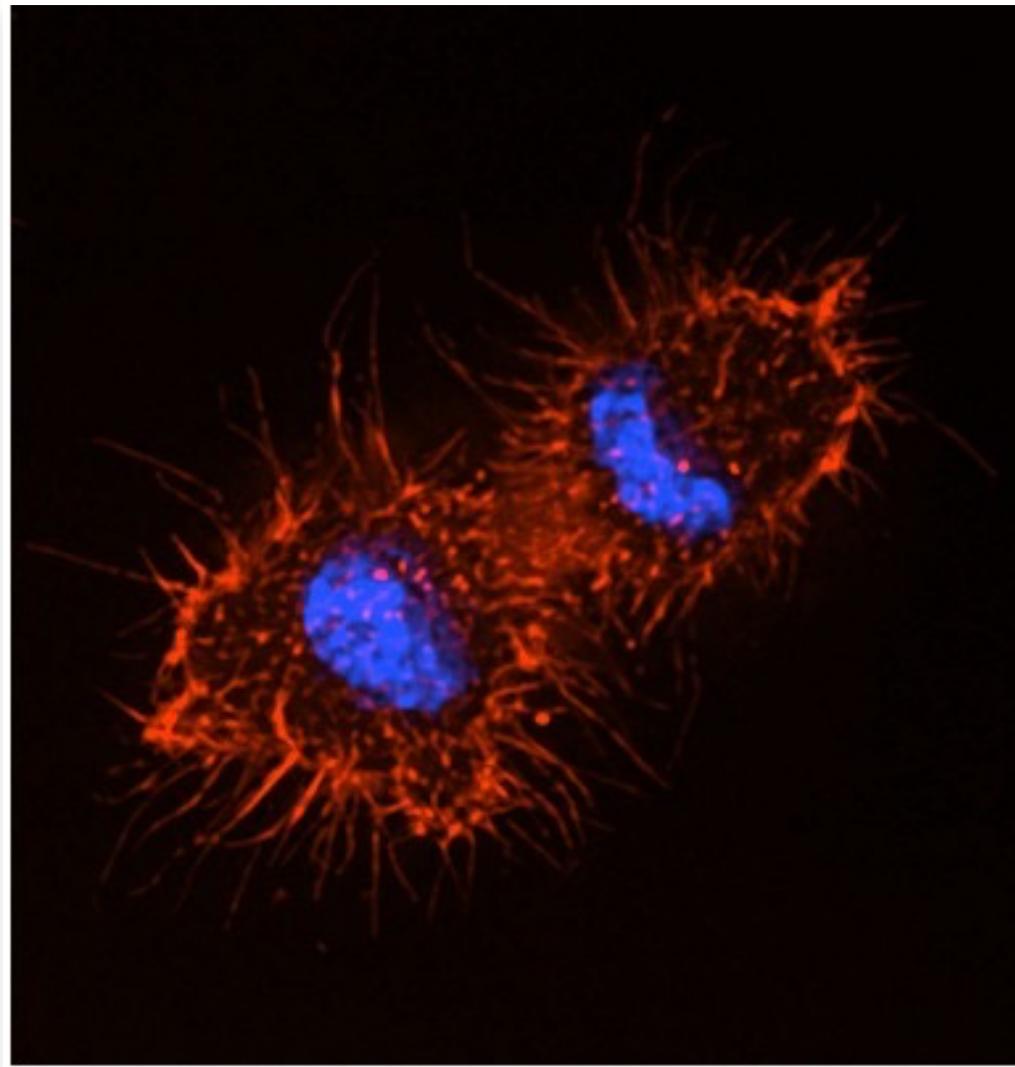
Hematologisk toxicitet

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 byt av regim.

III. Mitoshämmare



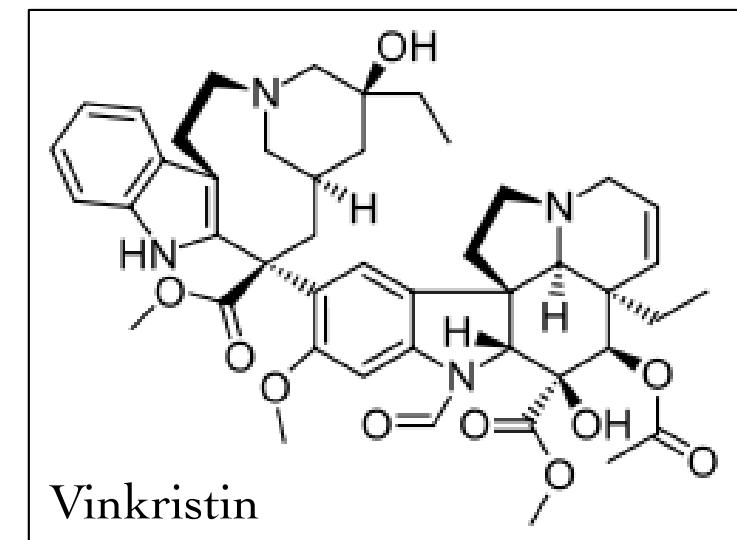
IIIa. Vinkaalkaloider

Vinkaalkaloider

Förhindrar uppbryggnad 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.



IIIb Taxaner

Paklitaxel (Taxol®)

Docetaxel (Taxotere®)

Cabazitaxel (Jevtana®)

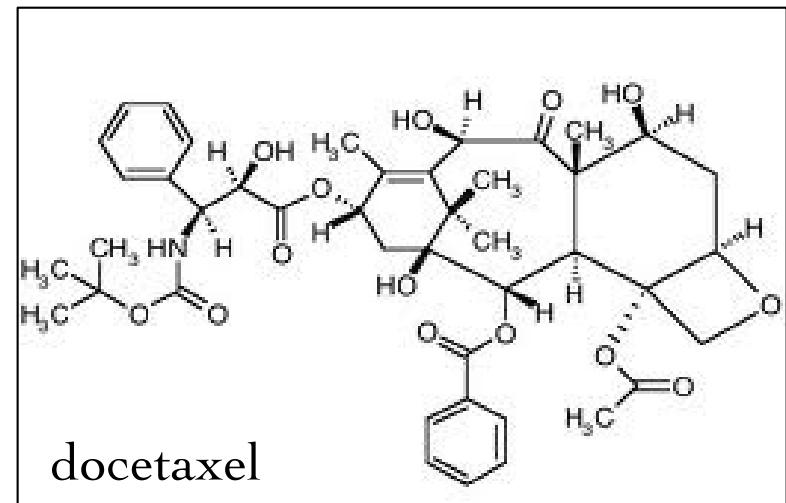
nab-paklitaxel (Abraxane®)

Förhindrar nedbrytning av mikrotubuli.

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

Används vid ovariancancer, bröstcancer, lungcancer och prostatacancer.

Monoterapi eller i kombination med framförallt platinumpreparat



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.

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	kroppsytta		
2. Karboplatin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	30 min.	6 × (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, kreatinin clearance 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 × (GFR+25). AUC=6 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, kreatinin clearance 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.

Cytostatikabehandling vid lungcancer

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

Biverkningar vid cytostatikabehandling

- Benmärgstoxicitet
- Illamående
- Gastointestinal toxicitet
- Hårvavfall och
hudbiverkningar
- Njurtoxicitet
- Neurotoxicitet
- Överkänslighetsreaktioner



Benmärgshämning

- Vanlig **dosbegränsande toxicitet** för flera klassiska cytostatika som alkylerare 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 neutropenin)
 - **Vid palliativ behandling:** I första hand med **dosreduktion** vid nästa behandling
- **Trombocytopeni** ibland dosbegränsande. Åtgärdas med transfusioner.

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!

Illamående

1. Akut illamående (inom 24 timmar)

Hög risk (>30%)

Platinaföreningar
Antracykliner
Cyklofosfamid
CCNU
DTIC

Mellanrisk (10-30%)

Taxaner
Etoposid
Irinotekan
Gemcitabin

Låg risk (<10%)

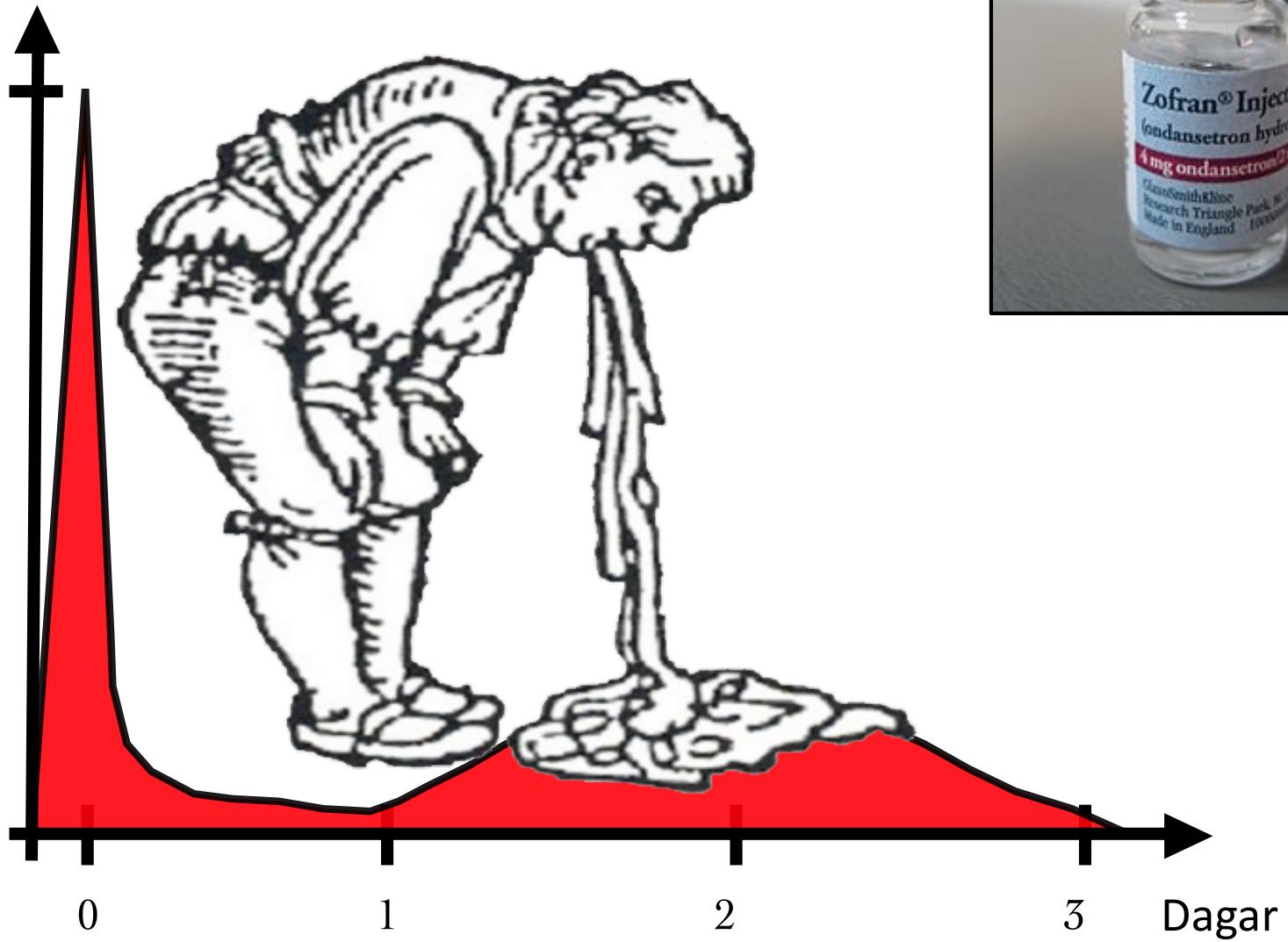
5Fu
Metotrexat
Vinkristin
Vinorelbin

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

2. Fördröjt illamående (efter 24 tim)

3. Anticipatoriskt illamående

Illamåndets faser



Riskfaktorer för illamående

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

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

Moderna antiemetika har varit viktiga!

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



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

Använts ffa som tilläggsbehandling

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

Lorazepam 1 mg 1 tn vb po

Gastrointestinal toxicitet

Diarré

Toxisk effekt på snabbt
prolifererande tarmepitel.

Flourouracil

Irinotekan

Akut diarré

Fördröjd diarré

Förstopning

Orsakas vanligen av neurotoxicitet
med påverkan på det autonoma
nervsystemet.

Vincaalkaloider

Vinorelbin

Vinkristin

Hudbiverkningar

Håravfall

Cytostatika

Cyklofosfamid

Ifosfamid

Doxorubicin

Paklitaxel

Bleomycin

Etoposid

Metotrexate

5-FU

Vinkristin

Cisplatin

Frekvens håravfall

Vanligt

Vanligt

Vanligt

Vanligt

Ofta

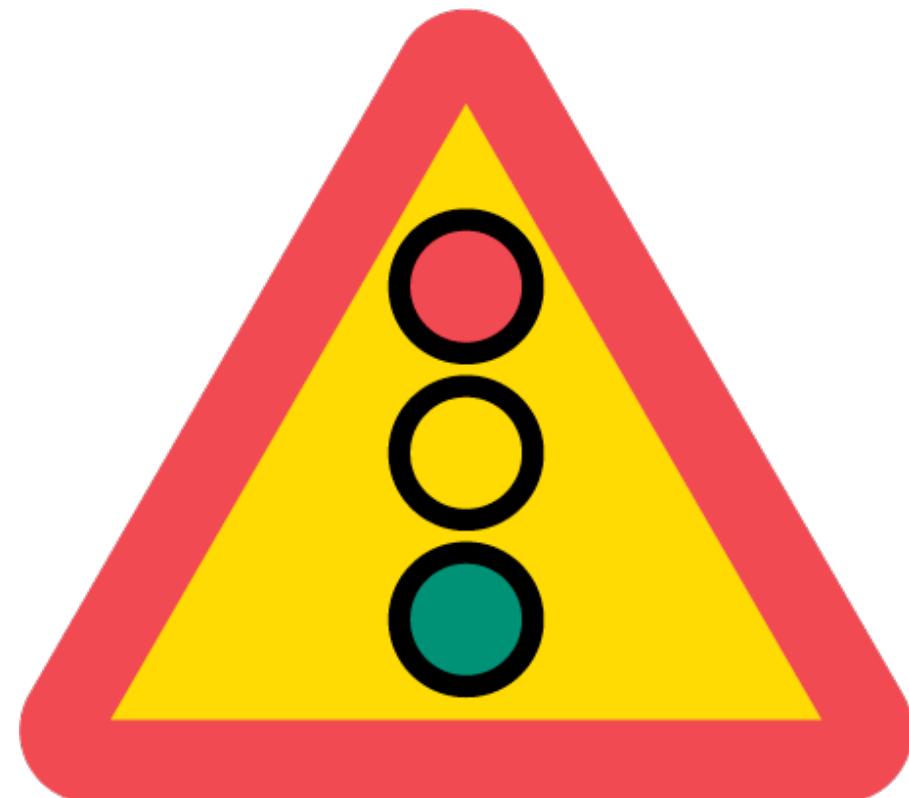
Ofta

Ofta

Ovanligt

Ovanligt

Ovanligt



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

Dock mycket stor individuell variation!

Övriga hudbiverkningar

Palmoplantar erytrodysestesi

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**.



