

Stadium IV, palliativ behandling Vardagsonkologi

Docent, Överläkare
Jakob Eberhard
Onkologiska kliniken
Lund/Malmö



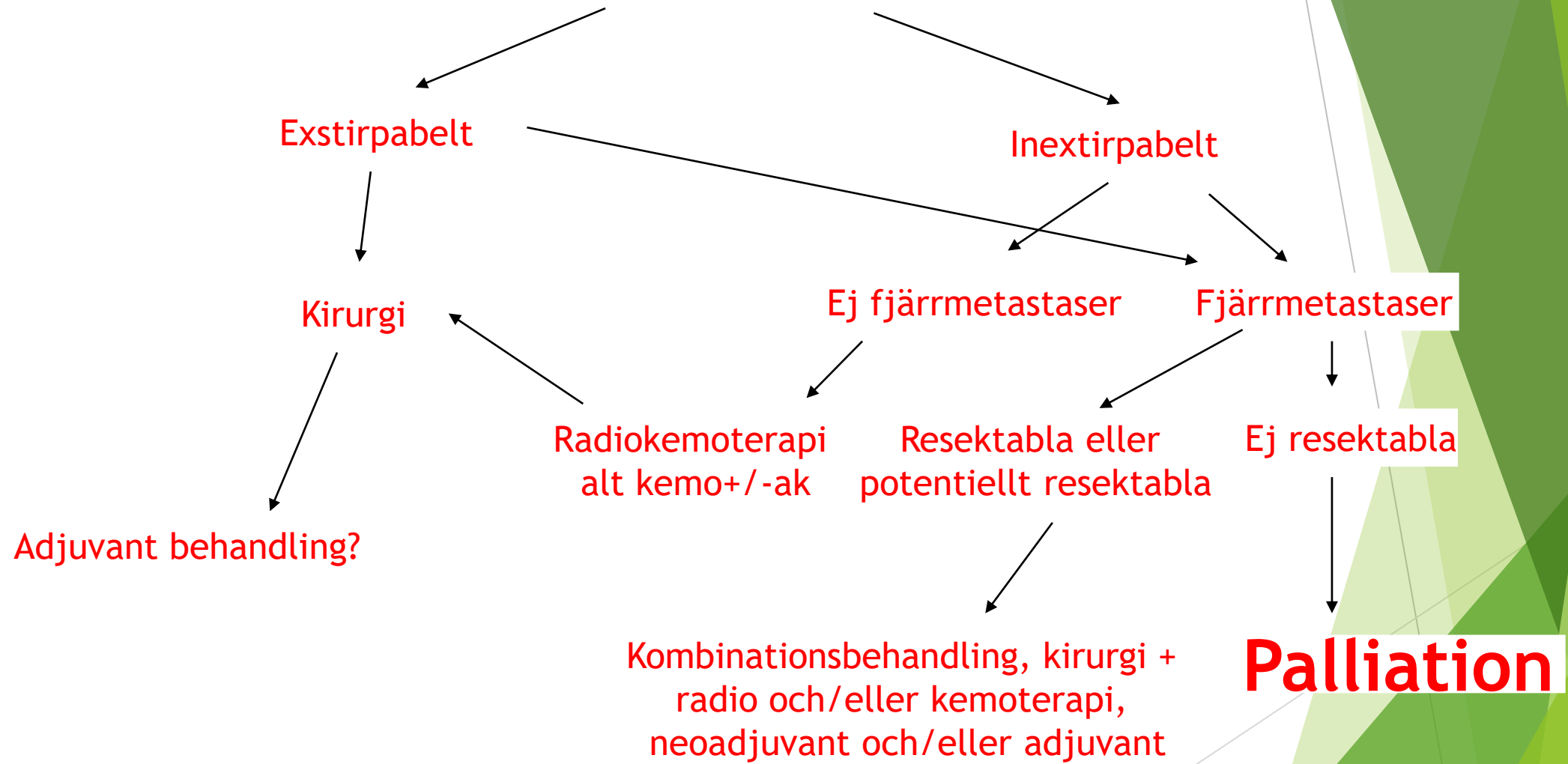
LUNDS
UNIVERSITET



REGIONALT
CANCERCENTRUM
SYD



KOLONCANCER



Palliation

- ▶ Annan intensitet
- ▶ Accepterar färre biverkningar
- ▶ Fokuserar på livskvalitet i första hand
- ▶ PFS och OS oftast viktigare än RR
- ▶ Fast-----var beredd att ändra intention, ställ dig alltid frågan!

Något helt annat

-En härdsälta av nästan allt i livet

Symtom

Något helt annat

Prognos

Kunskap

► -En härdsälta av nästan allt i livet

Vetenskap

Förutfattade meningar

Erfarenhet

Etnicitet

Social situation

Önskan

Funktion

Kön

Rädsla

Ålder

Känslor

Tro

Familj

Integritet

Kris

Varför palliativ behandling?

- ▶ Livskvalité
- ▶ Förlängd överlevnad

- ▶ **Faktorer som påverkar eventuellt val är extremt många**
 - ▶ Olika behandlingar, Olika behandlingsregimer, Tillgång till behandlingar, Sannolikhet för behandlingsnytta, Palliativ support, Risk för biverkningar
 - ▶ Ålder, Kön
 - ▶ Religion, Ideologi, Kunskap
 - ▶ Erfarenhet, Livssituation, Personlighet
 - ▶ Doktor
 - ▶ LÄKEKONST

Hur manövrera i detta?



Kunskap ger intuition.

”Förnuftet är en tjänare, intuitionen är en gåva. Vi har gjort tjänaren till mästare, och glömt gåvan.”

”Logiken kan ta dig från punkt A till punkt B. Fantasin kan ta dig vart som helst. Fantasi är viktigare än kunskap. För kunskap är begränsad till allt vi vet och kan förstå, medan fantasi omger hela världen, och allt som någonsin kommer att vetas eller förstås.”

Det viktiga är att aldrig sluta fråga. Nyfikenheter har sitt eget skäl att existera.

Vetenskapen måste sätta ramen i sjukvården.

Strategi

- ▶ Vetenskap/medicin sätter ramen
- ▶ Sjukdomskaraktäristika bedöms
- ▶ Därefter individualiserad bedömning

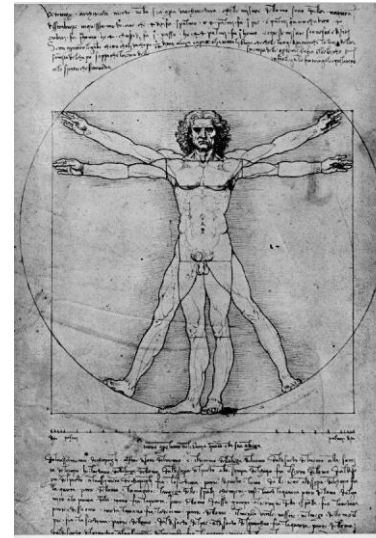
Individualiserad behandling

KONSTEN

lyssna
samtala
observera
undersöka
veta
tolka
förstå
behandla
ordinera
bota
lindra
trösta

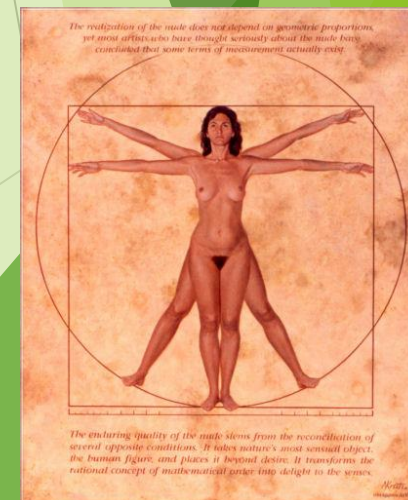
Det som är rätt för den ene
är inte rätt för den andre

Perspektiv på kroppen



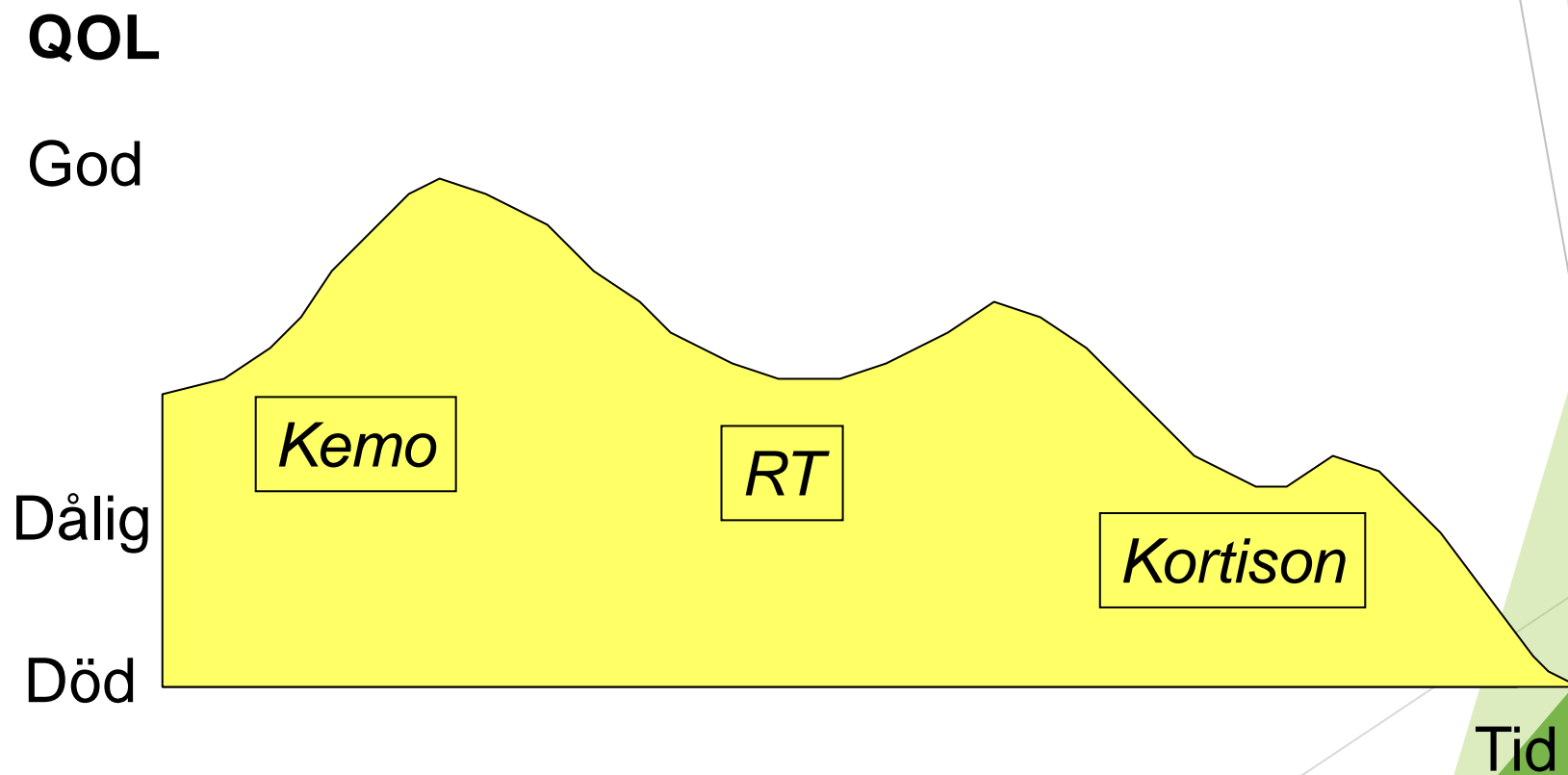
Medicinska perspektiv

Humaniora perspektiv



Målet med palliativ behandling

Maximera "AUC livskvalitet"



Palliativa onkologiska behandlingar



5FU / LV
bolus

...i begynnelsen var
5-fluorouracil...