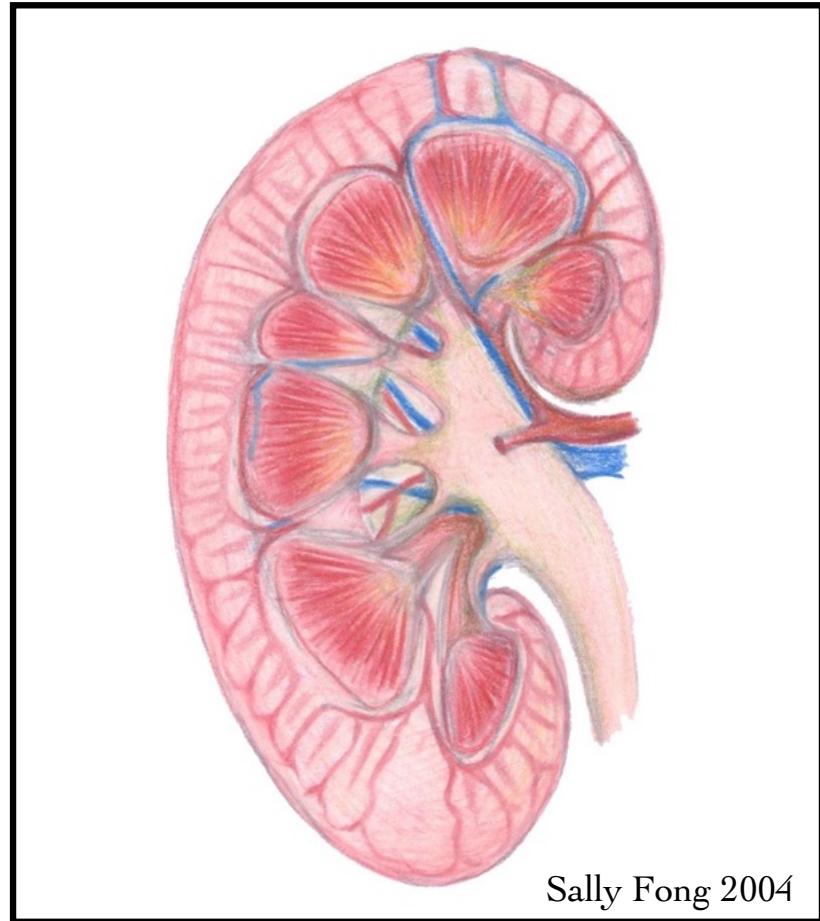
Nagelbiverkningar

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



Nefrotoxicitet

- Cisplatin
- Ifosfamid
- Metotrexat
- Karboplatin
- Pemetrexed



Neurotoxicitet

Perifer polyneuropati

Vinkaalkaloider
Cisplatin
Oxaliplatin
Paklitaxel
Docetaxel

CNS biverkningar

Ifosfamid
Metotrexat
Purinagonister
Kladribin
Fludarabin

Överkänslighetsreaktioner

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

Allergiska reaktioner är ganska ovanliga vid cytostatikabehandling.

Visar sig ofta under infusionen som

- Feber och frossa
- Blodtrycksfall
- Takyardi
- Bronkospasm

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



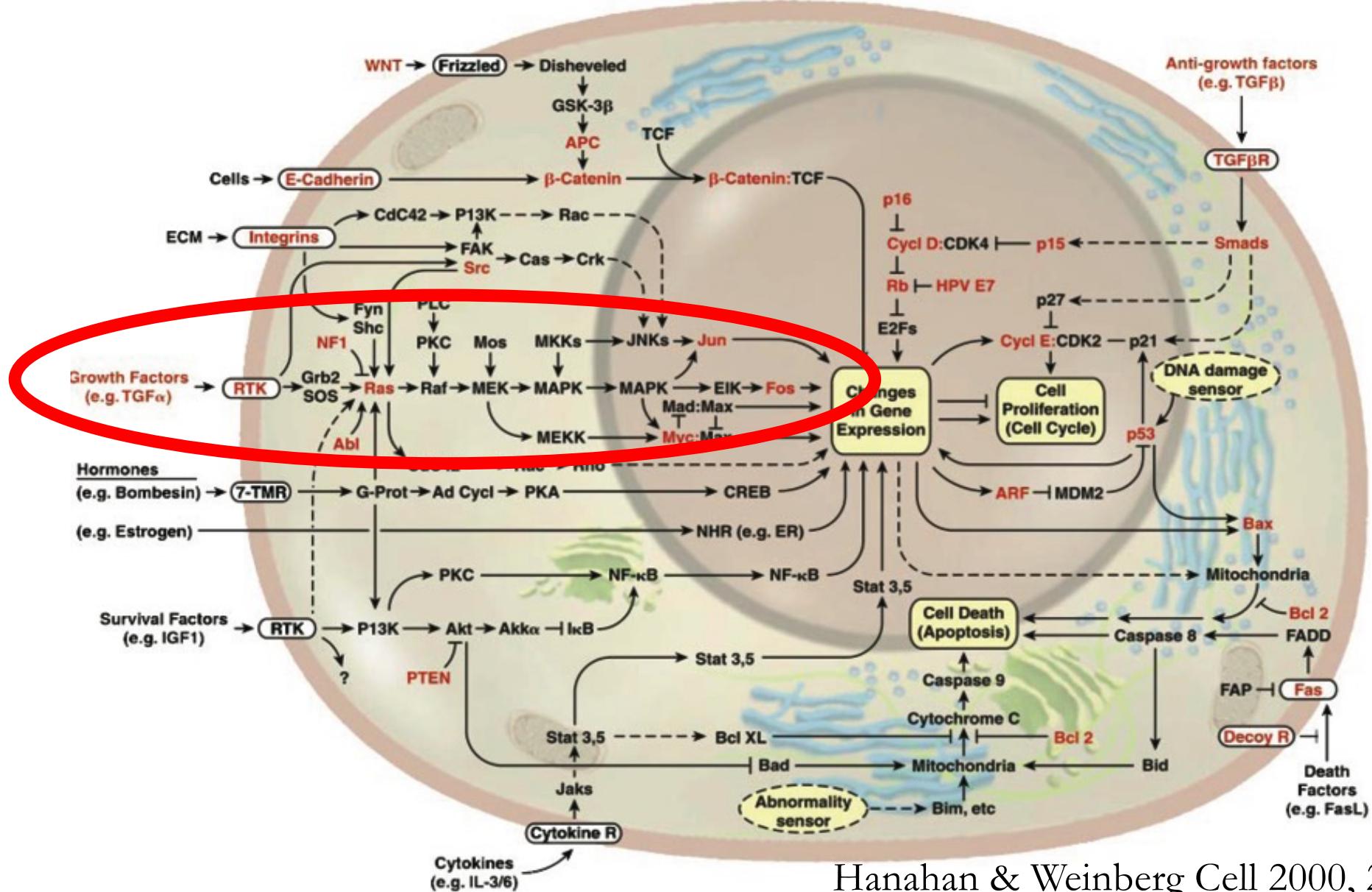
Robert Nyberg

Målriktad behandling

- Signaltransduktions-hämmare
 - Proteinkinashämmare
 - Tyrosinkinashämmare
 - Övriga proteinkinashämmare
- Antikroppar
 - Okonjugerade
 - Konjugerade
- Övriga
 - Proteasomhämmare

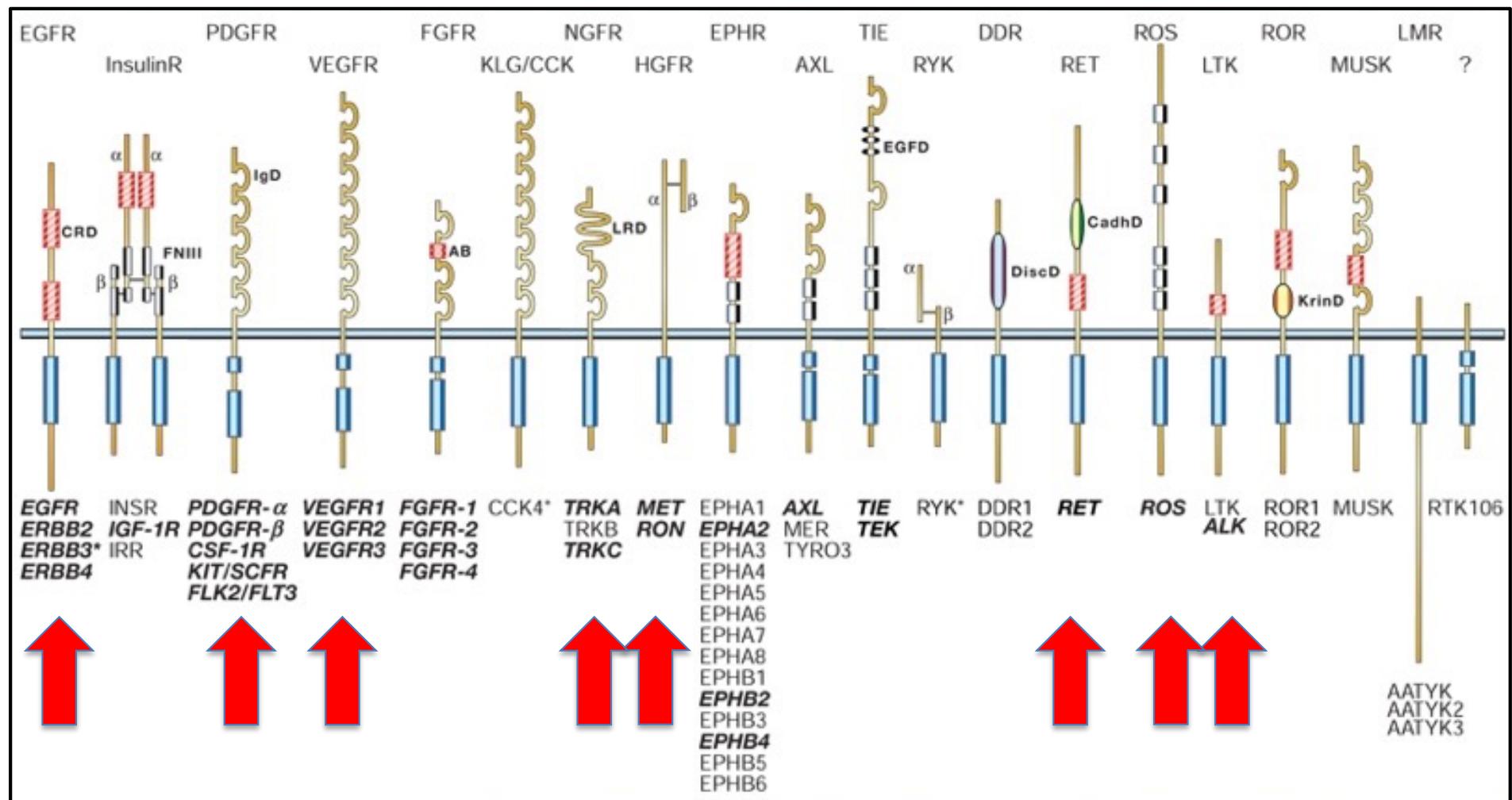


Nya möjligheter till behandling



Hanahan & Weinberg Cell 2000, 2011

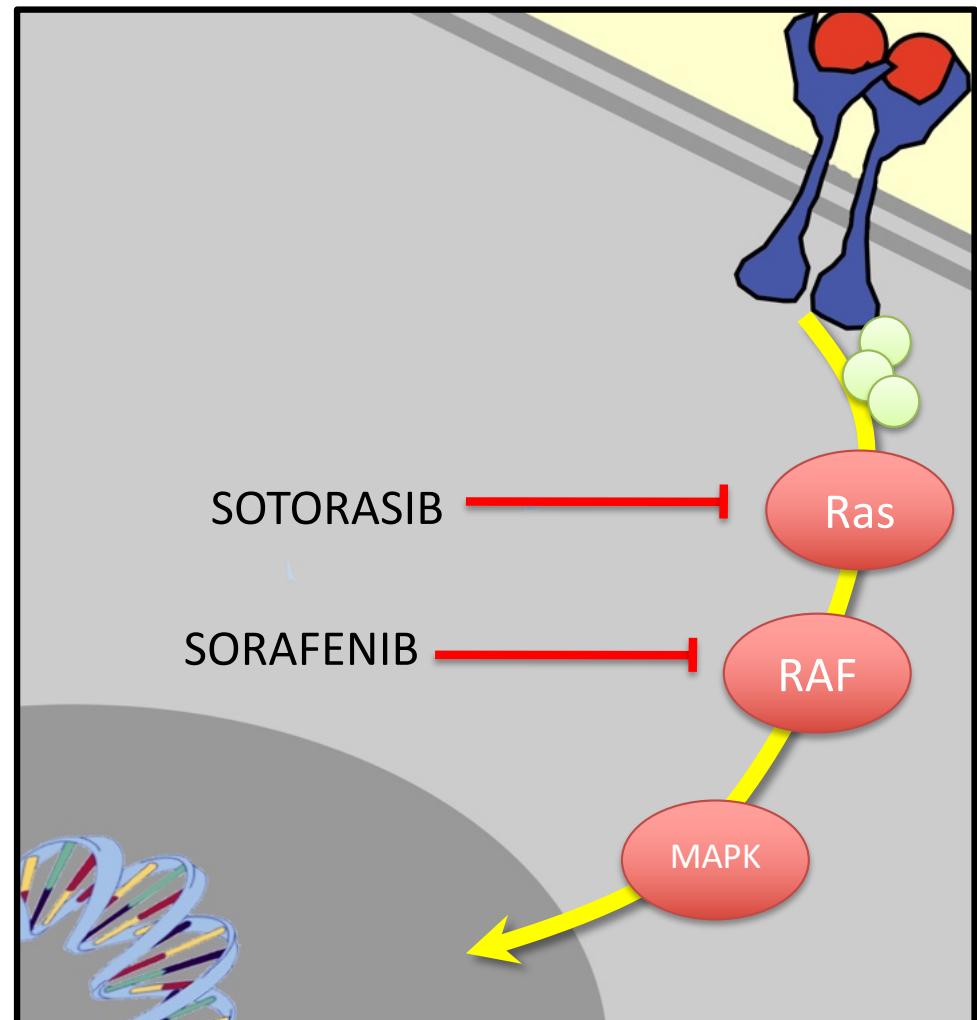
Receptortyrosinkinaser



Blume-Jensen & Hunter Nature 2001

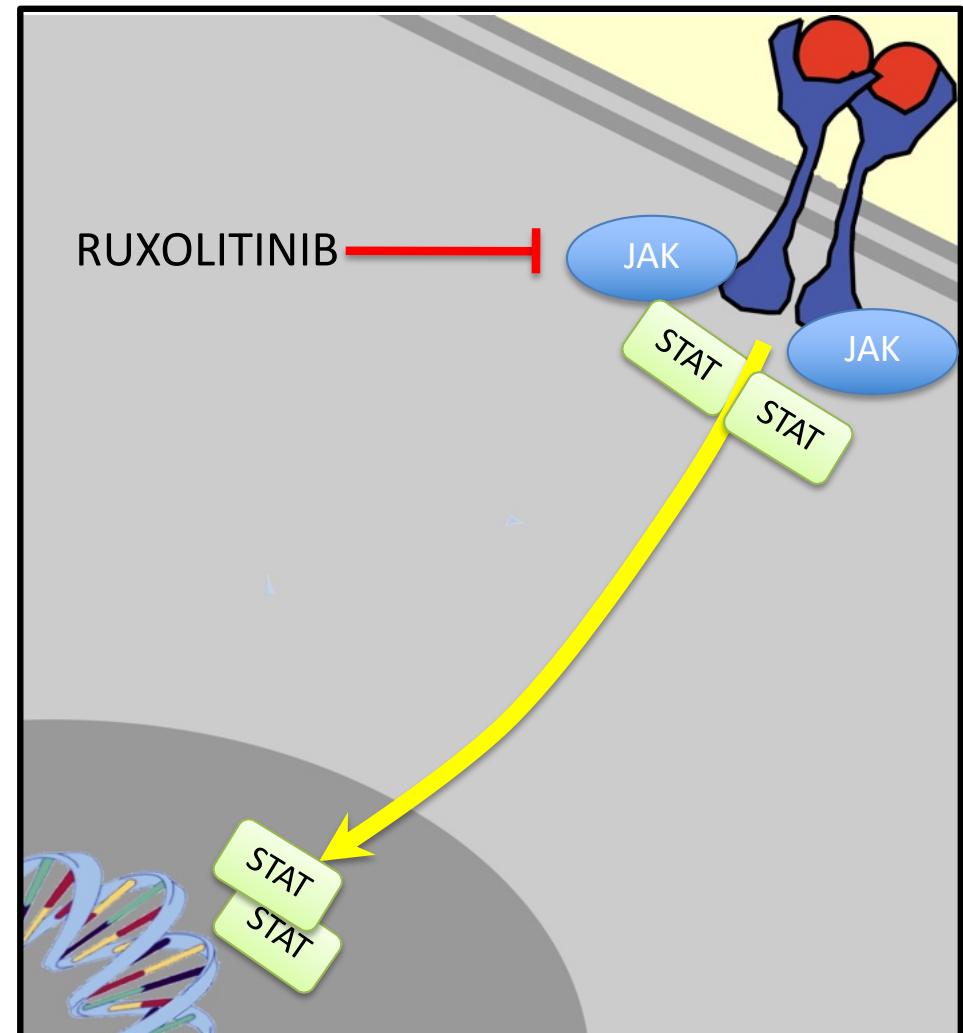
RAS/RAF

- 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...



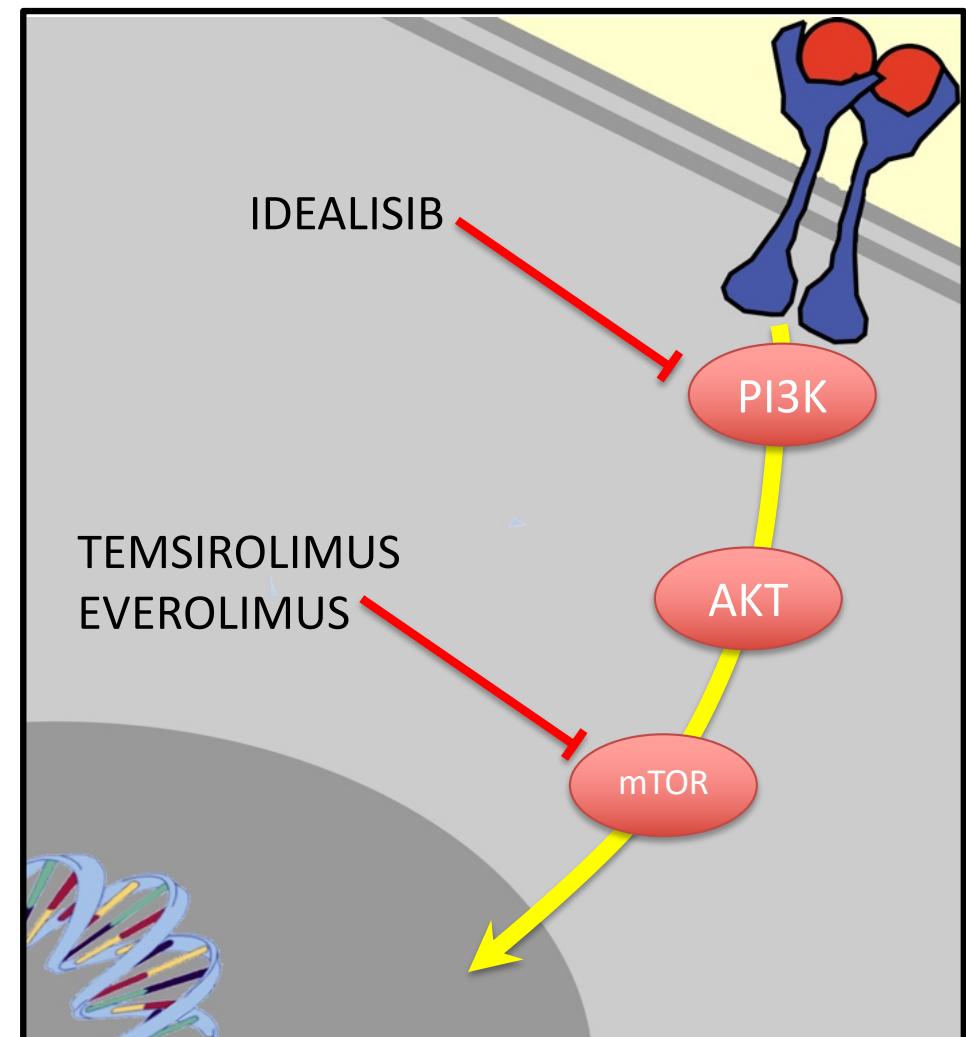
JAK/STAT

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



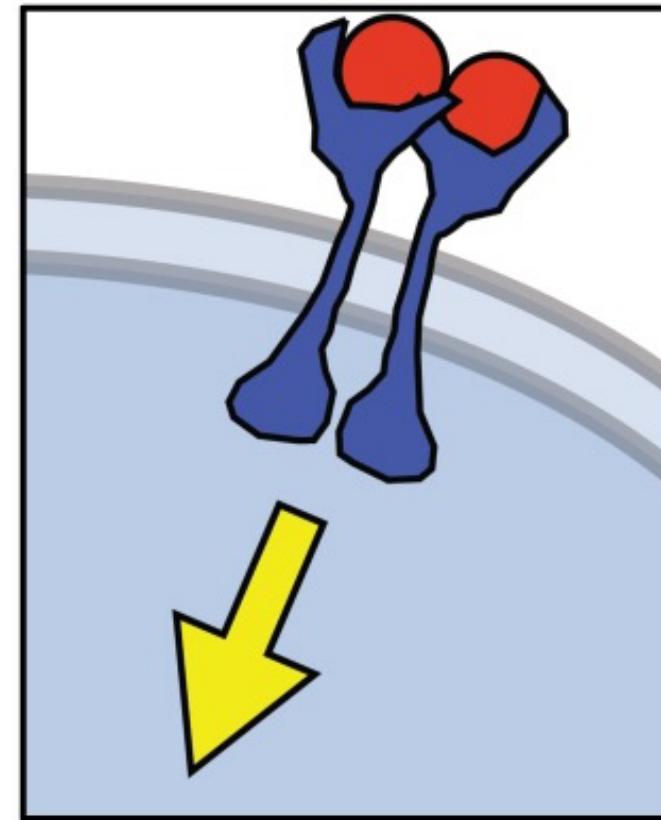
PI3K

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



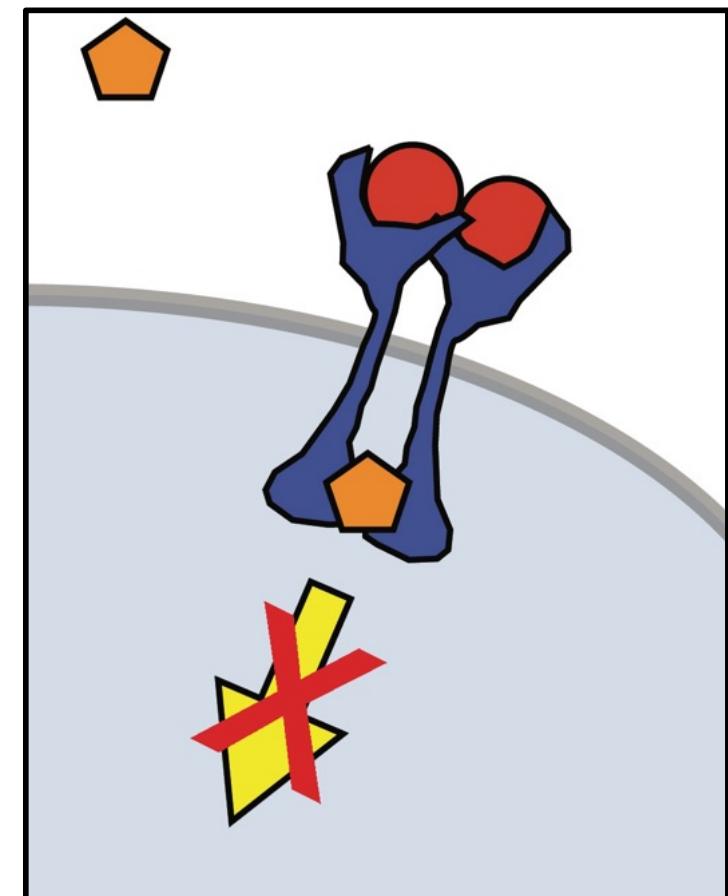
Det börjde med Epidermal growth factor

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



EGFR inhibitorer vid NSCLC

Gefitinib	n	Resultat	Ref
Fas II	210	RR 19%	Fukuoka JCO 03
	221	RR 12%	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

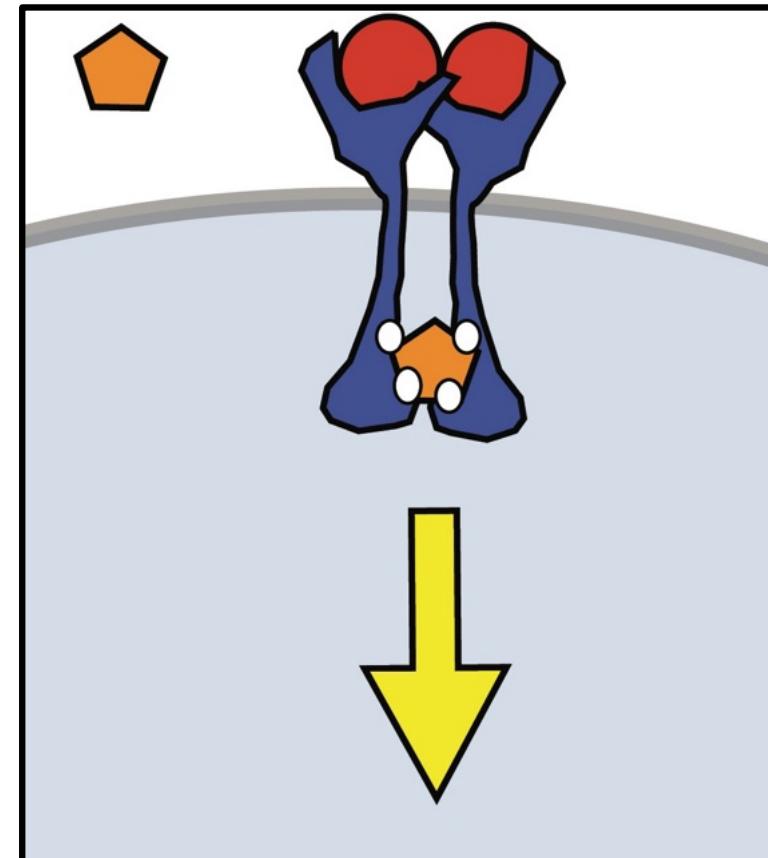


EGFR mutationer

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

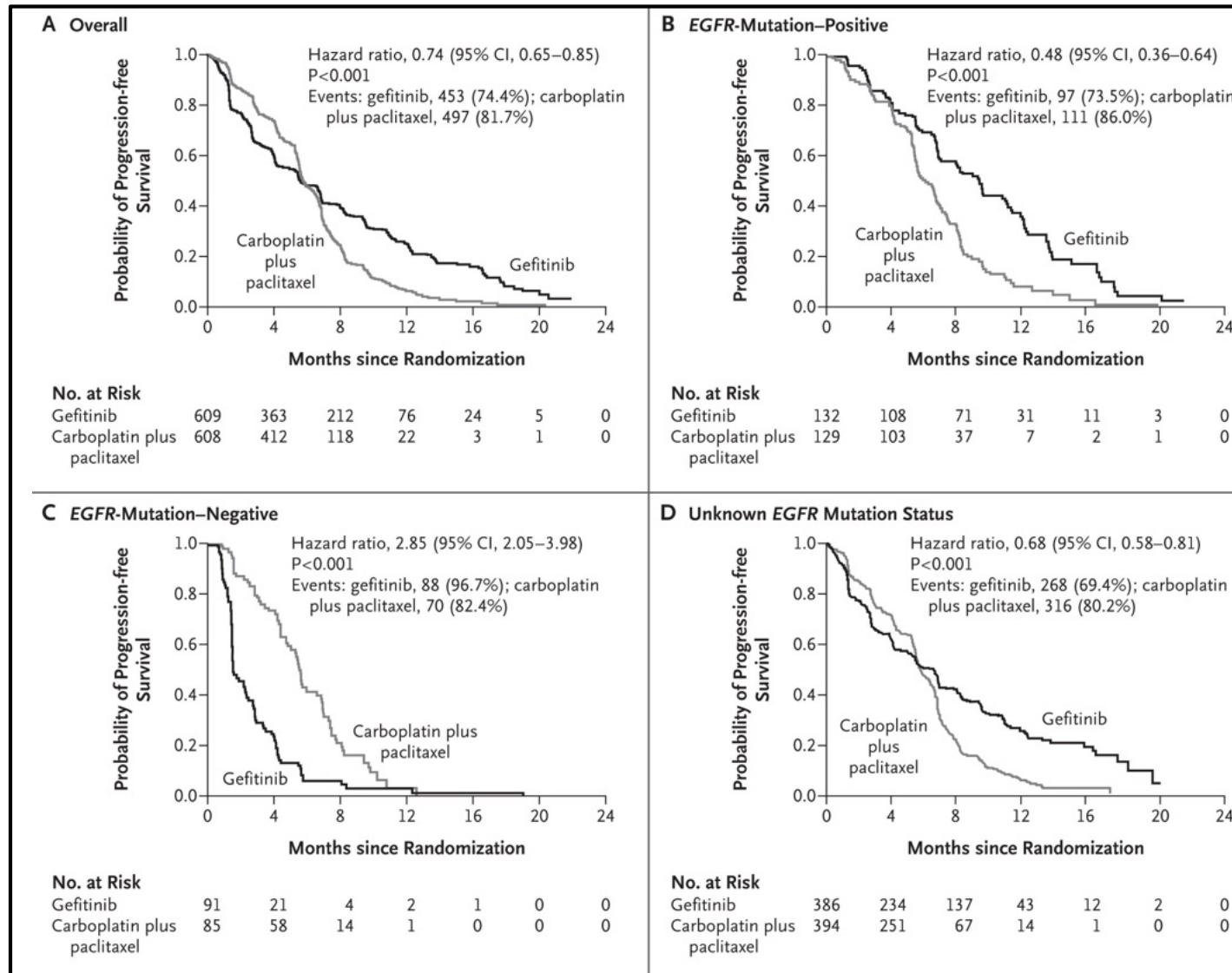
De flesta (90%) återfinns i exon 19 och 21