5FU / LV
bolus

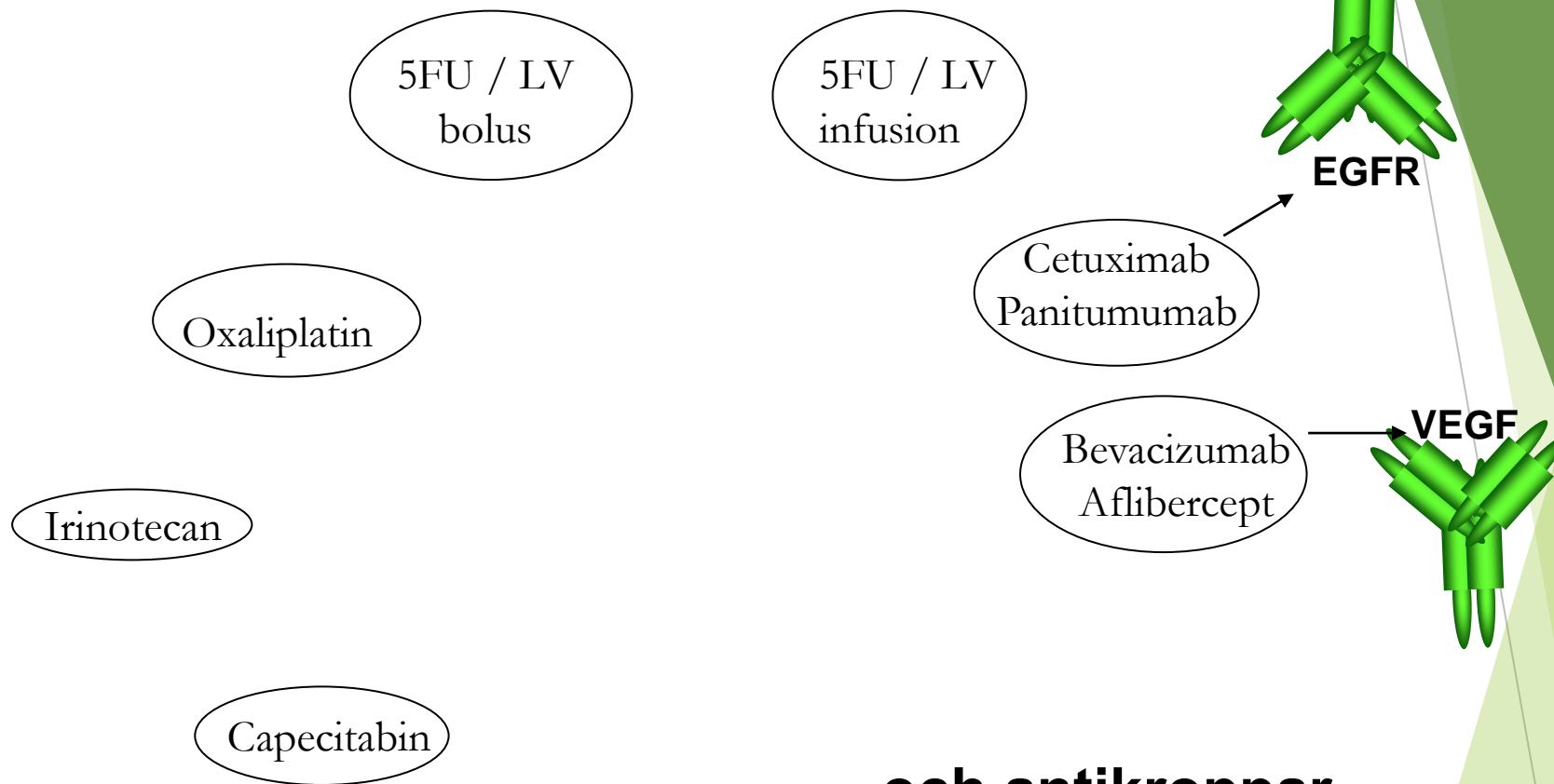
5FU / LV
infusion

Oxaliplatin

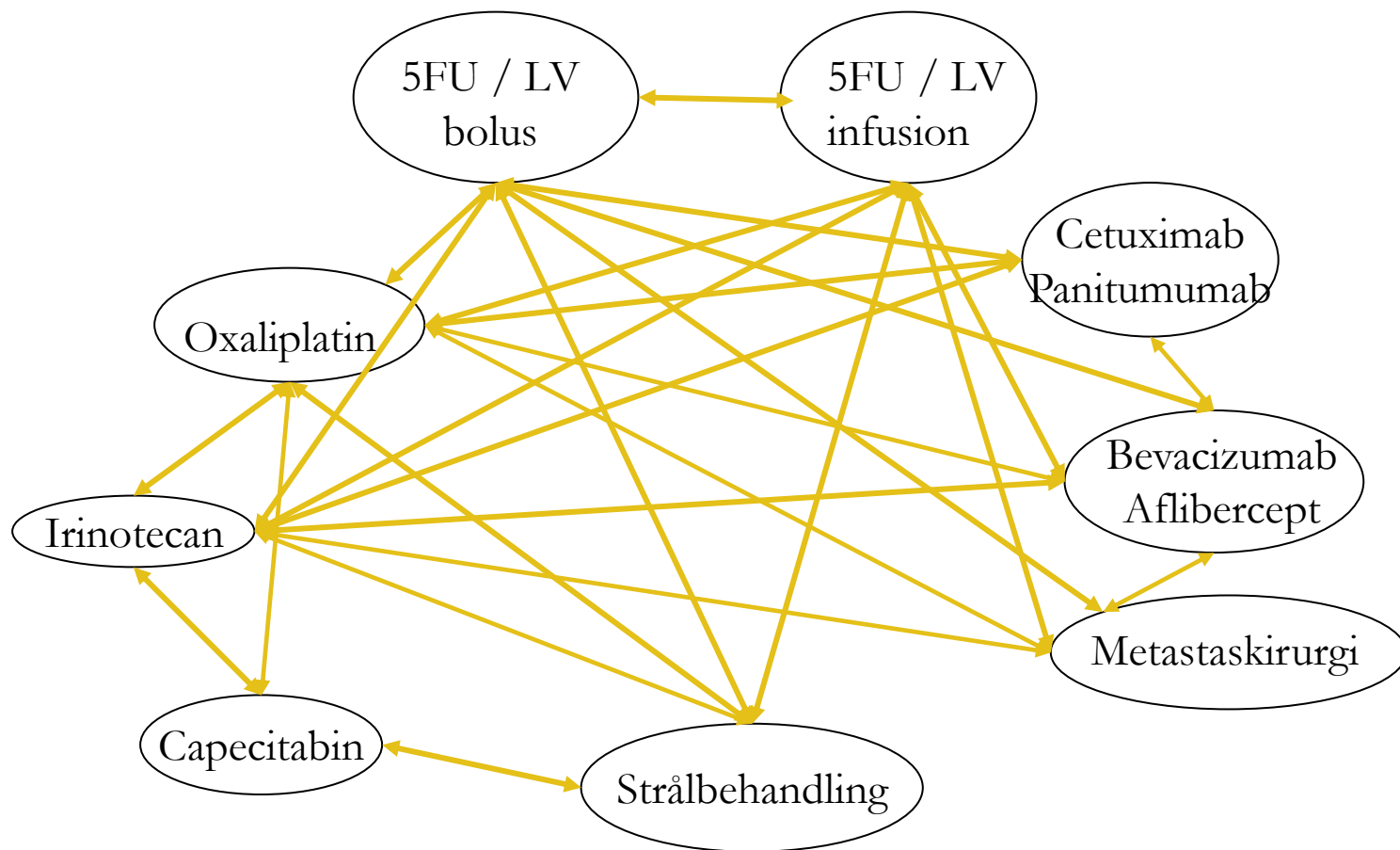
Irinotecan

Capecitabin

**... med tiden kom
fler cytostatika...**

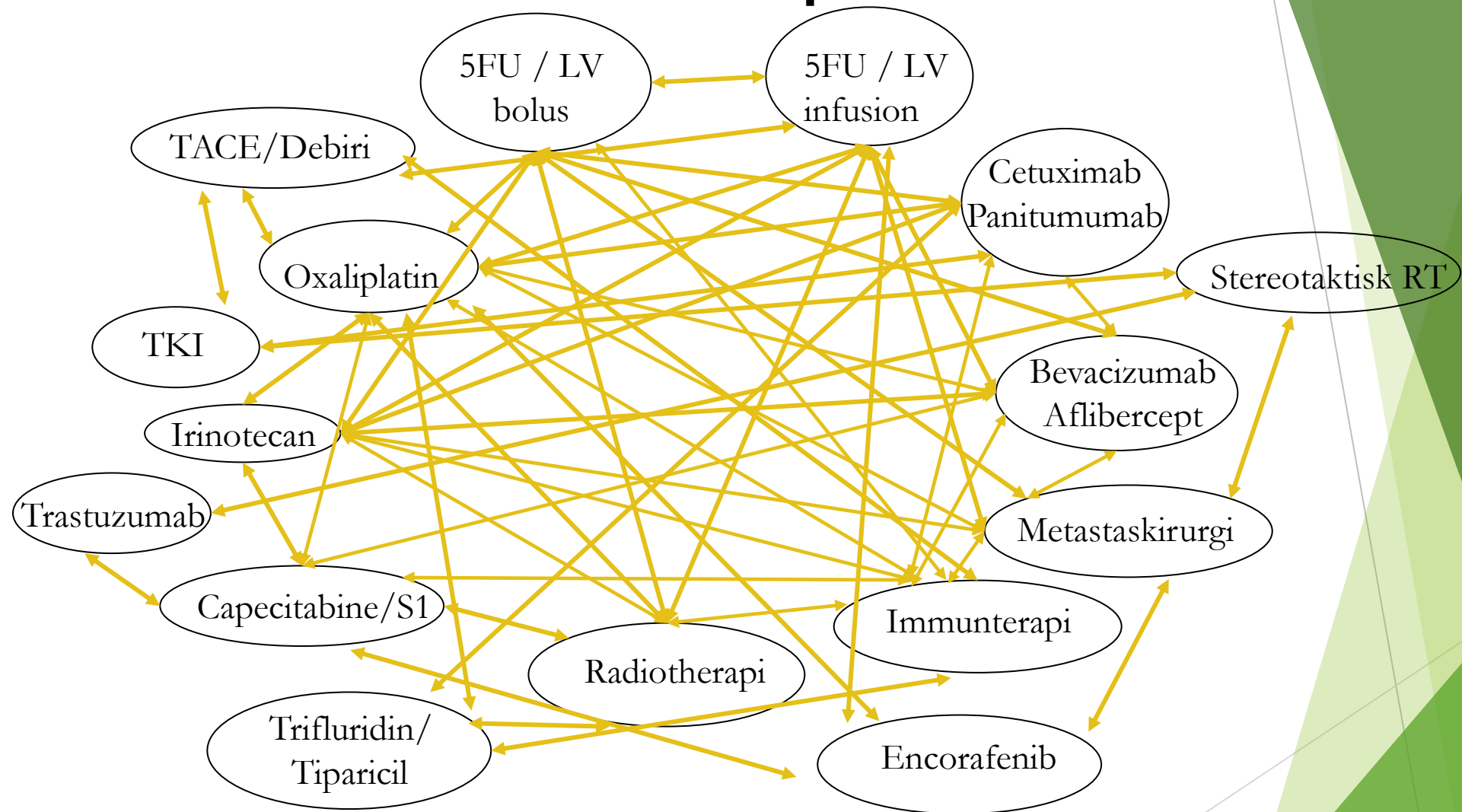


... och antikroppar...



Antal möjliga kombinationer och sekvenser nästan oändligt...

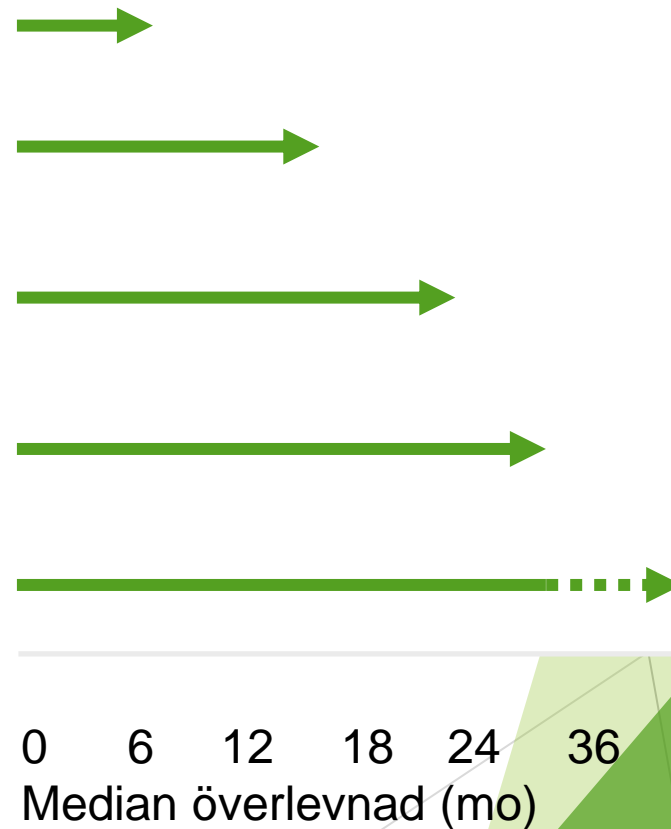
Förbättra/optimera



Antalet kombinationer och sekvenser fortsätter ökar exponentiellt...

Behandling vid colorectal cancer

- Best supportive care
- 5-FU/LV (capecitabin)
- irinotecan, oxaliplatin
FOLFOX eller FOLFIRI
- FOLFOX och FOLFIRI
- Targeted therapies anti-EGFR, anti-VEGF



Att överväga-basic

- ▶ Preparatval
 - ▶ Singel - kombination - antikroppar
 - ▶ Effekter-bieffekter
- ▶ Sekvens
 - ▶ Kontinuerlig eller intermittent beh
- ▶ Kostnader?
- ▶ Rekommendationer

Terapival-basic

- ▶ Oxaliplatinbaserad behandling likvärdig med Irinotekanbaserad.
- ▶ Bevacizumab ger signifikant förlängd OS givet i 1:a linjen, oklar effekt i 3:dje linjen, marginellt i andra linjen. Relativt marginella vinster.
- ▶ Cetuximab/panitumumab har tidigare främst varit ett sista linjes val, nu omvärderat och en första linjes behandling, förutsätter RAS/RAFwt

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

▶ AT, WHO PS

▶ I princip all evidens bygger på WHO PS=0-1

▶ Väsentligt avseende val mellan trippel/dubbel/singelkemo eller BSC

- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

▶ **Singelbehandling med 5FU/Xeloda**

- ▶ Mindre effekt
- ▶ Mindre bieffekter

▶ **Kombinationer**

- ▶ Bättre effekt
 - ▶ Respons, överlevnad
- ▶ Mer bieffekter
 - ▶ Illamående, trötthet, benmärg, neuropatier, diarré, alopeci

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

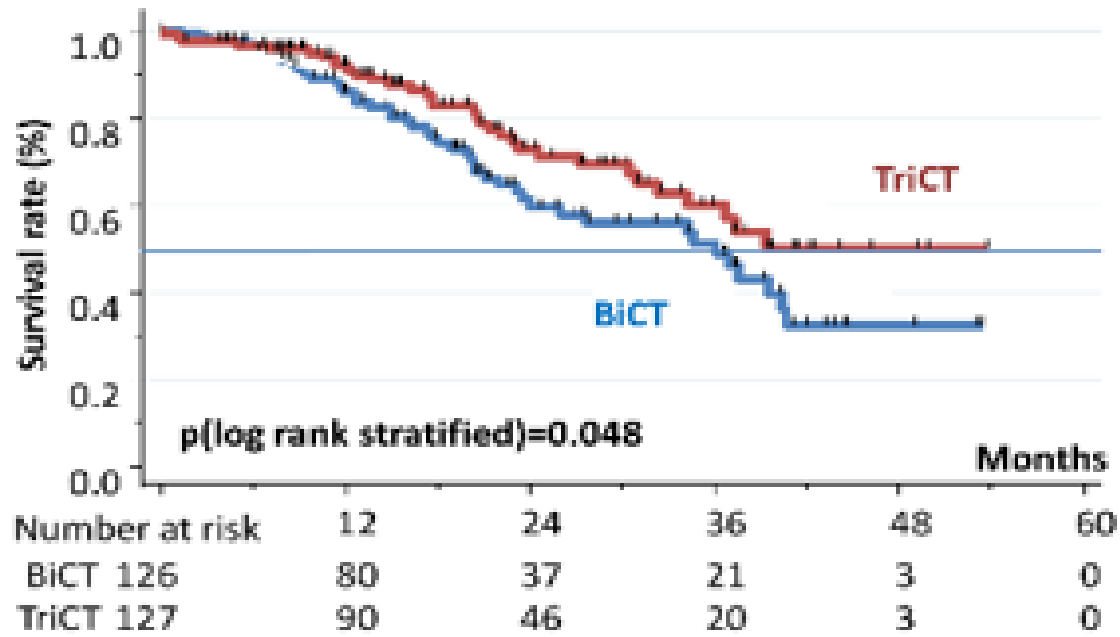
▶ AT, WHO PS

▶ Komorbiditet/Ålder

▶ Kopplat till tolerans

▶ Väsentligt avseende val mellan trippel/dubbel/singelkemo eller BSC

- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen



Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet

▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade

- ▶ Om sjukdomsrelaterade, talar för mer intensiv terapi
- ▶ Om allmänna, talar för mer försiktighet

- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade

▶ Lokalisation höger/vänster/rektum

- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

- ▶ Förbryllande med divergerande resultat mellan CALGB studie och FIRE 3- sidoskillnad!

Einstein igen

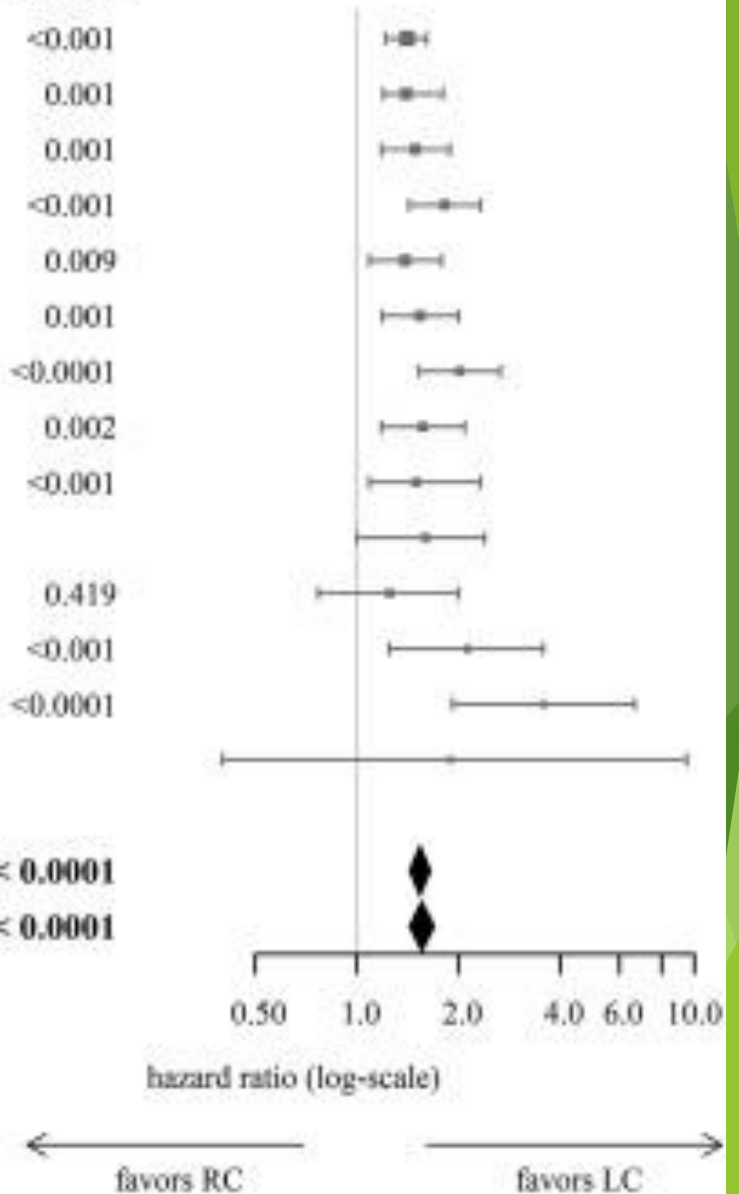
- ▶ I mitten av svårigheten ligger möjligheten.
- ▶ Att söka sanningen är värdefullare än att äga den

The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer:
A meta-analysis of first-line clinical trials