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



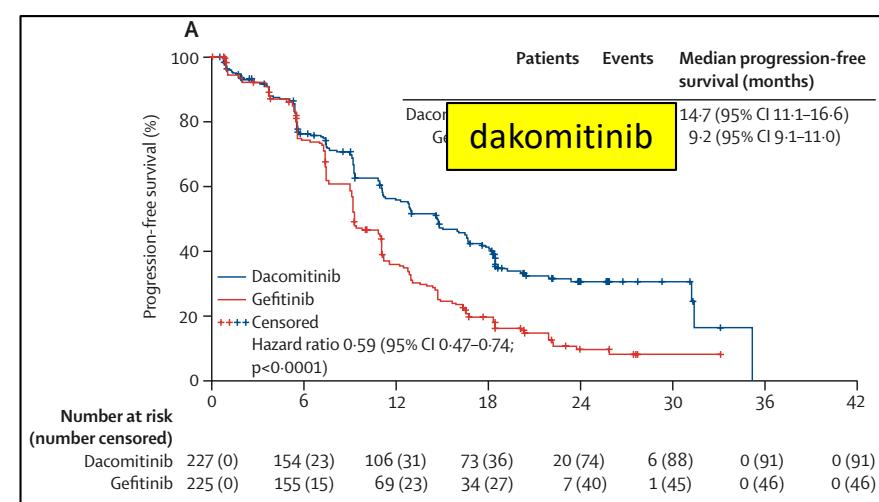
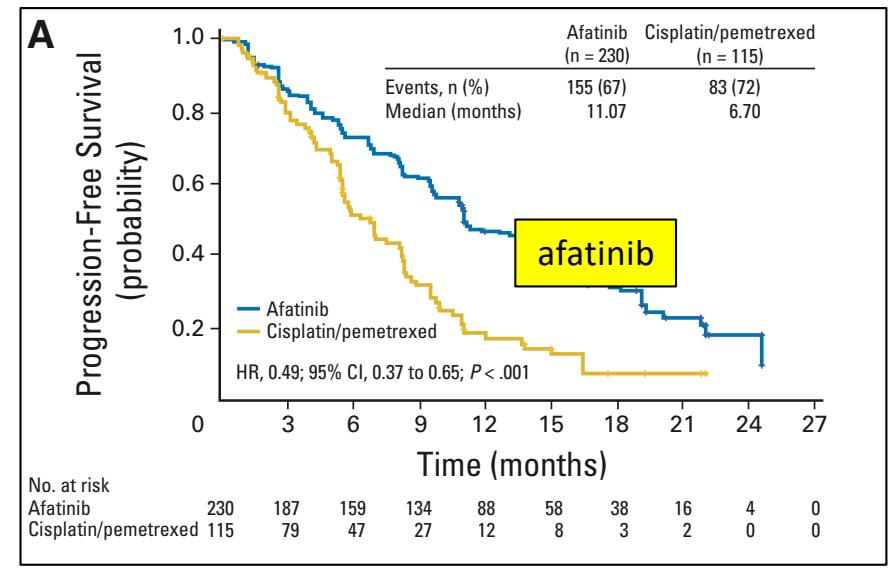
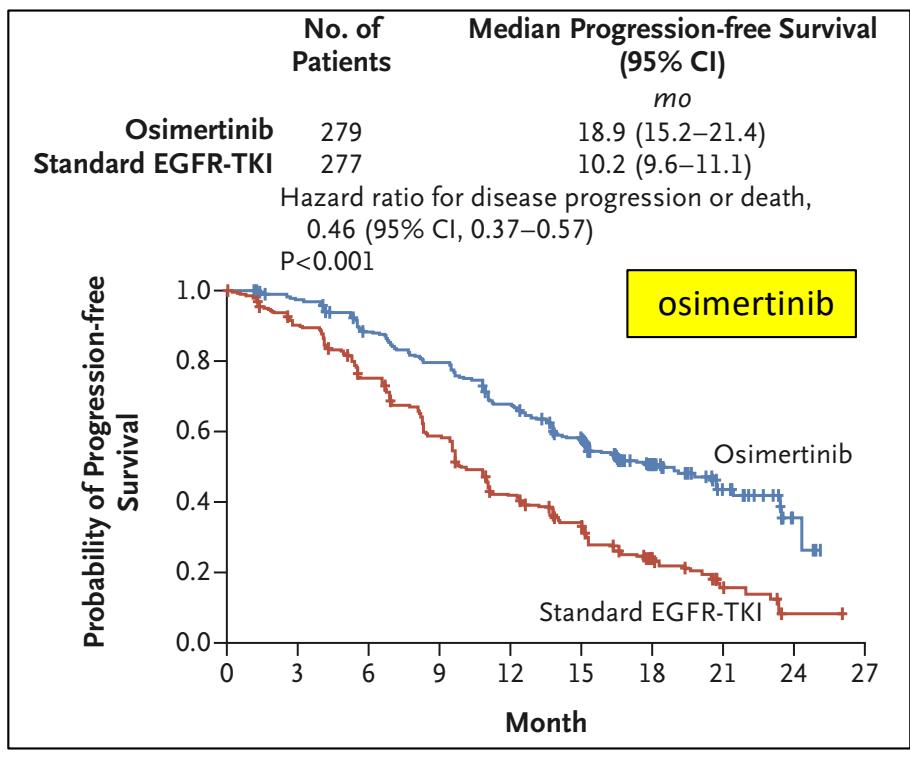
Lynch *et al* NEJM 2004
Paez *et al* Science 2004
Pao *et al* PNAS 2004

IPASS



Mok *et al* NEJM 2009

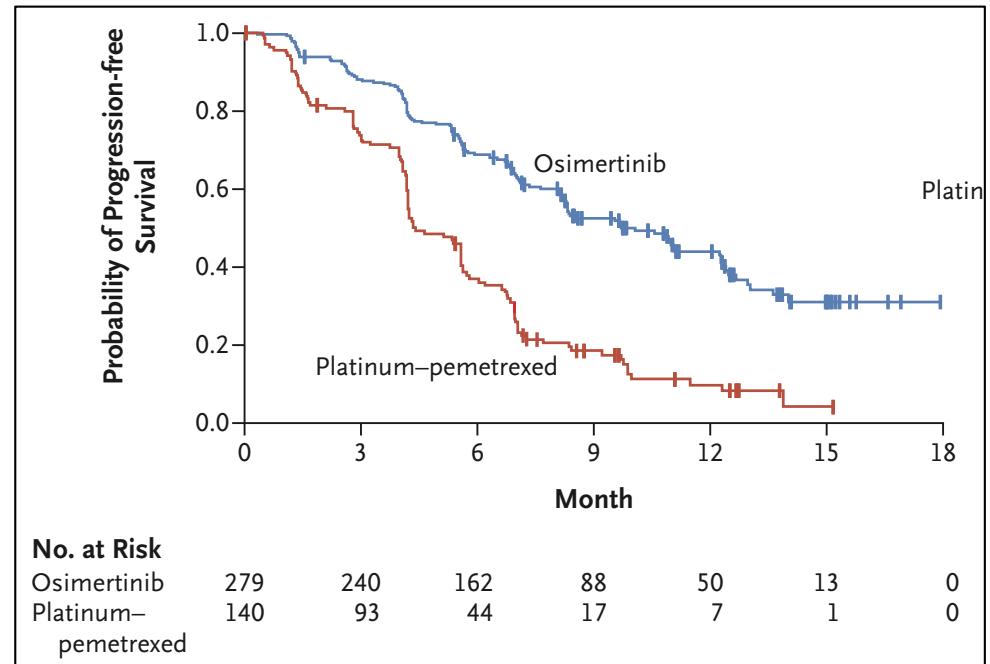
EGFR TKi i första linjen



EGFR TKI resistens

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

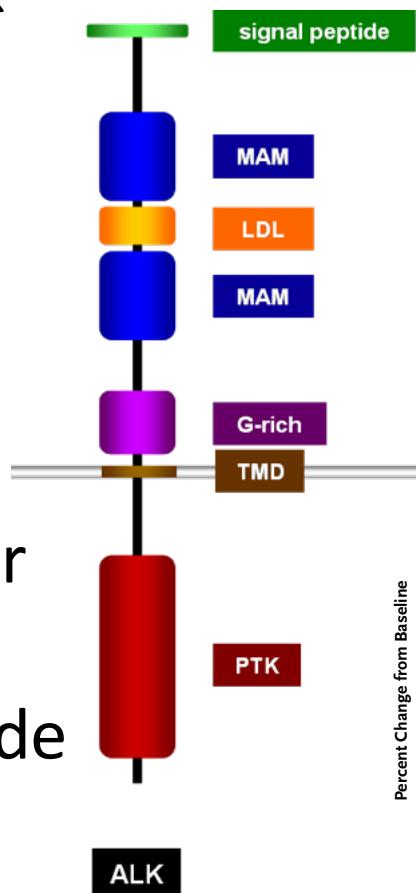
Osimertinib vid EGFR T790M+ NSCLC



Mok *et al* LO 2017

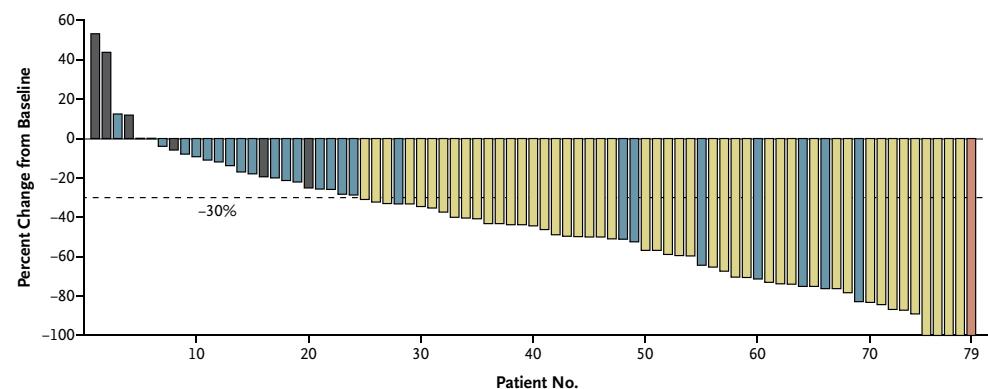
ALK TKI fungerar också

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

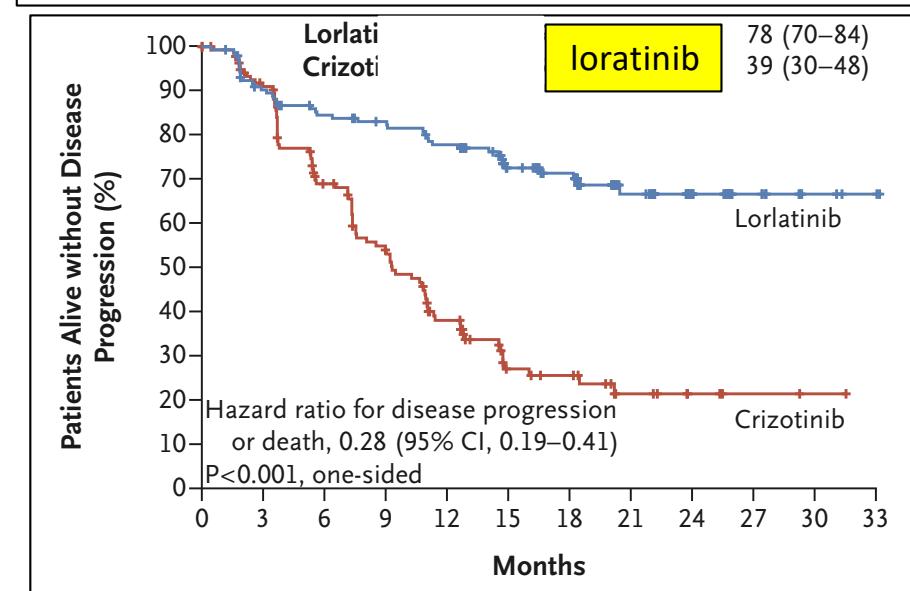
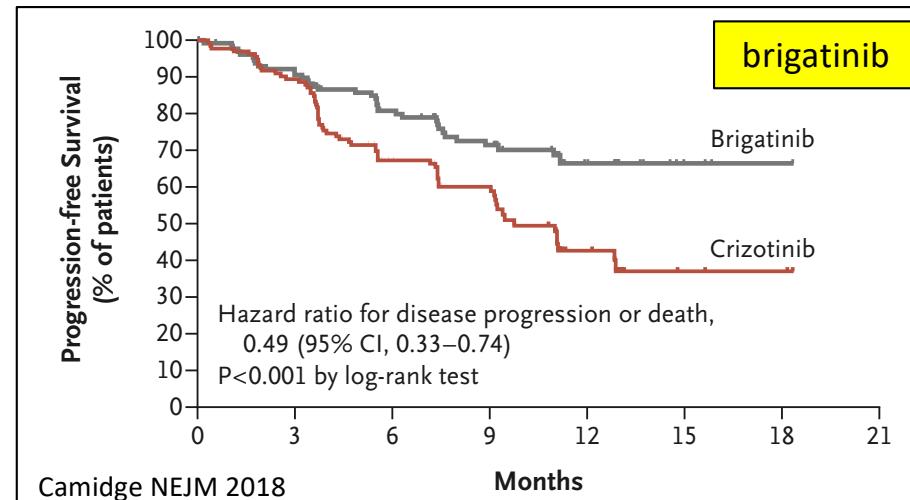
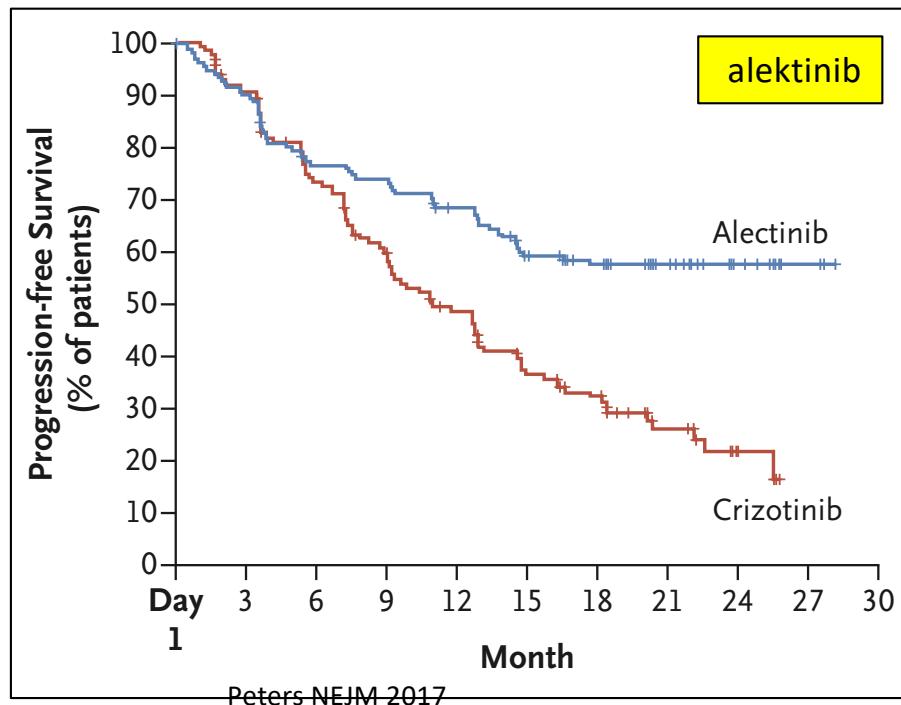


Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer

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., Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., Daniel B. Costa, M.D., Ph.D., Marileila Varella-Garcia, Ph.D., Woo-Ho Kim, M.D., Thomas J. Lynch, M.D., Panos Fidias, M.D., Hannah Stubbs, M.S., Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D., Lecia V. Sequist, M.D., M.P.H., WeiWei Tan, Ph.D., Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Mari Mino-Kenudson, M.D., Greg C. Wei, Ph.D., S. Martin Shreeve, M.D., Ph.D., Mark J. Ratain, M.D., Jeffrey Settleman, Ph.D., James G. 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 Lafrate, M.D., Ph.D.