A

Study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
NO16966	1268	27	1.41	(1.22 , 1.61)	<0.001
FOCUS	1390	12.8	1.4	(1.2 , 1.8)	0.001
AGITG MAX	440	9.5	1.49	(1.18 , 1.89)	0.001
AVF2107g	559	8.9	1.82	(1.43 , 2.33)	<0.001
CALGB80405	474	8.6	1.39	(1.09 , 1.79)	0.009
FIRE-1	423	7.8	1.54	(1.19 , 2)	0.001
FIRE-3	394	6.7	2.02	(1.53 , 2.67)	<0.0001
CRYSTAL	364	6.5	1.57	(1.18 , 2.09)	0.002
FIRE-2	95	3.7	1.5	(1.09 , 2.33)	<0.001
PRIME	416	2.8	1.6	(1 , 2.4)	
MAVERICC	376	2.3	1.25	(0.77 , 2)	0.419
PROVETTA	200	1.9	2.13	(1.25 , 3.57)	<0.001
JACCRO-CC 05/06	110	1.4	3.57	(1.92 , 6.67)	<0.0001
PEAK	143	0.2	1.9	(0.4 , 9.5)	
Summary (FE)			1.54	(1.43 , 1.65)	< 0.0001
Summary (RE)			1.56	(1.43 , 1.7)	< 0.0001

Heterogeneity: $I^2 = 16.3\%$, 95% CI = (0% , 83.9%)
P-value = 0.162 (χ^2 test)

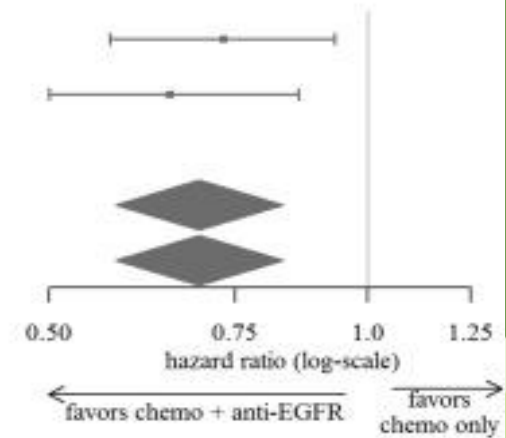


A

Left-sided colorectal cancer

study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
PRIME	328	55.1	0.73	(0.57 , 0.93)	
CRYSTAL	280	44.9	0.65	(0.5 , 0.86)	
Summary (FE)			0.69	(0.58 , 0.83)	<0.0001
Summary (RE)			0.69	(0.58 , 0.83)	<0.0001

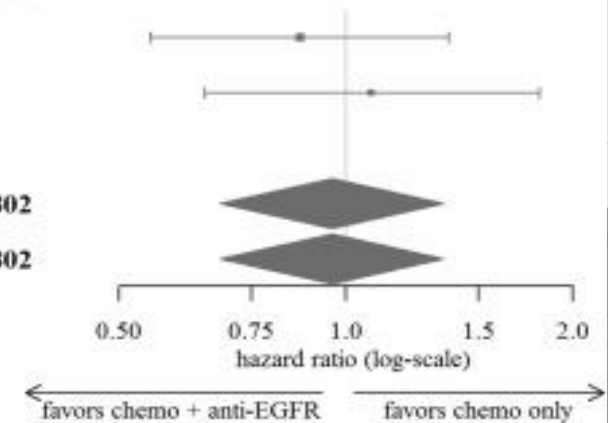
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, 95% CI = (0% , 99.7%)
P-value = 0.533 (χ^2 test)

**B**

Right-sided colorectal cancer

study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
PRIME	88	55.7	0.87	(0.55 , 1.37)	
CRYSTAL	84	44.3	1.08	(0.65 , 1.81)	
Summary (FE)			0.96	(0.68 , 1.35)	0.802
Summary (RE)			0.96	(0.68 , 1.35)	0.802

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, 95% CI = (0% , 99.7%)
P-value = 0.537 (χ^2 test)



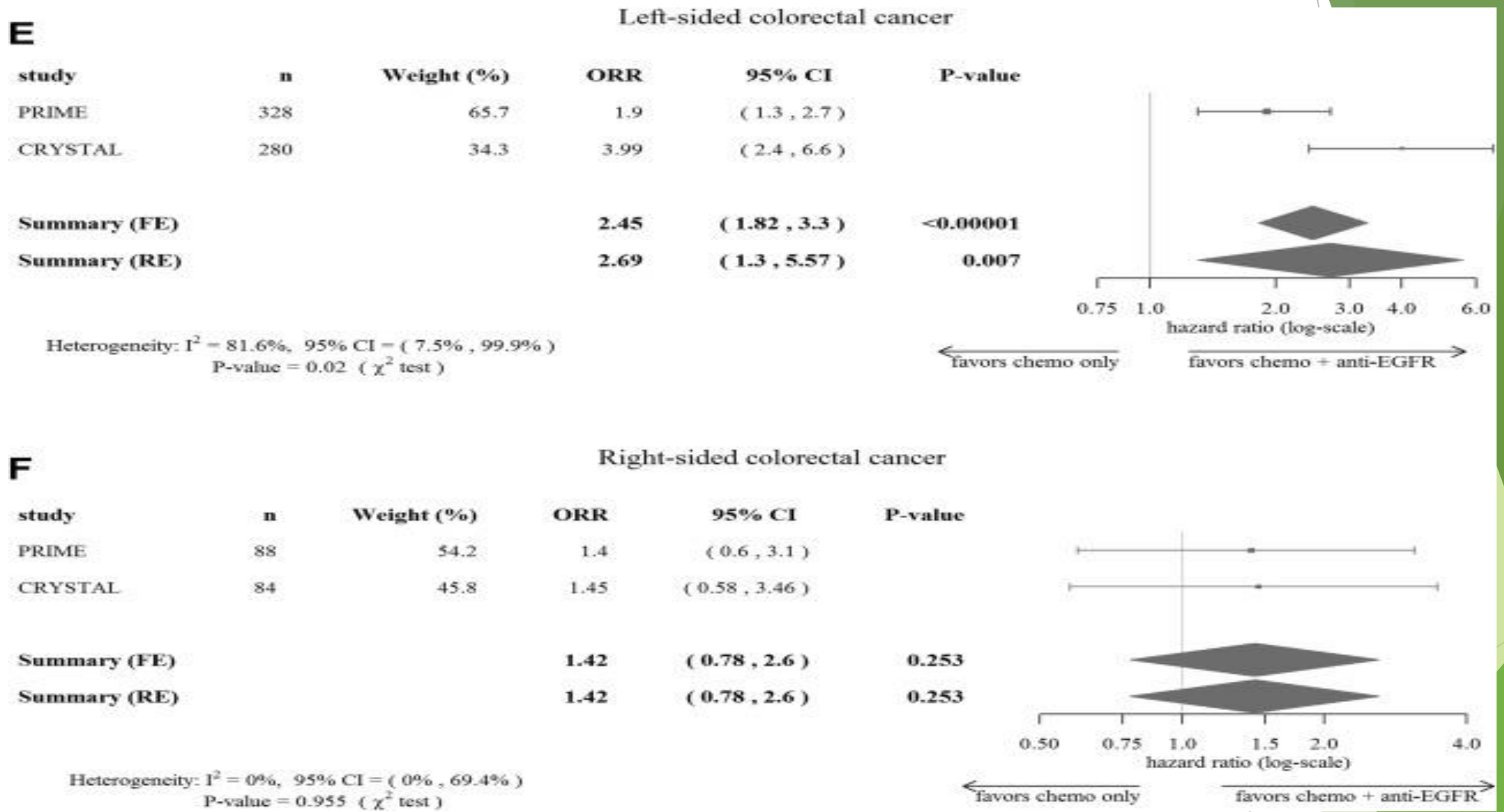


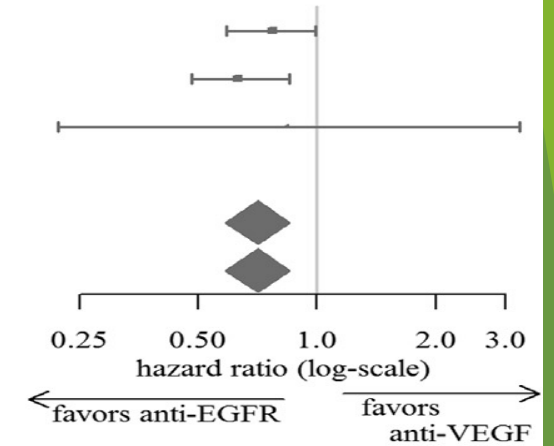
Fig. 2. Forest plots showing hazard ratio (HR) for overall survival (OS; A–B), progression-free survival (PFS; C–D) and overall response rate (ORR; EeF) comparing standard chemotherapy plus anti-EGFR antibody with chemotherapy only for the subgroups of left-sided and right-sided colorectal cancer. Caption: FE Z fixed-effects model; RE Z random-effects model.

A

study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
CALGB/SWOG 80405	325	53.8	0.77	(0.59 , 0.99)	
FIRE-3	306	44.2	0.63	(0.48 , 0.85)	
PEAK	107	2	0.84	(0.22 , 3.27)	
Summary (FE)			0.71	(0.58 , 0.85)	0.0003
Summary (RE)			0.71	(0.58 , 0.85)	0.0003

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, 95% CI = (0% , 95.1%)
P-value = 0.575 (χ^2 test)

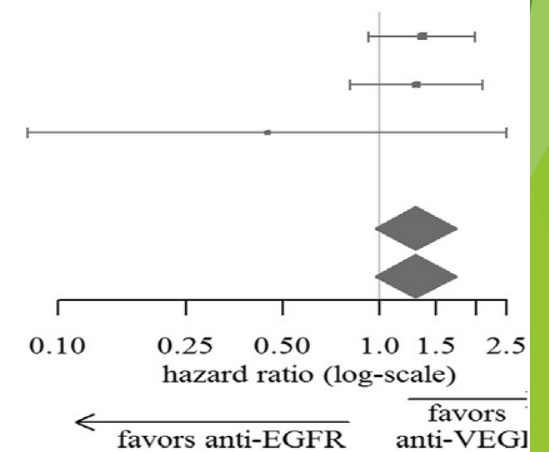
Left-sided colorectal cancer

**B**

study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
CALGB/SWOG 80405	149	59.5	1.36	(0.93 , 1.99)	
FIRE-3	88	37.6	1.31	(0.81 , 2.11)	
PEAK	36	2.9	0.45	(0.08 , 2.49)	
Summary (FE)			1.3	(0.97 , 1.74)	0.081
Summary (RE)			1.3	(0.97 , 1.74)	0.081

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, 95% CI = (0% , 99.4%)
P-value = 0.468 (χ^2 test)

Right-sided colorectal cancer

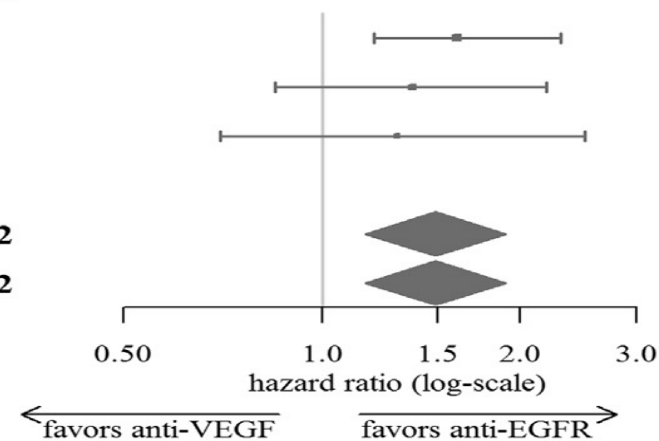


E

study	n	Weight (%)	ORR	95% CI	P-value
CALGB/SWOG 80405	325	57.7	1.6	(1.2 , 2.3)	
FIRE-3	306	27.3	1.37	(0.85 , 2.19)	
PEAK	107	15.1	1.3	(0.7 , 2.5)	
Summary (FE)			1.49	(1.16 , 1.9)	0.002
Summary (RE)			1.49	(1.16 , 1.9)	0.002

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, 95% CI = (0% , 88%)
P-value = 0.786 (χ^2 test)

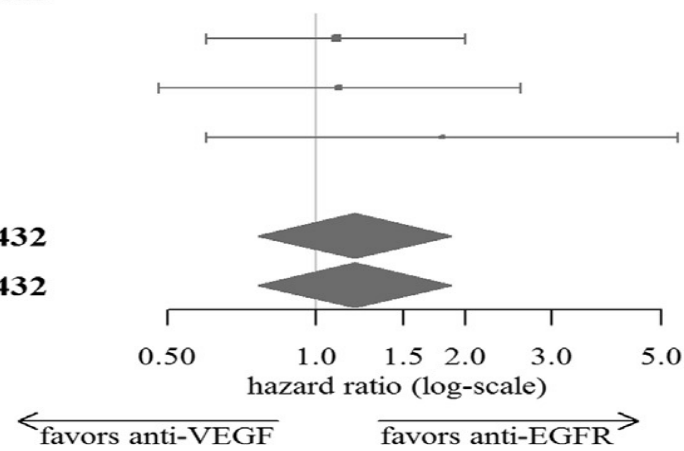
Left-sided colorectal cancer

**F**

study	n	Weight (%)	ORR	95% CI	P-value
CALGB/SWOG 80405	149	55.2	1.1	(0.6 , 2)	
FIRE-3	88	28.2	1.11	(0.48 , 2.59)	
PEAK	36	16.6	1.8	(0.6 , 5.4)	
Summary (FE)			1.2	(0.77 , 1.87)	0.432
Summary (RE)			1.2	(0.77 , 1.87)	0.432

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, 95% CI = (0% , 94.2%)
P-value = 0.728 (χ^2 test)

Right-sided colorectal cancer



Median OS by Sidedness: 80405 and FIRE-3*

		Right 1° Median OS (mos)	Left 1° Median OS (mos)	P (adjusted)
		N = 293	N = 732	
KRAS wt N=1025	Cet	16.7	36.0	P < 0.0001
	Bev	24.2	31.4	P = 0.01
FIRE-3				
		N = 88	N = 306	
All RAS wt N=394	Cet	18.3	38.3	P < 0.00001
	Bev	23.0	28.0	P = 0.038

* Sebastian Stintzing, MD, personal communication
Heinemann, et al, ASCO, 2014

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade

▶ Lokalisation höger/vänster/rektum

- ▶ Antikroppstillägg utifrån RAS/RAF och intention
- ▶ Embryologi, anatomi, endokrinologi, biologi, spridningsmönster
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum

▶ RAS/RAF status

- ▶ Trippelwt krävs för EGFRi, se lokalisation ovan
- ▶ BRAF-andra linjen

- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Patientselektion

Prediktiva markörer

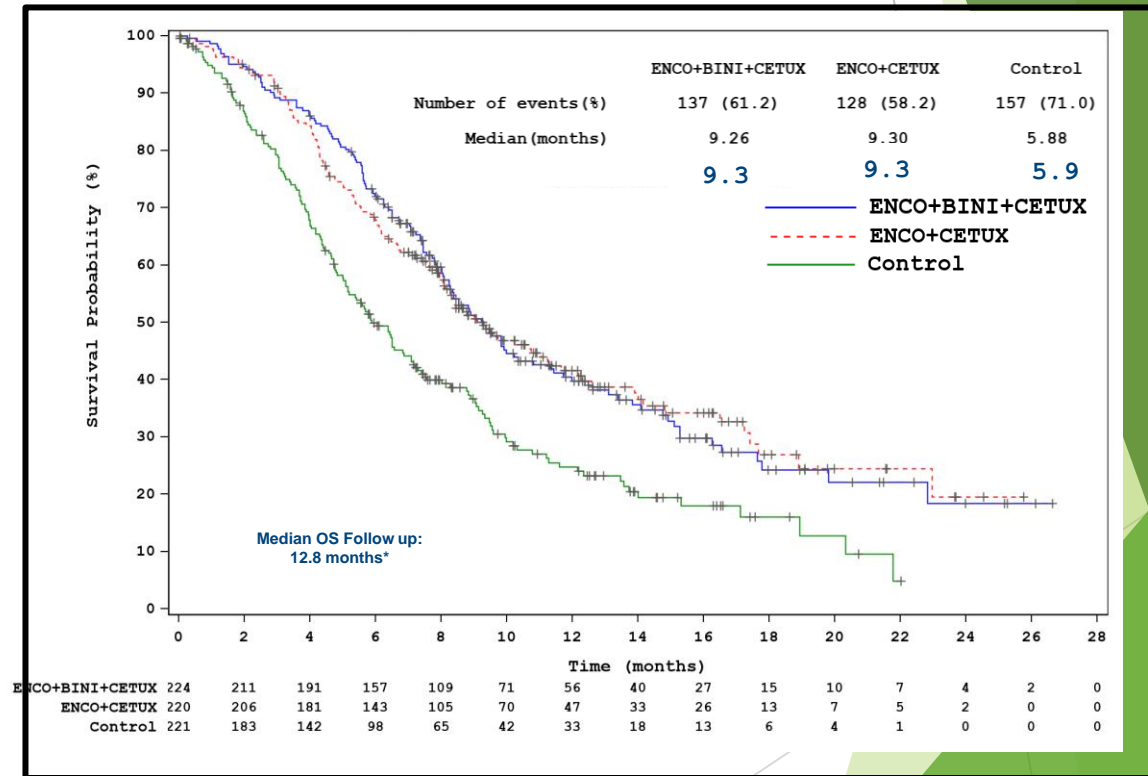
- ▶ EGFR-hämmare:
 - ▶ KRASmut: 40% pat bortfaller (0 effekt av beh)
 - ▶ Utvidgad RAS-testning: ytterligare 10% pat bortfaller
 - ▶ BRAFmut: 10-20%
- ▶ VEGFR-hämmare
 - ▶ Inga etablerade finns
 - ▶ Hypertoni?
 - ▶ Polymorfier?
 - ▶ Kliniska parametrar?

BEACON CRC: Updated Analysis ASCO GI 2020

In this updated analysis of BEACON CRC (which includes ORR for all randomized patients (additional 364 patients) and 6 months additional follow-up):

The triplet and doublet demonstrated improved OS and ORR in patients with BRAF V600E-mutant mCRC when compared with current standard of care chemotherapy

Overall Survival



BEACON CRC: Updated Analysis ASCO GI 2020

Objective Response Rate

Confirmed Response by blinded central review	Triplet N=224	Doublet N=220	Control N=221
Objective Response Rate	27%	20%	2%
95% (CI)	(21%, 33%)	(15%, 25%)	(<1%, 5%)
p-value vs. Control	<0.0001	<0.0001	

The full updated BEACON results with subgroup analysis will be submitted to a future congress

Data cut off: August 15, 2019

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status

▶ MMR/MSI status

- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Colorectal Cancer: Two Different Diseases

CIN+ (85%) Chromosomal Instability	MSI-H (15%) Genetic (Microsatellite) Instability
Aneuploidy, loss of heterozygosity/loss of genetic material	Diploidy, no loss of heterozygosity
Proficient Mismatch Repair system Microsatellite stable (MSS)	Deficient Mismatch repair system Microsatellite instability (MSI)
Sporadic or Familial Adenomatous Polyposis (FAP)	Sporadic or Lynch syndrome
95% of metastatic colorectal cancer	5% of metastatic colorectal cancer Prognosis and chemosensitivity of MSI seems worse vs MSS ¹⁻³
More prevalent in distal location	More prevalent in proximal location
Frequent mutation of KRAS	Frequent mutation of BRAF ^{V600E}
Tumor mutation burden low	Tumor mutation burden high Increased immune infiltration, higher tumour neo-antigens
No clear efficacy of immune check point inhibitor ⁴	Efficacy of immune check point inhibitor in phase I and II ⁴⁻⁷

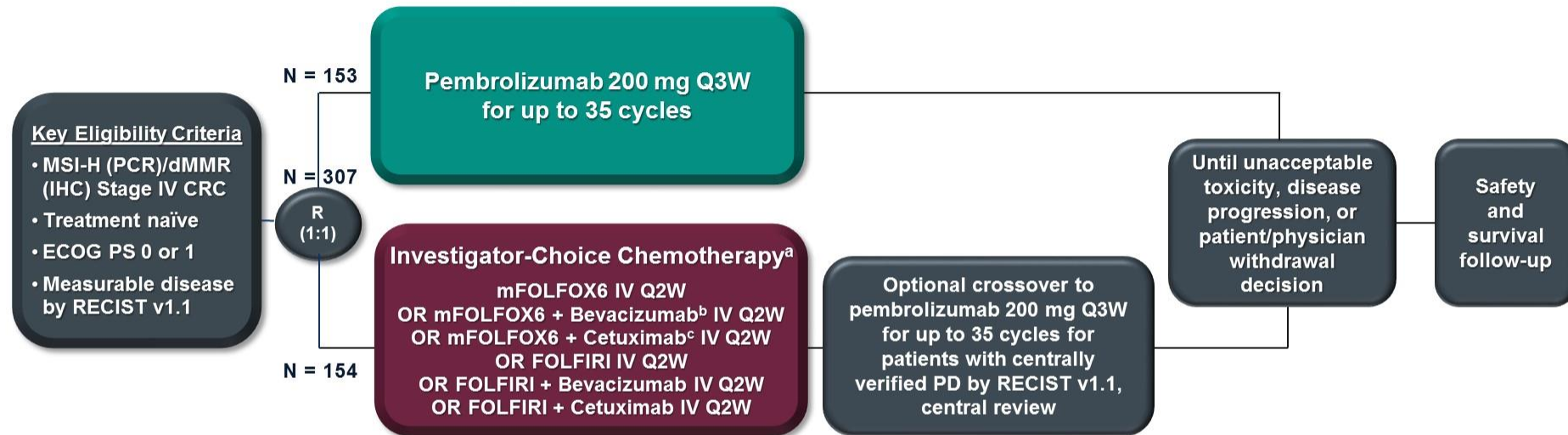
1. Venderbosch S et al. *Clin Canc Res* 2014;20:5322-30; 2. Innocenti F et al. *J Clin Oncol* 2019;37:1217-1227; 3. Tougeron D et al., *Int J Cancer* 2020;Epub; 4. Le DT et al. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20; 5. Le D et al. *J Clin Oncol* 2020;38:11-19; 6. Overman M et al. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-91; 7. Overman M et al. *J Clin Oncol* 2018;36:773-79.