ALK TKI i första linjen



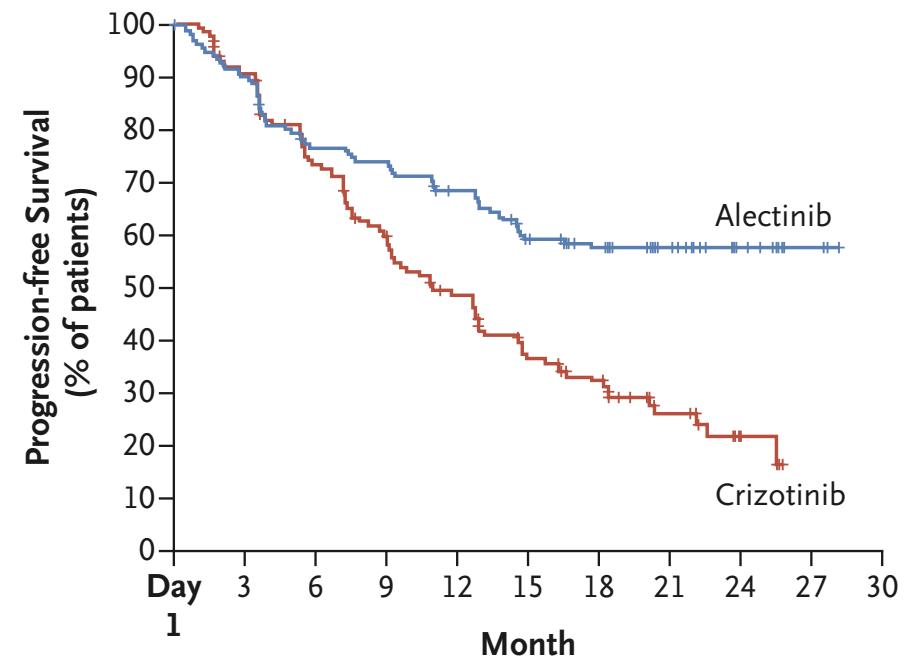
ALK TKI resistens

Cellular ALK Phosphorylation Mean IC50 (nM)					
Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
EML4-ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
EML4-ALK C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
EML4-ALK I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
EML4-ALK I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
EML4-ALK I1171T	51.4	1.7	33.6 ^a	6.1	11.5
EML4-ALK F1174C	115.0	38.0 ^a	27.0	18.0	8.0
EML4-ALK L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
EML4-ALK L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
EML4-ALK G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
EML4-ALK G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
EML4-ALK D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
EML4-ALK E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
EML4-ALK G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
EML4-ALK D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
EML4-ALK D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

Gainor Cancer Discov 2016

Alectinib i första linjen

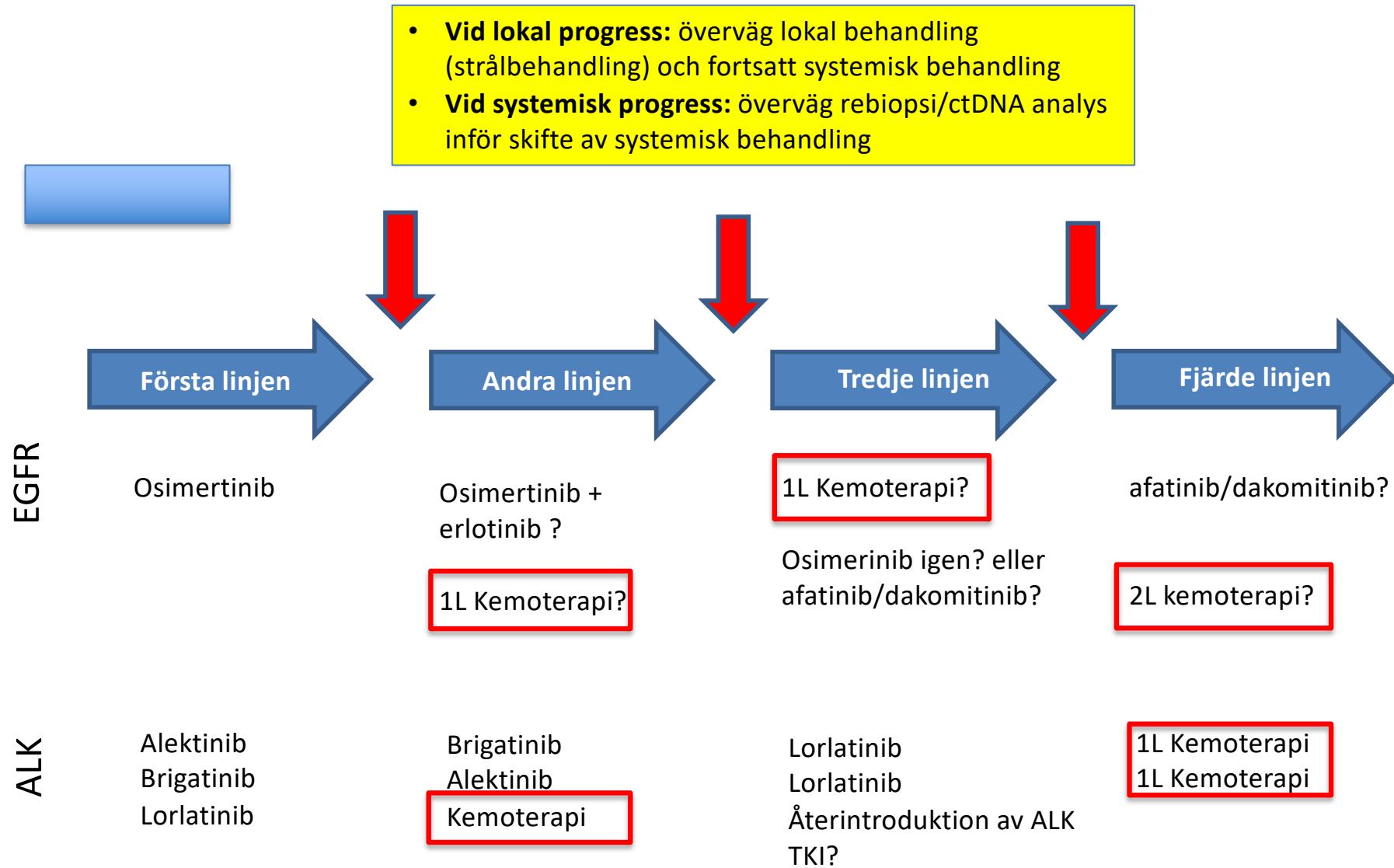
Hazard ratio for disease progression or death,
0.47 (95% CI, 0.34–0.65)
P<0.001 by log-rank test



Peters et al NEJM 2017

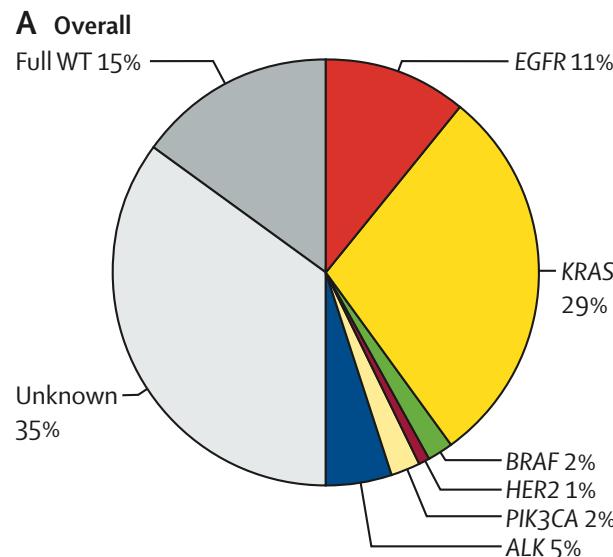
Generell princip för målriktad behandling

Lungcancer – cytostatika finns kvar

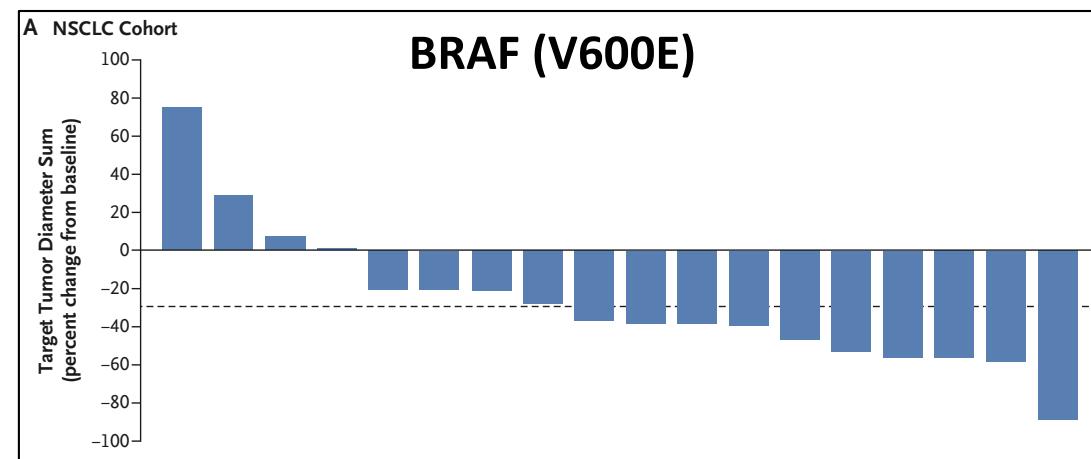
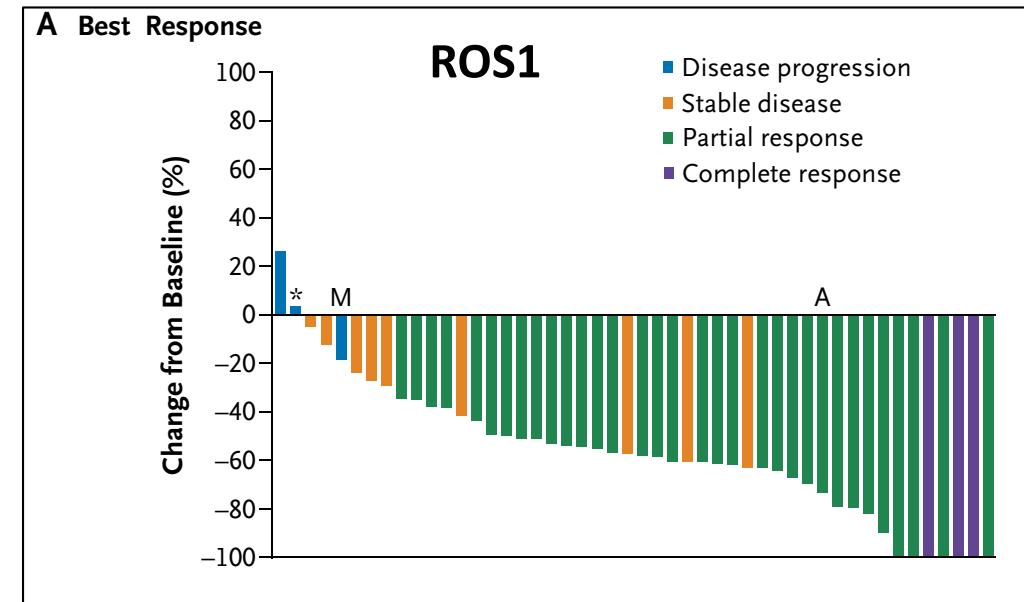


TKi vid ovanligare mutationer fungerar

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



Shaw NEJM 2014
Hyman NEJM 2015
Barlesi Lancet Onc 2016

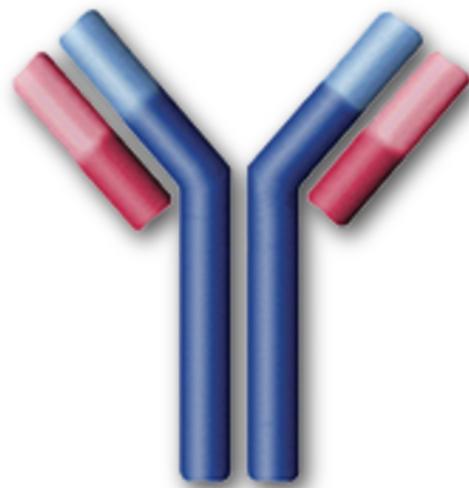


Målriktad behandling fungerar vid många mindre vanliga genetiska förändringar

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

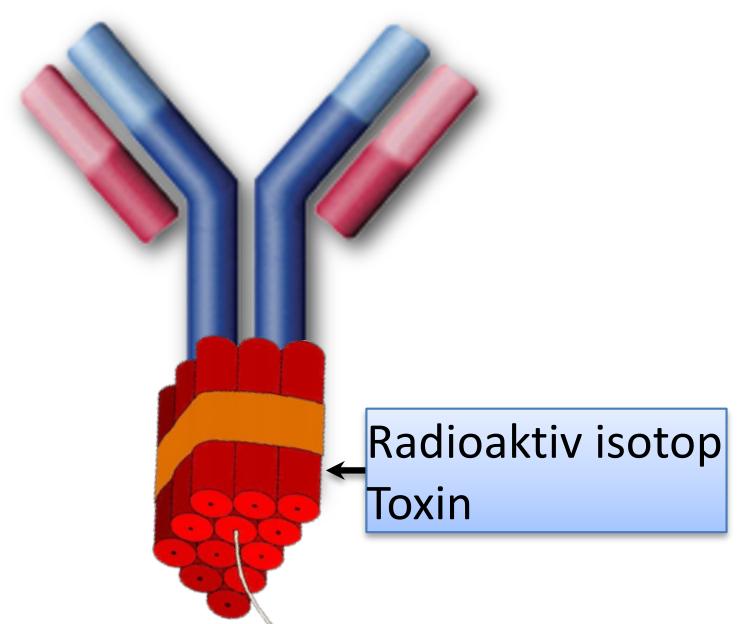
Antikroppar

Okonjugerade



Rituximab CD20
Cetuximab *EGFR***
Bevacizumab VEGF*
mfl..

Konjugerade

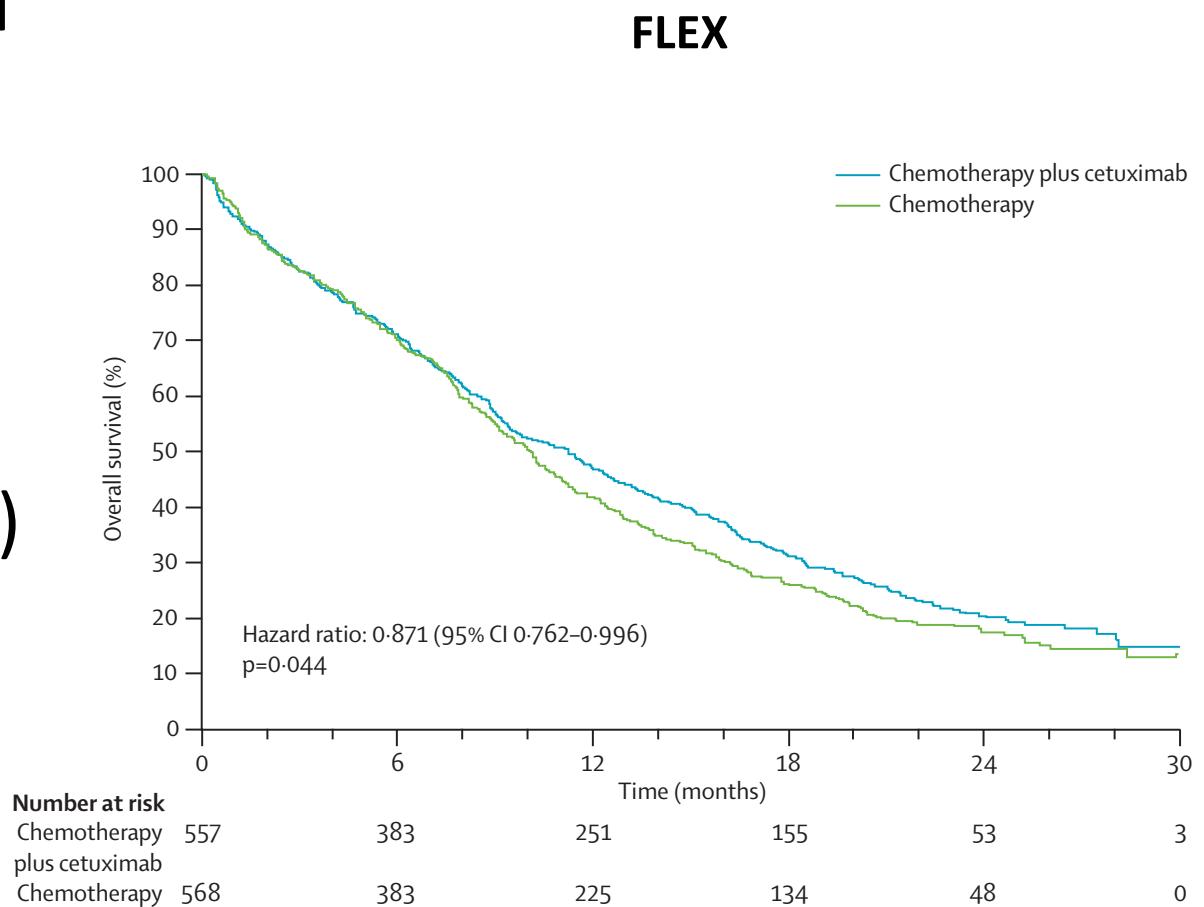


Ibritumomab CD20 ^{90}Y
Brentuximab CD30 Vedotin
TDM1 *Her2* **Mertansin****
TDX *Her2* **Deruxtecan****

*Används vid lungcancer. **Teoretiskt användbara vid lungcancer

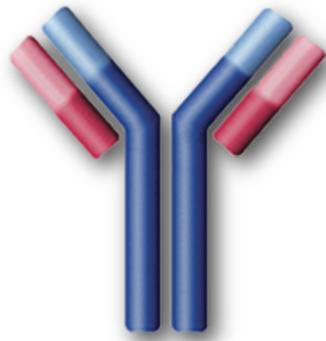
Borde inte en EGFR mab fungera vid lungacancer?