PRESENTED AT: **2020 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO20
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

KEYNOTE-177 Study Design (NCT02563002)



- **Dual-Primary endpoints:** PFS per RECIST v1.1 per blinded independent central review (BICR) and OS
- **Secondary endpoints:** ORR per RECIST v1.1 by BICR, safety
- **Tumor response assessed at week 9 and Q9W thereafter per RECIST v1.1 by BICR**

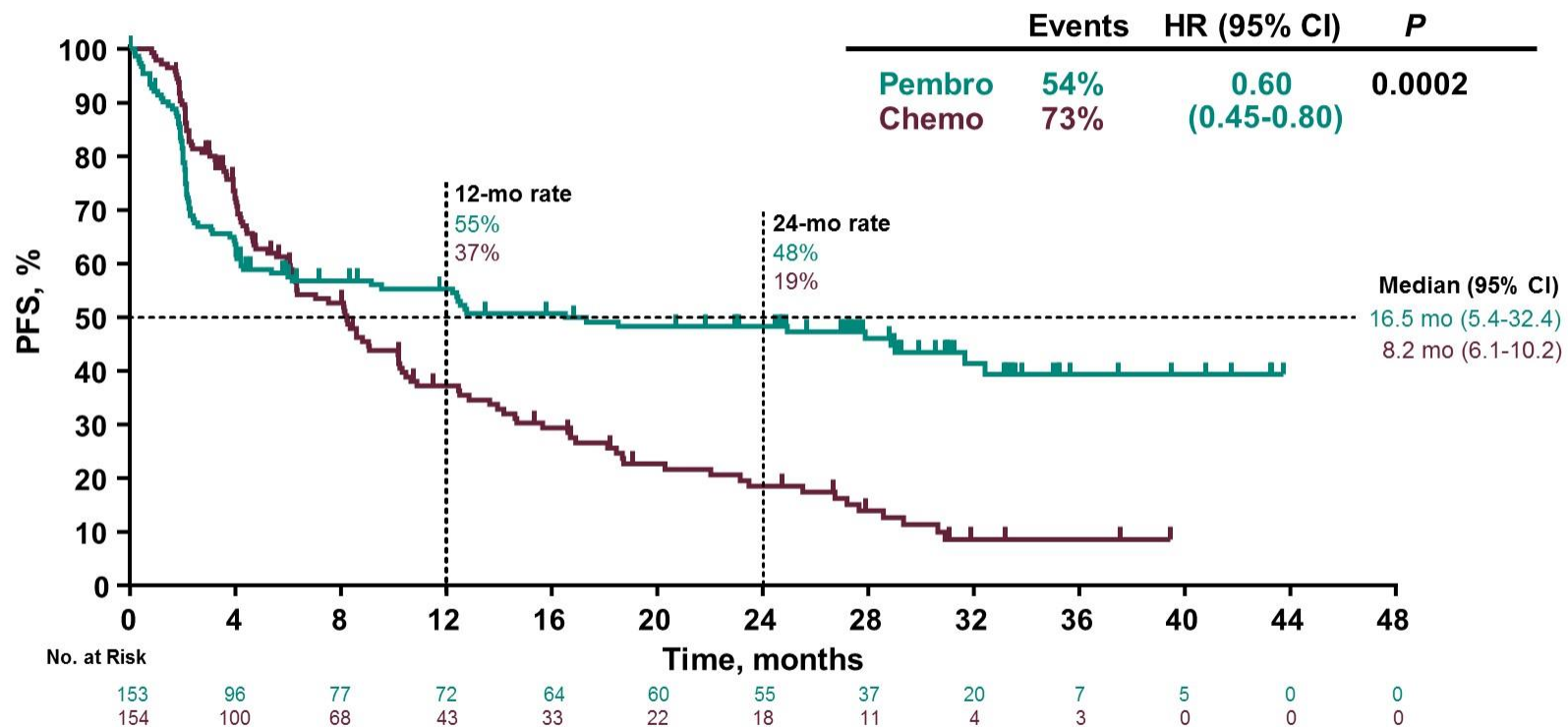
^aChosen before randomization; ^bBevacizumab 5 mg/kg IV; ^cCetuximab 400 mg/m² over 2 hours then 250 mg/mg² IV over 1 hour weekly.
 IHC: immunohistochemistry with hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2; PCR: polymerase chain reaction; PFS, progression-free survival; OS: overall survival; ORR: overall response rate; Q9W: every 9 weeks.

PRESENTED AT: **2020 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO20
 Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

Progression-Free Survival



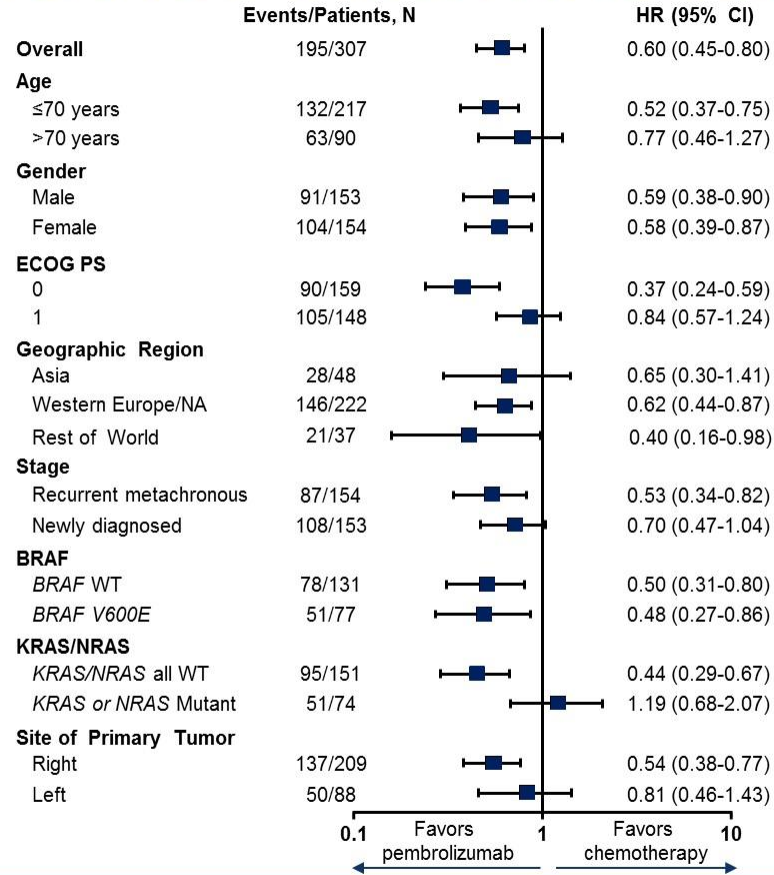
Median study follow-up: 32.4 months (range, 24.0 – 48.3); PFS (time from randomization to first documented disease progression or death) assessed per RECIST v1.1 by BICR. Superiority of pembrolizumab vs chemotherapy for PFS was demonstrated at the pre-specified one-sided $\alpha = 0.0117$; Data cut-off: 19Feb2020.

PRESENTED AT: **2020 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO20
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: **Thierry Andre, MD**

Progression-Free Survival in Key Subgroups



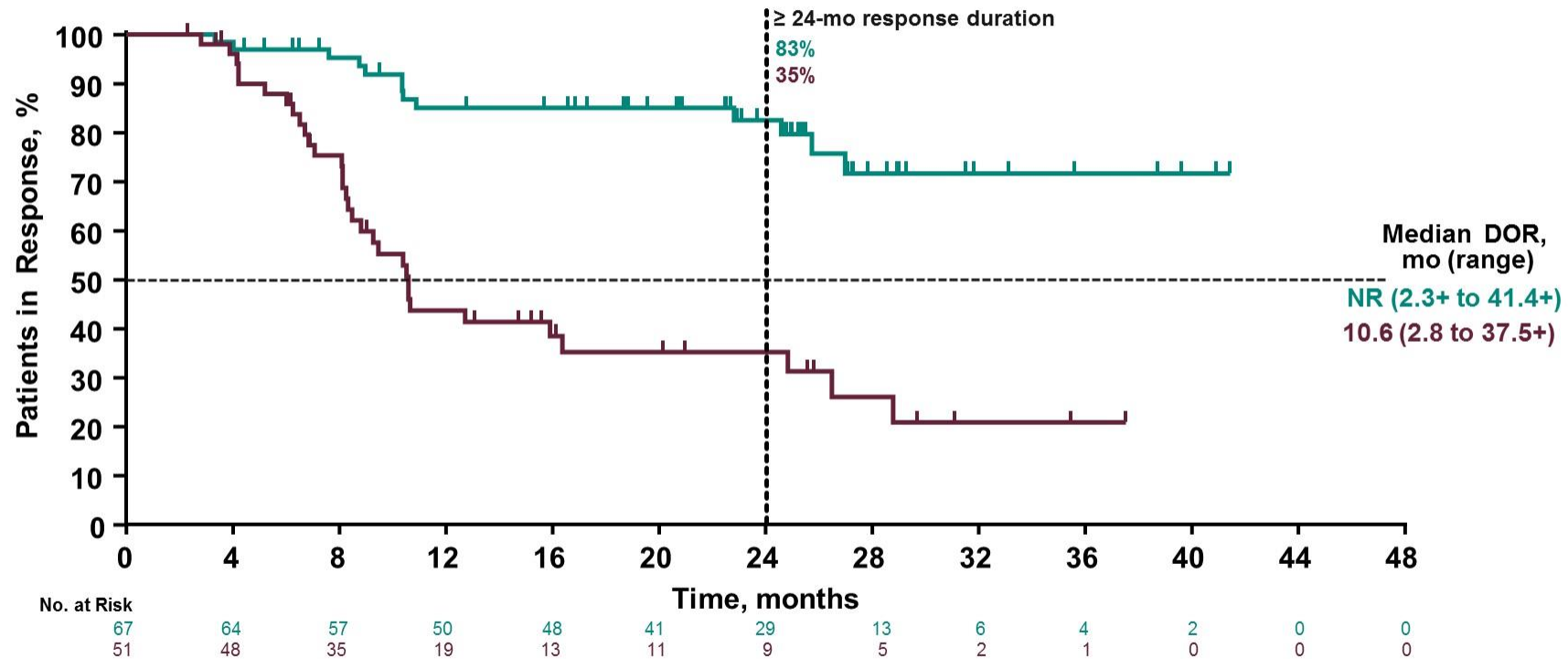
NA, North America; Data cut-off: 19Feb2020.

PRESENTED AT: **2020 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO20
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: **Thierry Andre, MD**

Duration of Response



Duration of Response assessed per RECIST v1.1 by BICR; Data cut-off: 19Feb2020.

PRESENTED AT: **2020 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO20
 Slides are the property of the author;
 permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

Summary and Conclusions

- Pembrolizumab provided a clinically meaningful and statistically significant improvement in PFS versus chemotherapy in patients with MSI-H mCRC
 - Median PFS: 16.5 vs 8.2 months
 - HR 0.60, 95% CI 0.45-0.80; $P = 0.0002$
 - 24-month PFS rates: 48.3% vs 18.6%
- Responses were more durable with pembrolizumab versus chemotherapy
 - Overall response rate: 43.8% vs 33.1% ($P = 0.0275$)
 - Median duration of response: not reached vs 10.6 months
- Improved safety profile with pembrolizumab versus chemotherapy
 - Lower incidence of grade ≥ 3 treatment-related events (22% vs 66%)
- Pembrolizumab should be new standard-of-care as first-line therapy in patients with MSI-H mCRC

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status

▶ MMR/MSI status

- ▶ Annan sjukdom
- ▶ Immunterapi
- ▶ Glöm inte genetiken

- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status

▶ Sjukdomsvolym

- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen



- ▶ Lite tumörlast
- ▶ Äldre pat
- ▶ Nedsatt AT
- ▶ **Expektans eller singelbehandling** kan vara en bra 1a linjes behandling



- ▶ Stor tumörlast
- ▶ Symtomgivande sjukdom
- ▶ Yngre pat
- ▶ Gott AT
- ▶ **Kombinationskemo**

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status

▶ Sjukdomsvolym

▶ Aggresivitetsmarkör

▶ Responsönskan versus PFS/OS

- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym

▶ Spridningsmönster

- ▶ Multiplicitet
- ▶ Multiorgan
- ▶ Olika aggressivitet
- ▶ Palliativ metastaskirurgi?

- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster

▶ Synkron/metakron

▶ Olika biologi

▶ Olika dynamik

- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron

▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik

- ▶ Respons?
- ▶ Behandlingsfritt intervall?
- ▶ Sekvele?
- ▶ ”Patienten är sin egen kontroll”

- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

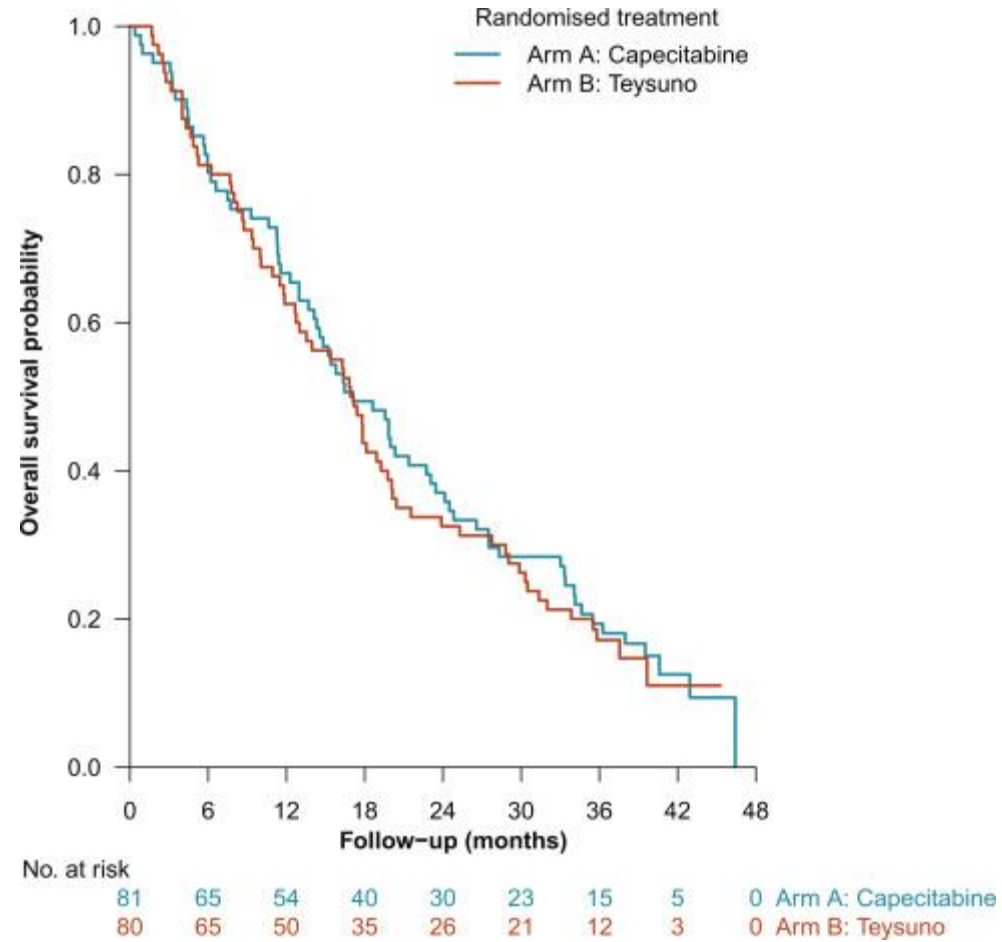
Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik

▶ Hjärtsjukdom

- ▶ 5-FU backbone
- ▶ -problem ffa spasmagina
- ▶ Patientens tankar kring situationen

Reflektion



Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

”Cancer is a living thing”
Unika egenskaper i en unik miljö

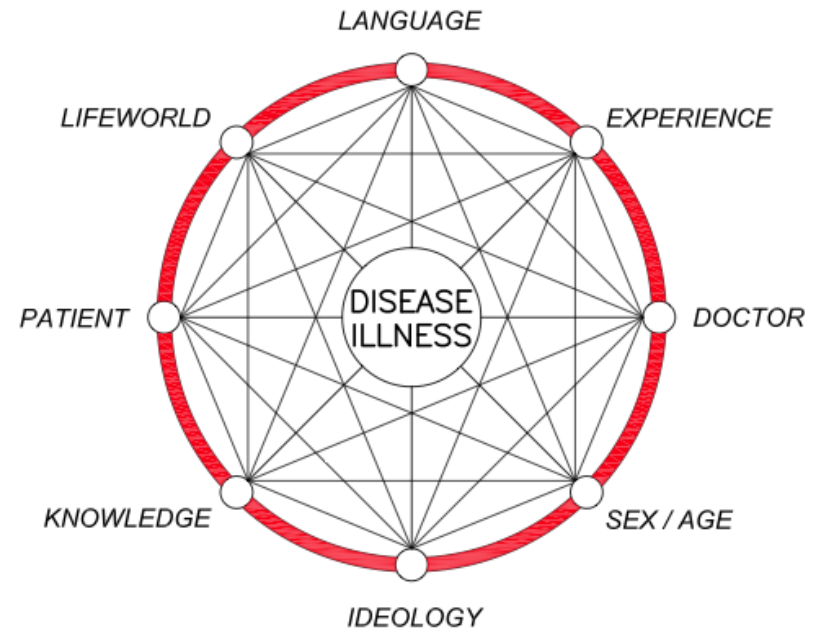
Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation höger/vänster/rektum
- ▶ RAS/RAF status
- ▶ MMR/MSI status
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom

▶ **Patientens omständigheter och egna tankar kring situationer**

INTERPRETING THE SICK BODY

THE PRIME FACTORS



► ”För att hjälpa en annan människa måste jag först förstå var den människan befinner sig” -(Kierkegaard)

Det är ingen vidare mening med att uppleva intressanta saker som översvämningar, om man inte får vara två om dem. Det är bra mycket trevligare att vara två....-(Nalle Puh)

Palliation

Läkarvetenskap och läkekonst

Disease

Illness

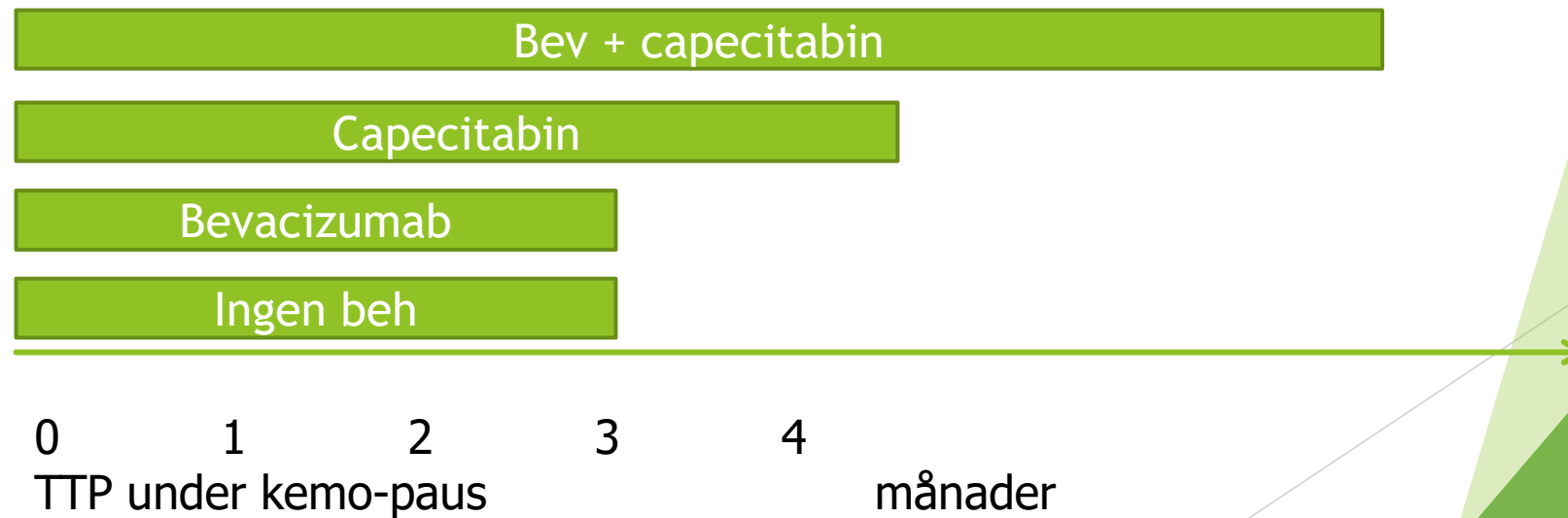
det vetenskapliga - det vardagliga



Terapeutiska val vid utvärderingar

- ▶ Vid minst stabil sjukdom
 - ▶ Fortsätta med kombo
 - ▶ Ytterligare enstaka och sedan paus
 - ▶ Längre intervall
 - ▶ Underhållsbehandling
 - ▶ Paus
- ▶ Vid progress
 - ▶ Byta till ny regim
 - ▶ Avsluta