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



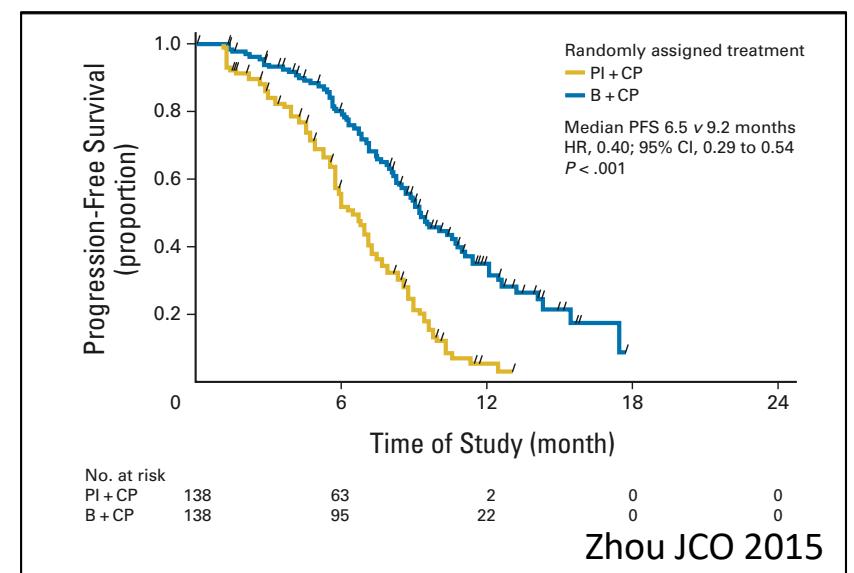
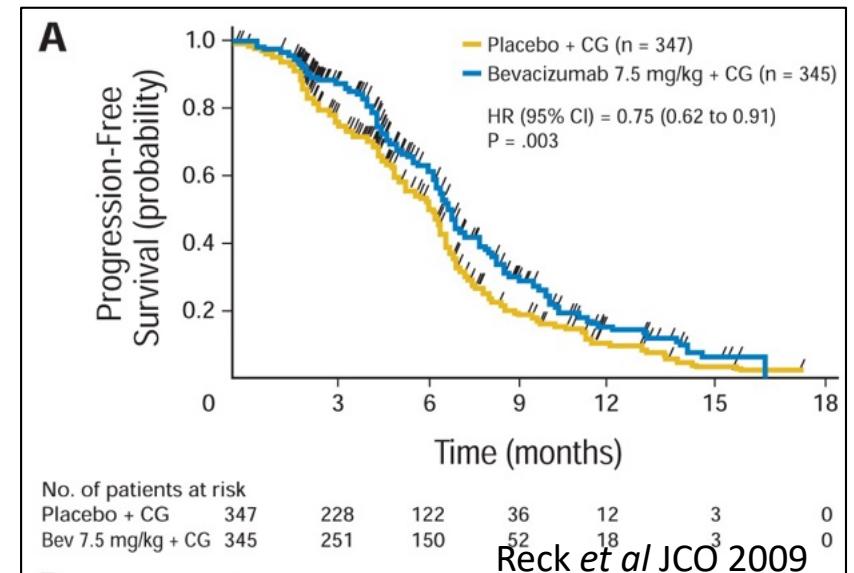
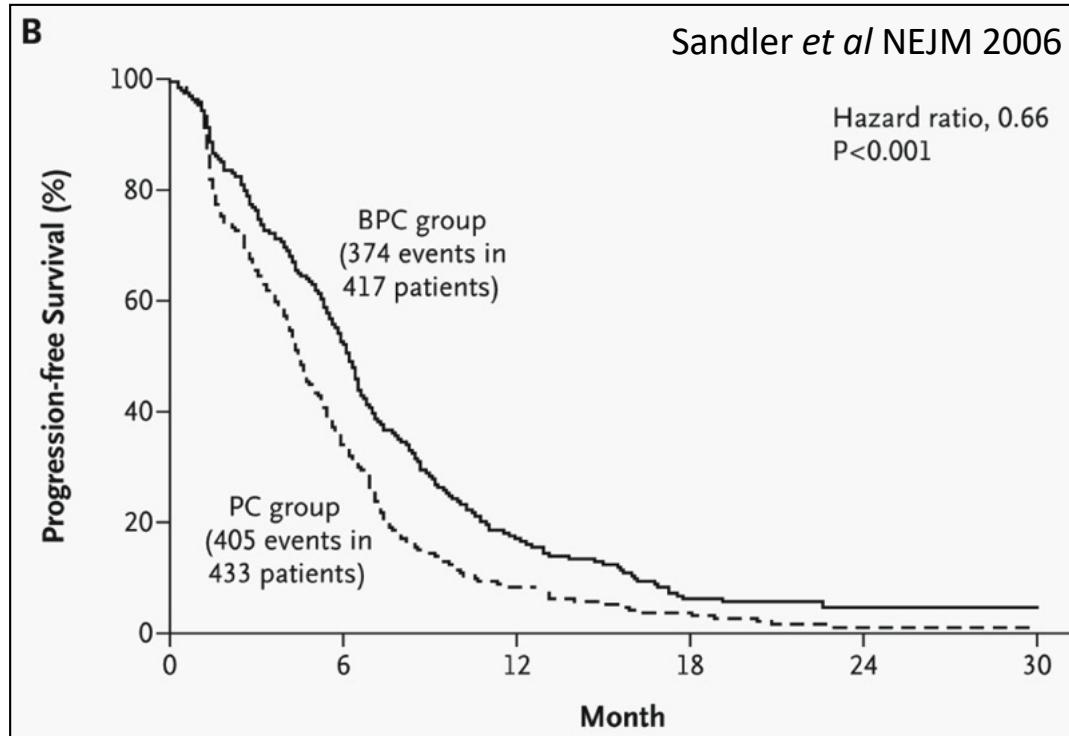
Pirker *et al* Lancet 2009

Anti-angiogenes i första linjen



Bevacizumab: Anti VEGF mab ges med cytostatika

- Varierande studie resultat
- Inga prediktiva markörer

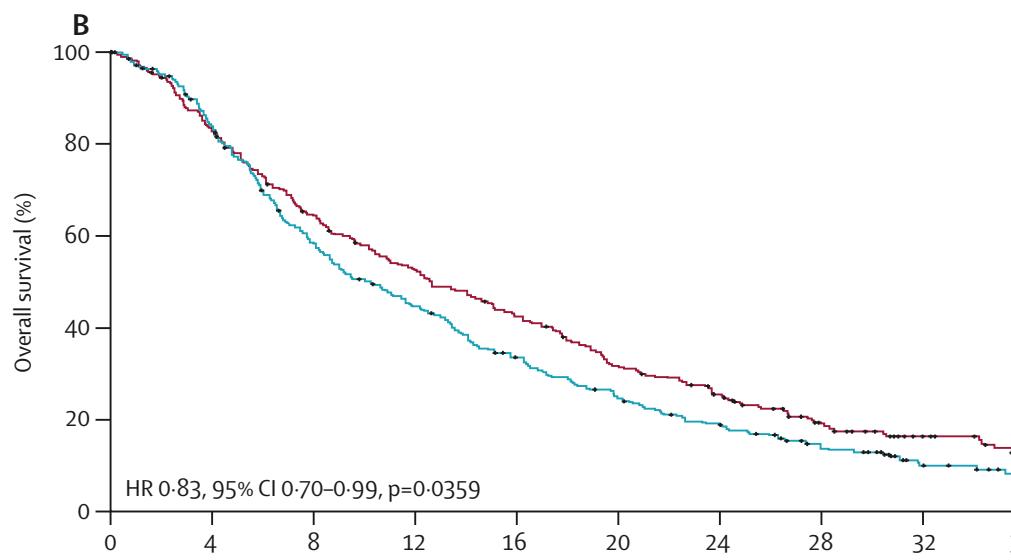


Nintedanib och ramucirumab i andra linjen?

Nintedanib (VEGFR TKi)

Docetaxel ± nintedanib

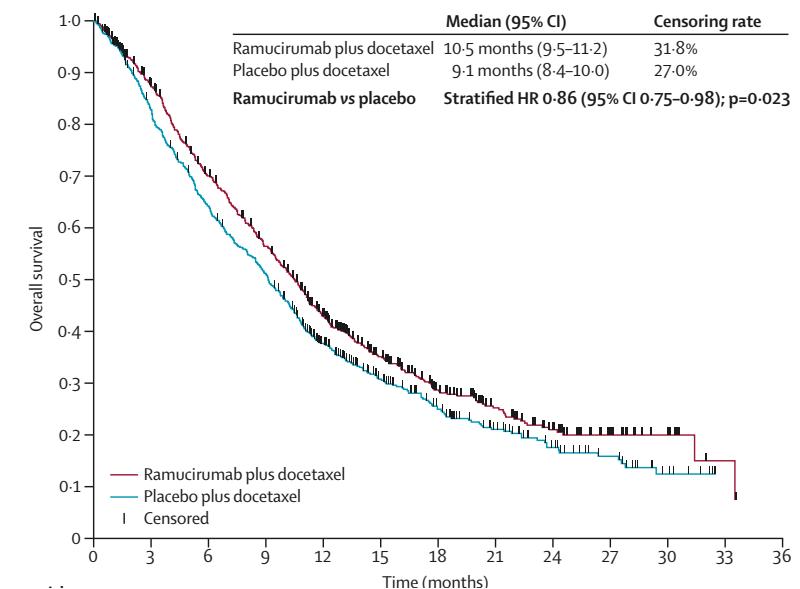
- PFS tot 3,5 vs 2,7 m
- OS (adeno) 12,6 m vs 10,3 m



Ramucirumab (VEGFR2 mab)

Docetaxel ± ramucirumab

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



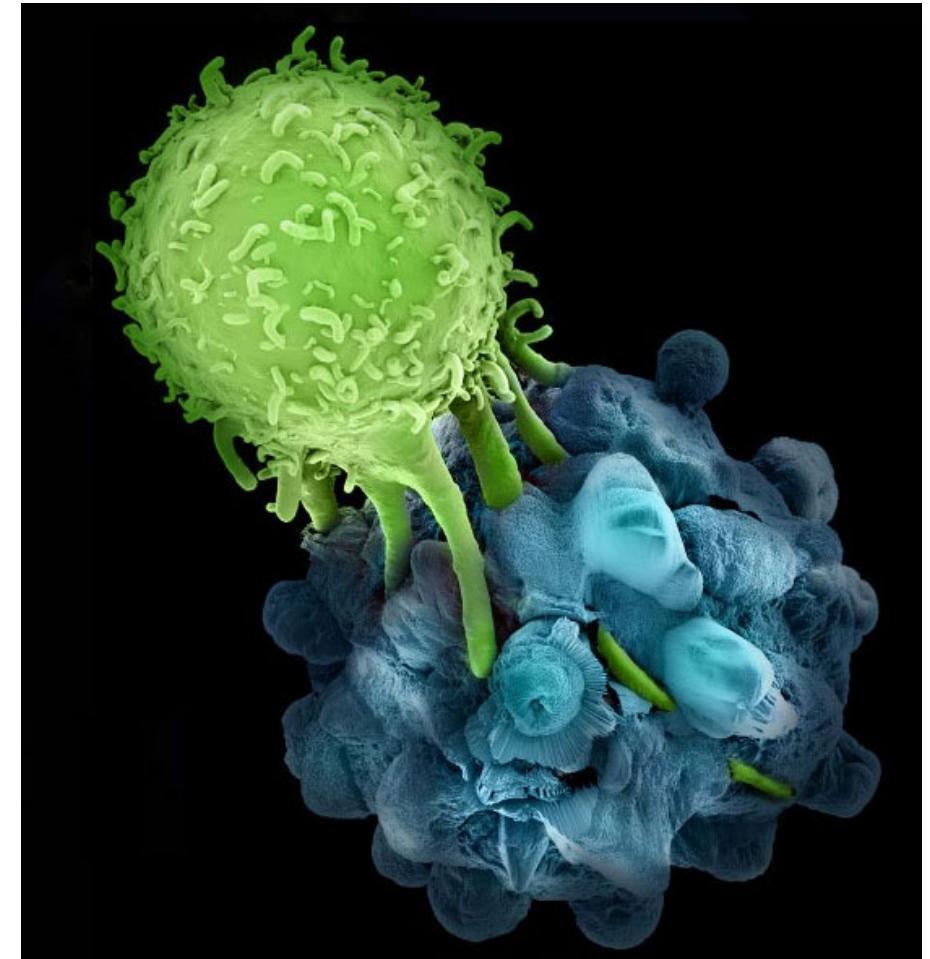
Kinas inhib	Target/s	Kinas inhib	Target/s
Imatinib	Bcr-abl,c-kit, PDGFR	Axitinib	VEGFR-1,-2,-3
Dasatinib	Bcr-abl,c-kit,src, PDGFR	Regorafenib	VEGFR1-3,TIE2,BRAF,KIT
Nilotinib	Bcr-abl,c-kit, PDGFR	Vandetanib	VEGFR2, EGFR,RET
Bosutinib	Bcr-Abl, SRC	Nintendanib	VEGFR1, PDGFR, FGFR
Ponatinib	BCR-ABL mfl	Entrekkinib	NTRK,ROS1
Gefitinib	EGFR	Cabozantinib	
Erlotinib	EGFR	Tensirolimus	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
Lorlatnibn	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-deruxtecan	Her2

Biverkningar vid målriktad behandling

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

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



Immunterapi ett nytt verktyg vid lungcancer

- Immunterapi **etablerades först vid malignt melanom**
- **Flera indikationer** för lungcancer idag
 - Monoterapi i första linjen
 - Kemoimmunterapi i första linjen
 - Andra linjens behandling
 - Adjuvant vid stadium III
 - Fler indikationer?
- **Breddinförande** vid en stor diagnosgrupp pågår sedan några år
- **Nya biverkningar** – nya utmaningar



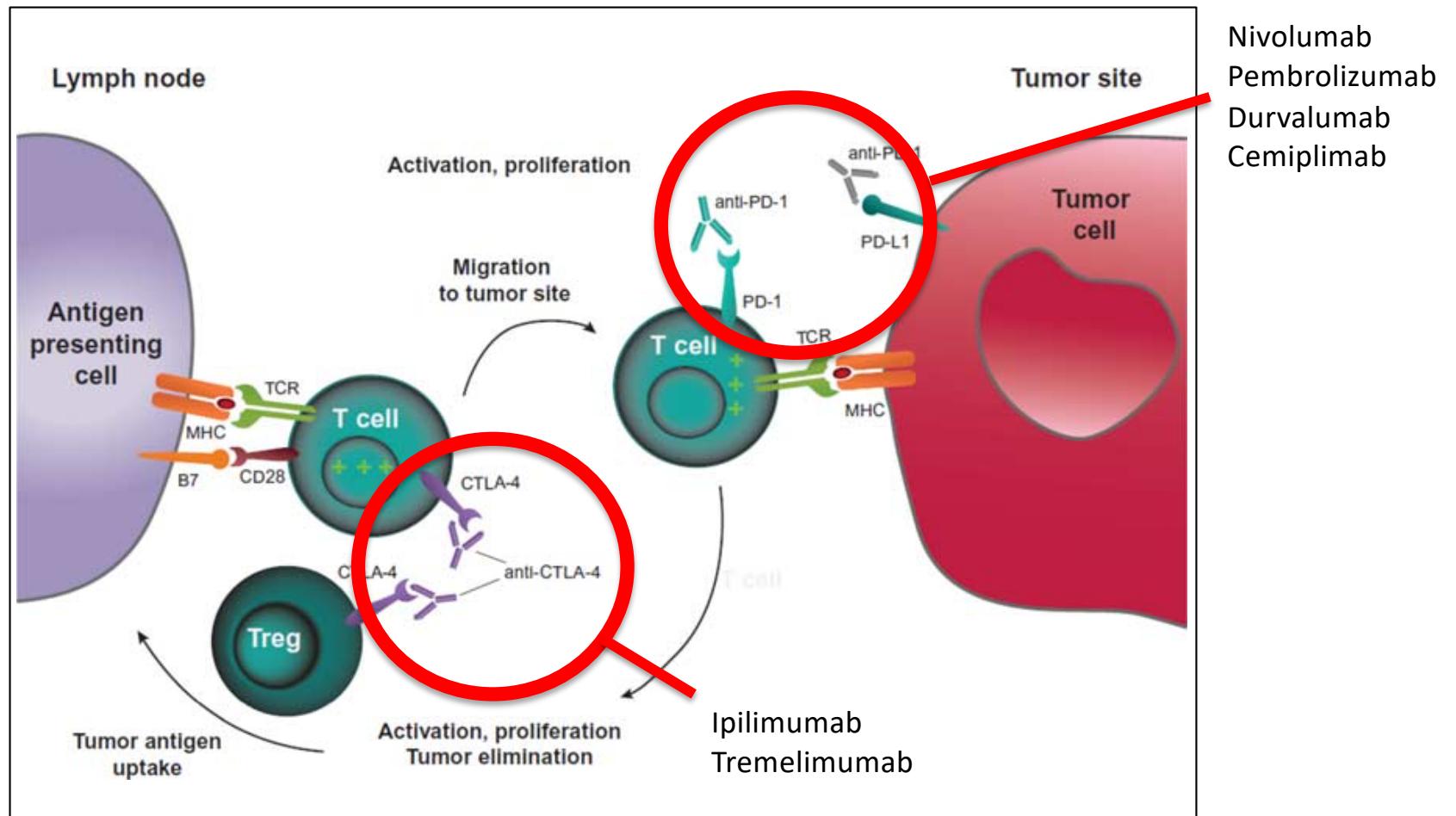
CTLA4 vs PD1/PDL1

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

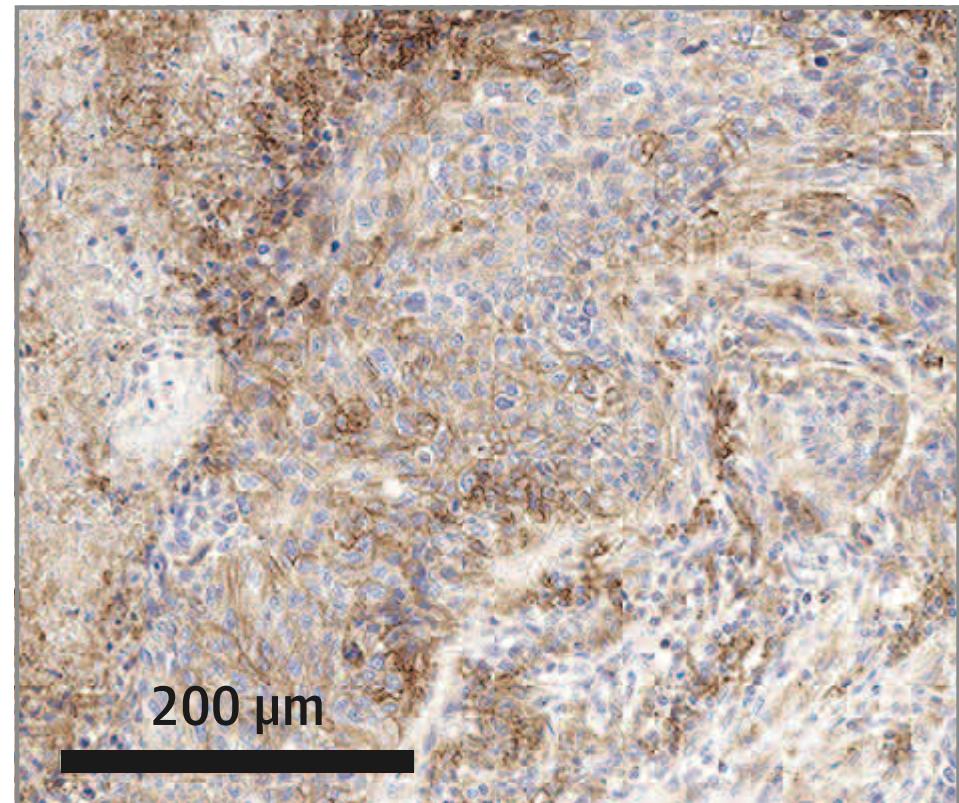
- Hämmar T cells aktivering **sent** (i perifer vävnad)
- PD1 uttrycks av **många typer immunceller**
- Liganden PD-L1 uttrycks i många vävnadstyper
- Hämning **rekonstituerar ett hämmat immunsvar** i perifer vävnad



Buchbinder & Desai AJCO 2016

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)

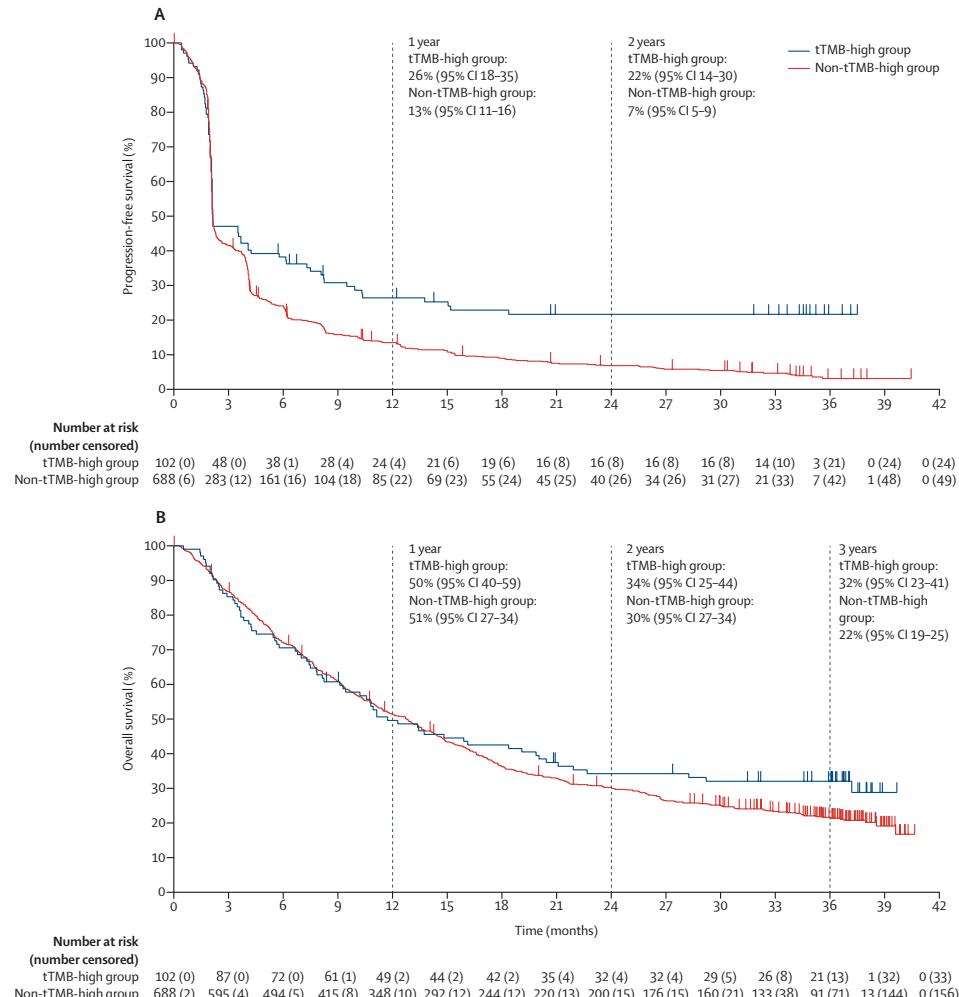


Rimm *et al* JAMA onc 2017

Vi behöver nya prediktiva markörer!

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

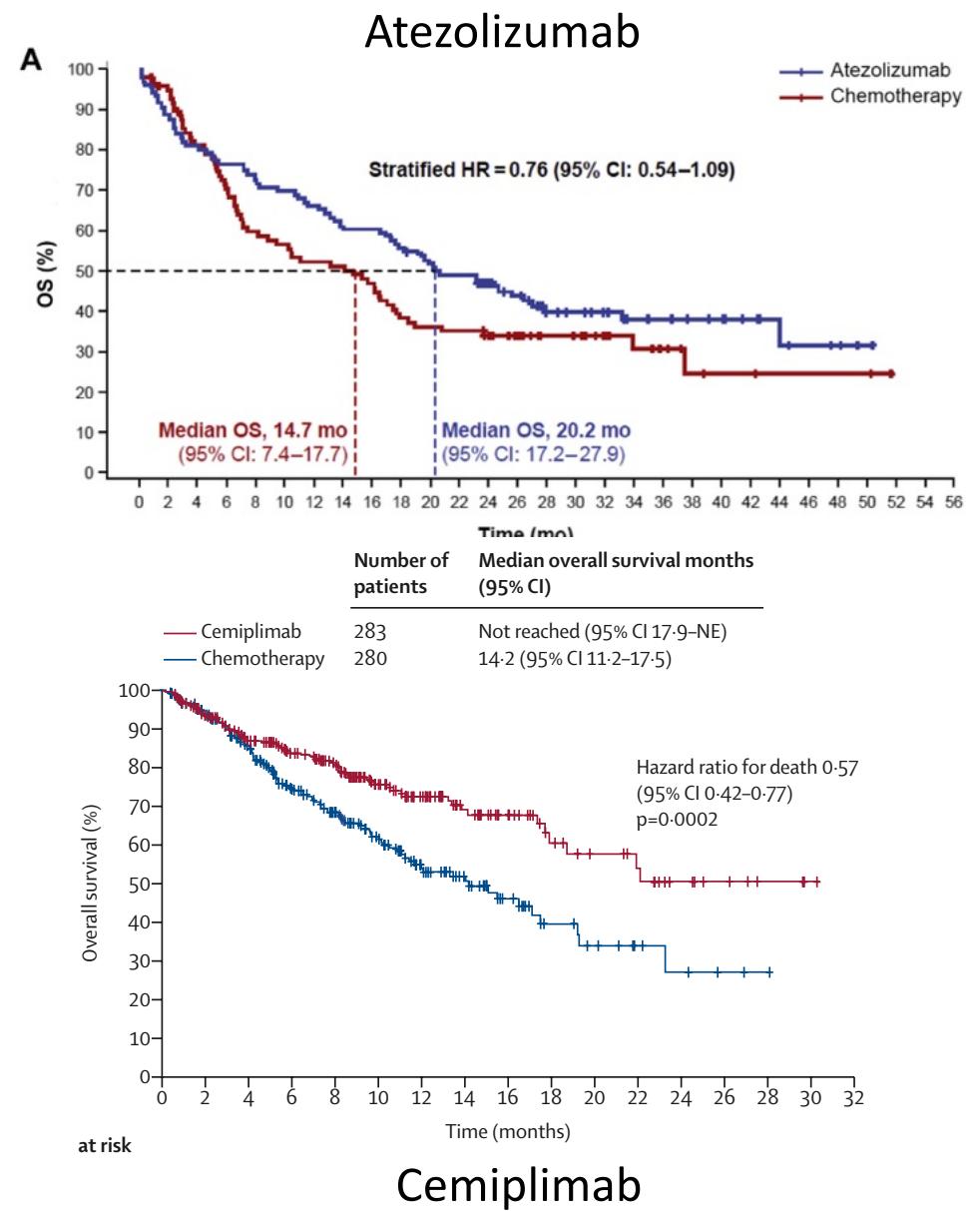
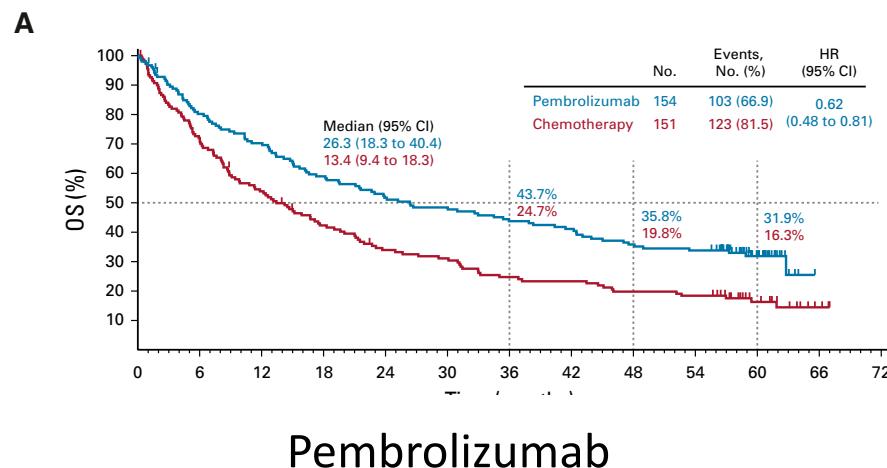
Keynote 158



Immunterapi i första linjen

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

Reck JCO 21
Jassem JTO 21
Sezer Lancet 21



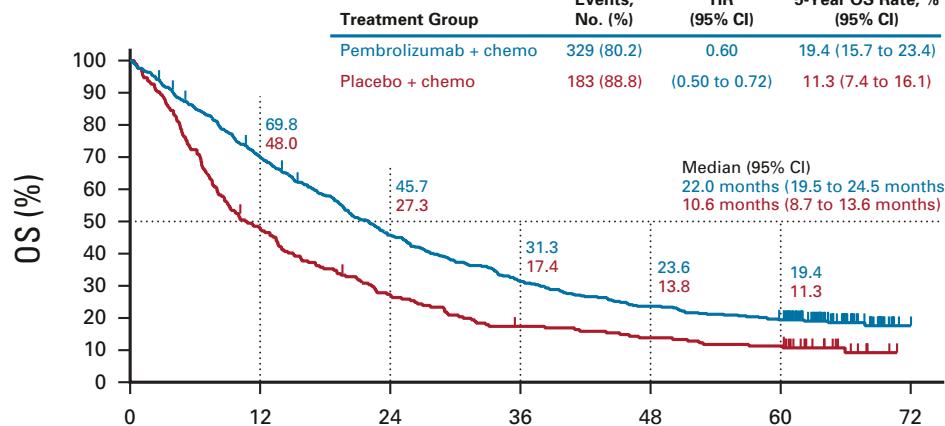
Immunterapi har mindre biverkningar

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

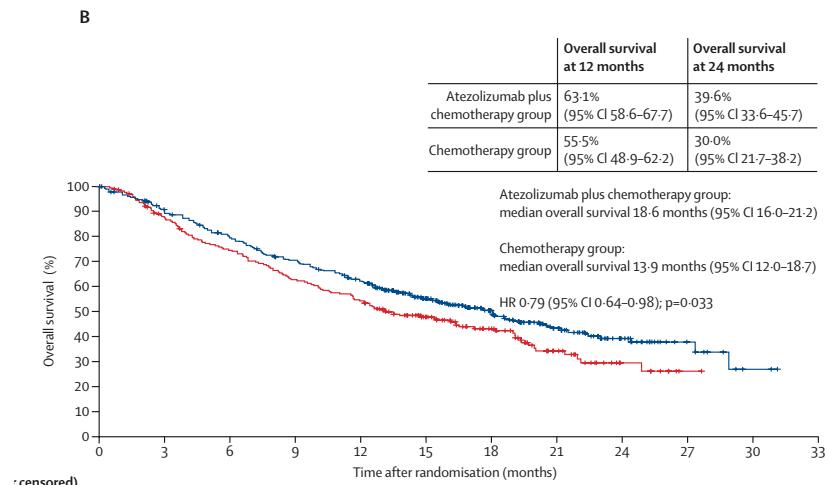
Men fler autoimmuna biverkningar

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

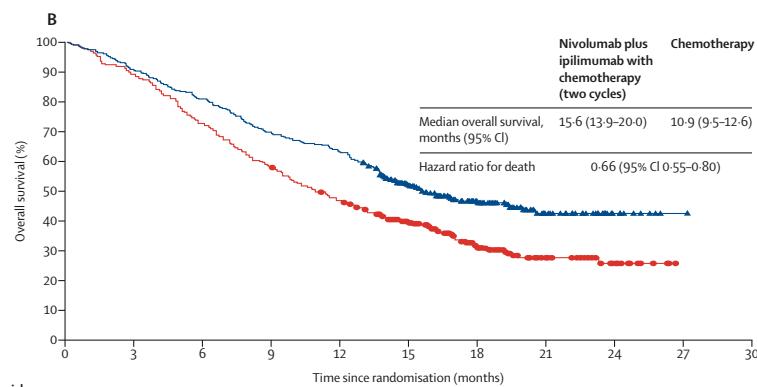
Kemoimmunterapi är vanligast 1L-konsekvenser för biverkningspanoramat?