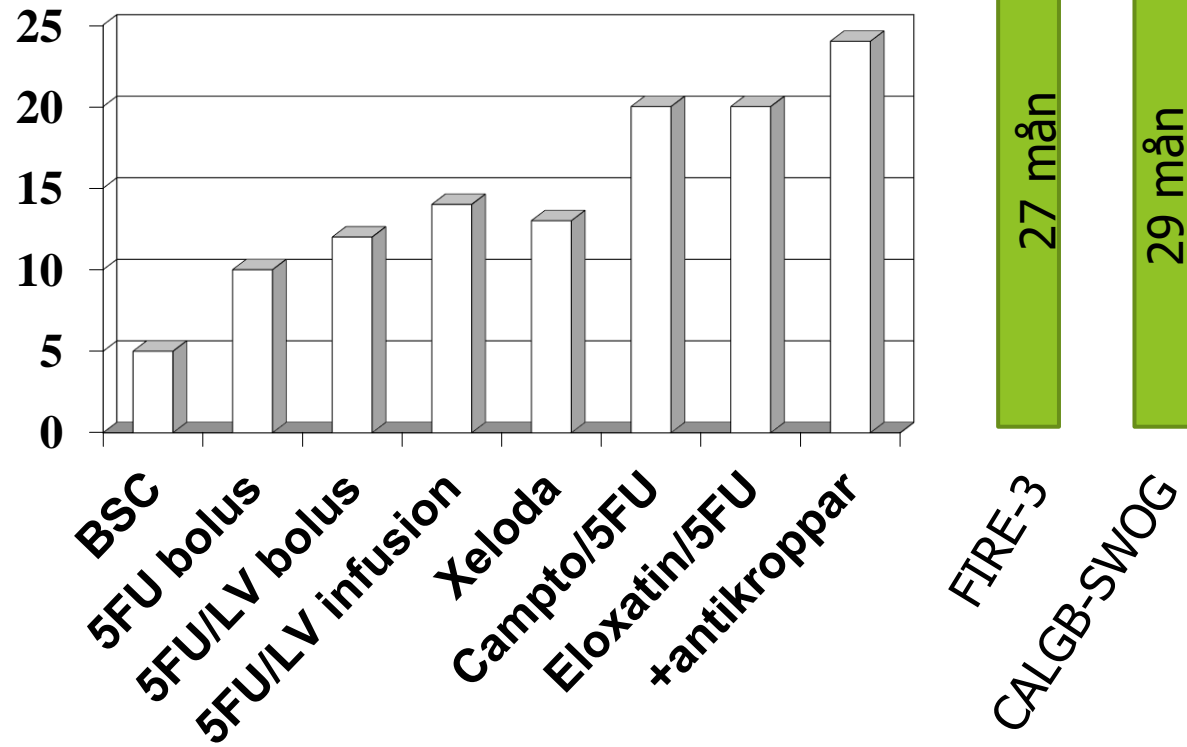
Effekt av underhållsbehandling



Gör vi framsteg?

- ▶ Två av de senaste stora fas III-studierna visar mOS på 27-30 mån
- ▶ Patientselektion? *Inte troligt eller...*

Medianöverlevnad (mån)



Hoppet!

- ▶ Rätt i rätt skeden
- ▶ Finns alltid och ska alltid finnas, men grunda sig på korrekt bakgrund/realitet
 - ▶ Förhoppning i tidiga skeden---bot
 - ▶ Förhoppning under palliativ kemo---må bra och leva längre
 - ▶ Förhoppning i senare skeden---må bra

**TACK FÖR ER
UPPMÄRKSAMHET**

The slide features a white background with a decorative graphic on the right side. This graphic consists of several overlapping, semi-transparent green shapes in various shades, ranging from light lime green to dark forest green. These shapes are primarily triangular and polygonal, creating a dynamic, layered effect. The text is centered on the left side of the slide.

Riktlinjer för palliativ kemoterapi

Genomgång på svarta tavlan, 1a linjen

▶ Vägdelare

- ▶ WHO PS 0-1 vs 2 vs 3-4
- ▶ dMMR/MSI vs pMMR/MSS
- ▶ Höger vs Vänster/Rektum
- ▶ Symtom vs Asymtomatiskt eller Responsönskan vs PFS önskan. OS vinst?
- ▶ Aggressiv dynamik vs Stillsam dynamik
- ▶ RAS/RAF wt vs RAS/RAF mut
- ▶ Metakron vs Synkron
- ▶ Trots allt lite konverteringsmöjlighet vs uteslutet
- ▶ Annat?

Svarta tavlan: Vid respons

- ▶ Vägval

- ▶ Fortsätta, hur lång induktion?
- ▶ Underhållsbehandling?
- ▶ Paus

Svarta tavlan: Vid svikt på underhåll

- ▶ Vägval
 - ▶ Återuppta samma första linje?
 - ▶ Byta till 2a linjen?
 - ▶ Avsluta?

Svarta tavlan: Andra linjen

▶ Vägdelare

- ▶ Lång tid på första linjen med lite sjukdomsvolym vs Direkt progress och mycket sjukdomsvolym
- ▶ BRAF mut?
- ▶ Byte till irinotekan om oxaliplatin i första eller omvänt
- ▶ Om EGFRi i första, byte till VEGFRi?
- ▶ Om bevacizumab i första, ska man ha kvar det i andra?

Svarta tavlan: Tredje/senare linjer

- ▶ Vägdelare
 - ▶ Dynamik/volymer/tid under andra linjen
 - ▶ RAS/RAF status beroende på tidigare behandlingar
 - ▶ Trifluridin/tipiracil?
 - ▶ Regorafenib?
 - ▶ Rechallenge?
 - ▶ Studie?
 - ▶ Ofta avsluta

När är det rimligt att erbjuda behandling i sena linjer?

- ▶ Sätt att angripa:
- ▶
- ▶ Prioritering, selektion nytta (SD/PR)/”game changer”/klinisk nytta...
- ▶ Monitorering vikt/PS/alb etc
- ▶ Kanalisering dr/kssk

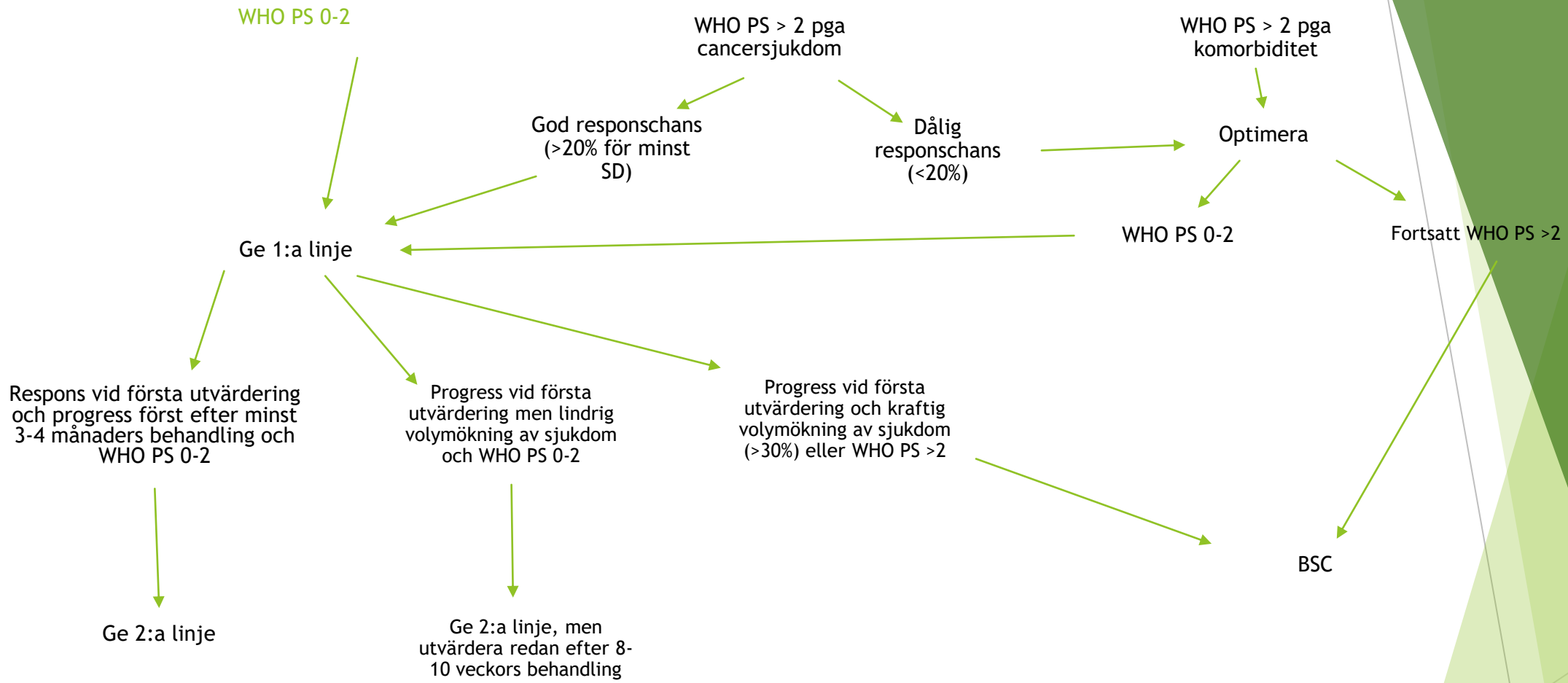
Lite kriterier

- ▶ >3 mån PFS vinst?
- ▶ >20% har meningsfull symptomkontroll (PS minst 2), minst SD?
- ▶ >10% långtidsöverlevare?
- ▶ Av betydelse vilka risker som en patient exponeras för

När/hur bryta

Fånga upp försämring

- ▶ Tätare utvärderingar när patienter är ”på gränsen”
 - ▶ Om PS 0-1, enbart kssk återkoppling med möjlighet till läkarbedömning vb
 - ▶ Om PS 2, läkarbesök efter 3-4 veckor efter start av behandlingslinje
 - ▶ Om PS 3, ej tillåtet att ge behandling utan aktiv läkarbedömning inför varje kur
 - ▶ Extra markörkontroller vid PS 2
- ▶ Tillgång till läkarbedömning, konsult tillgänglig för varje ”grupp”
- ▶ Ofta inläggning, mer aktiv med brytsamtal vid slutenvårdstillfälle.
- ▶ Tydligt PAL-skap
- ▶ Sammottagning med ASiH?



- För senare behandlingslinjer gäller samma principer, generella kriterier för att starta sådan är
1. WHO PS 0-2
 2. Sannolikhet till respons (definierat som minst SD) minst 20 % och > 2 mån OS vinst
 3. Om en respons kan innebära stor överlevnadsvinst på individnivå kan man överväga trots ovanstående

Patienter som har ett WHO PS som försämrats och blir >2 under pågående behandling ska sättas upp till doktor för ny bedömning inom 2 veckor, i första hand PAL, annars specialist på berörd sektion

Nära förestående/ pågående utmaningar

- ▶ Cytostatika beads
- ▶ Yttrium-märkta seeds
- ▶ Transplanatation
- ▶ Ger nya verktyg anledning att vara mer offensiva? Är t.ex. "falska" kompletta remissioner nu i högre grad äkta?
- ▶ Optimera användandet av våra instrument
- ▶ Plats för de nya preparat, regorafenib, aflibercept, ramucirumab, PD-1 hämmare, trastuzumab?