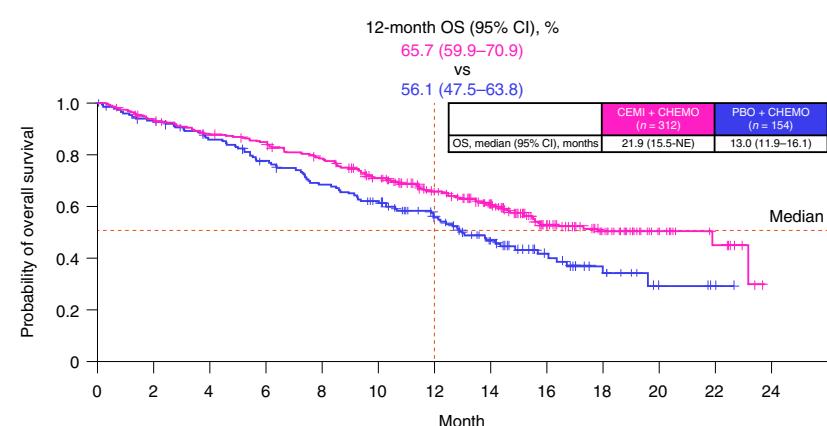
Garassino *et al* JCO 2023



West *et al* Lancet Oncology 2019



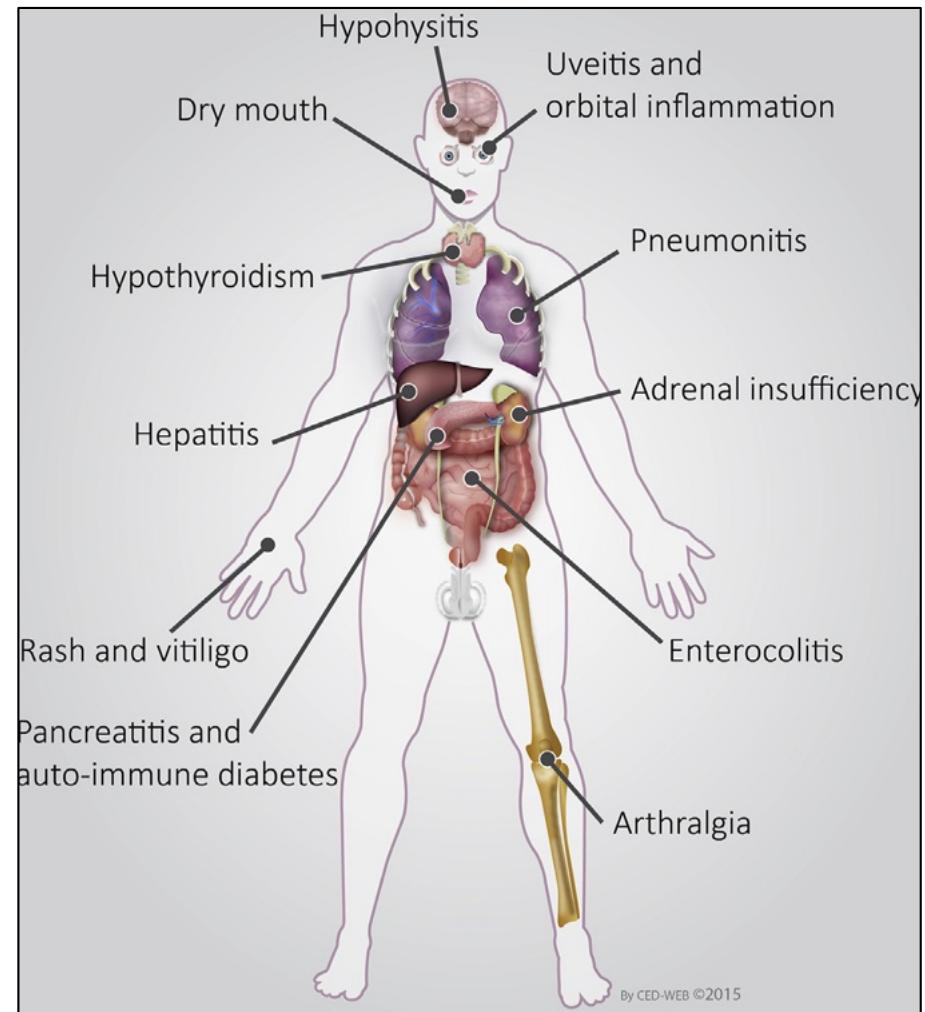
Paz-Ares LO 2021



Gogishvili Nat Med 2022

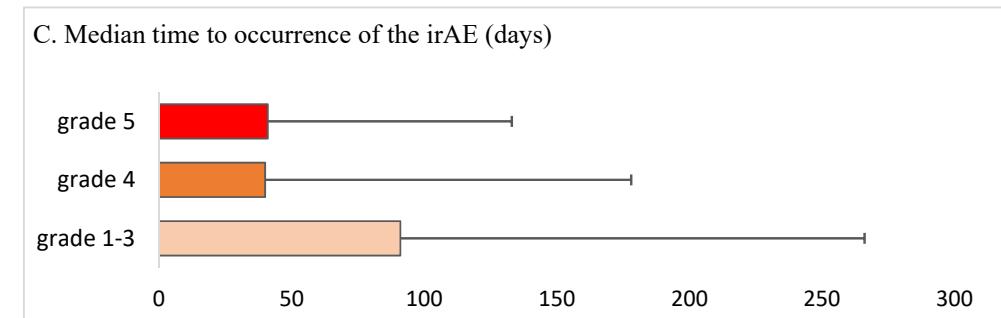
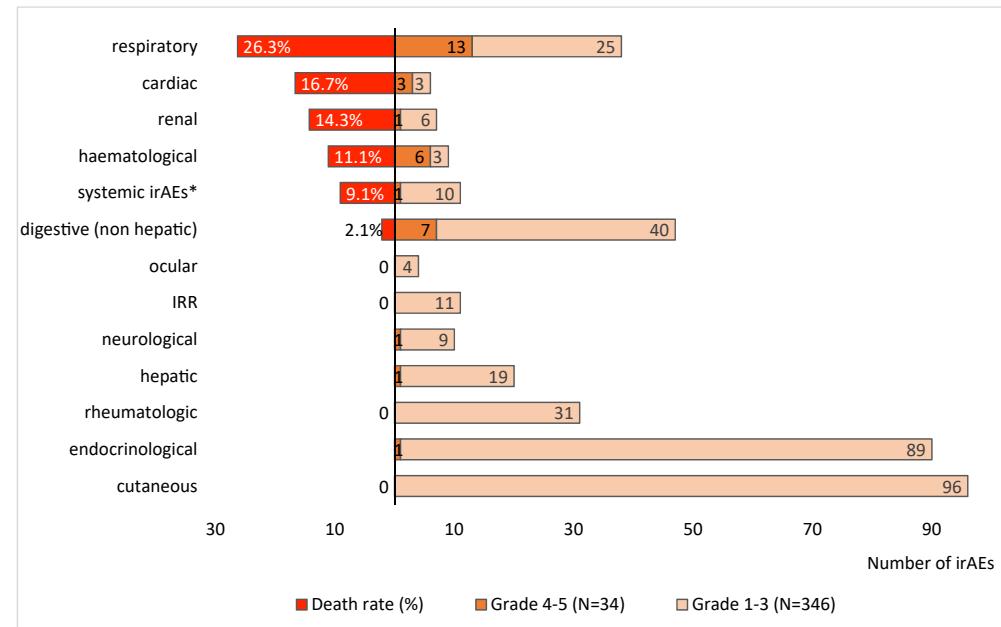
Biverkningshantering vid immunterapi

- 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**



Allvarliga biverkningar kommer tidigare

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



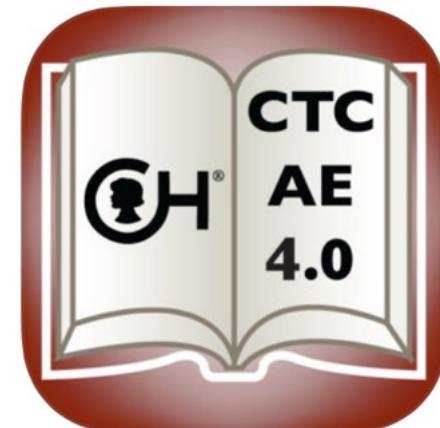
Generella åtgärder

- **Identifiera och gradera biverkan**
- Överväg **uppehåll** i behandlingen
- Sätt in **steroider** (metylprednisolon).
- **Trappa ner** steroiderna och **observera** förloppet
- **Återuppta** behandlingen så snart som möjligt
- **Avsluta behandlingen** vid långdragna eller allvarliga biverkningar
 - Kvarstående CTCAE grad II-III biverkningar trots uppehåll
 - Återkommande CTCAE grad III
 - Alla CTCAE grad IV biverkningar

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**



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. Carbonnel^{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

ANNALS OF
ONCOLOGY
driving innovation in oncology



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

Kolit

Symtom

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

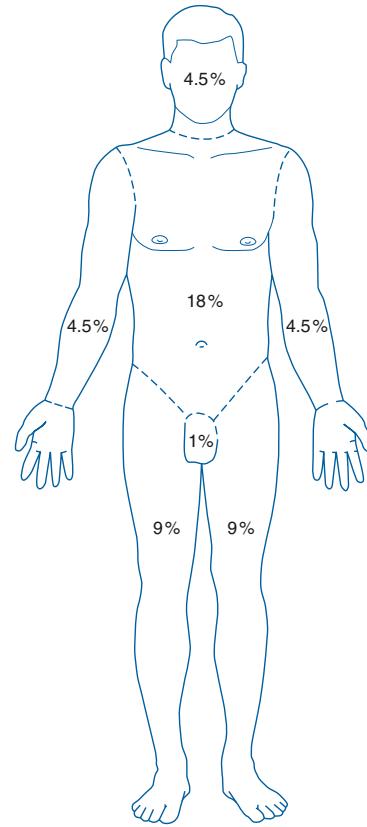
Behandling

- 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

Dermatit

Symtom

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



Behandling

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

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
eller tocilizumab 8 mg i
samråd med lungspecialist
 - IVIG kan övervägas

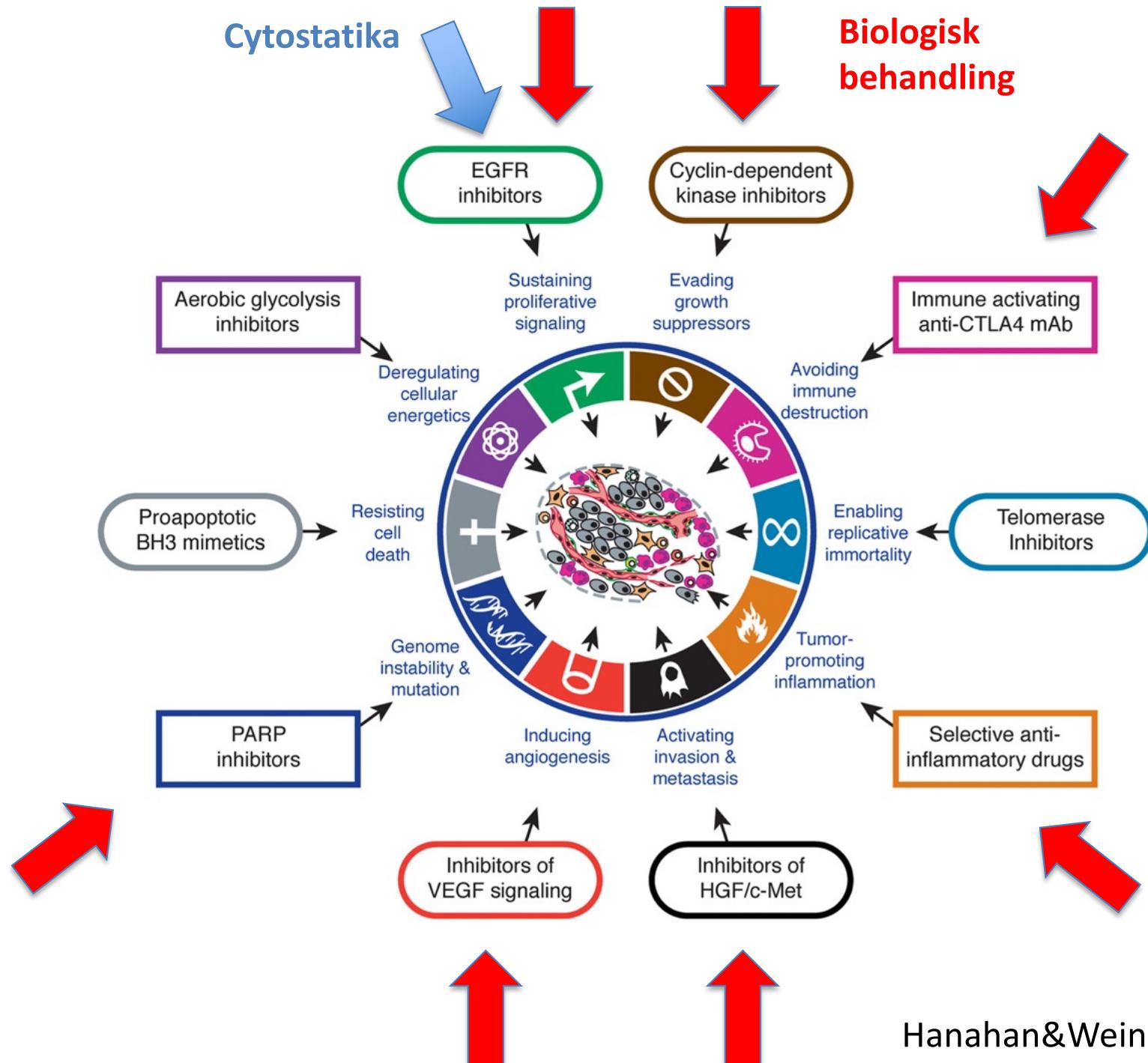
Pneumonit

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



Hanahan&Weinberg Cell 2011

Vi går mot ljusare tider!



Midnattssolen sedd från Njulla, Abisko, Sápmi