

När avbryta onkologisk behandling? När fortsätta?

Docent, Överläkare
Jakob Eberhard
Onkologiska kliniken
Lund/Malmö



Varför sno tid på denna kurs?

- ▶ Reflektion
- ▶ Risk/nytta i "alla lägen"
- ▶ Genomsyrar all onkologisk verksamhet
- ▶ Missas ofta i individualiserad terapi
- ▶ Kanske få in ytterligare ett perspektiv

Palliation

- ▶ Annan intensitet
- ▶ Accepterar färre biverkningar
- ▶ Fokuserar på livskvalitet i första hand
- ▶ PFS och OS oftast viktigare än RR

- ▶ Egentligen 2 övergripande mål
 - ▶ Bibehållen livskvalitet-ej förhandlingsbart
 - ▶ Vinna tid-
 - ▶ Sannolikhet?
 - ▶ Hur mycket?
 - ▶ Svans?

Något helt annat

-En härdsälta av nästan allt i livet

Symtom

Något helt annat

Prognos

► -En härdsälta av nästan allt i livet

Kunskap

Förutfattade meningar

Vetenskap

Etnicitet

Social situation

Erfarenhet

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. Nyfikenhet har sitt eget skäl att existera.

Vetenskapen måste sätta ramen i sjukvården.

Strategi

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

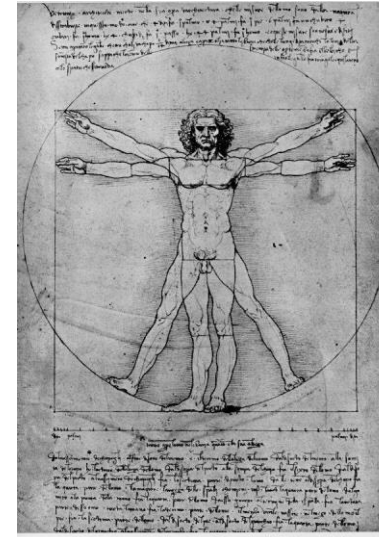
Individualiserad behandling

KONSTEN

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

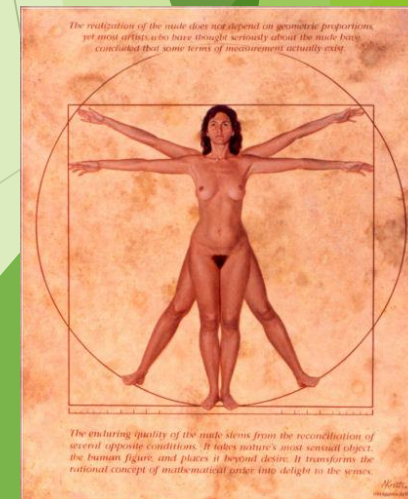
Det som är rätt för den ene
är inte rätt för den andre

Perspektiv på kroppen



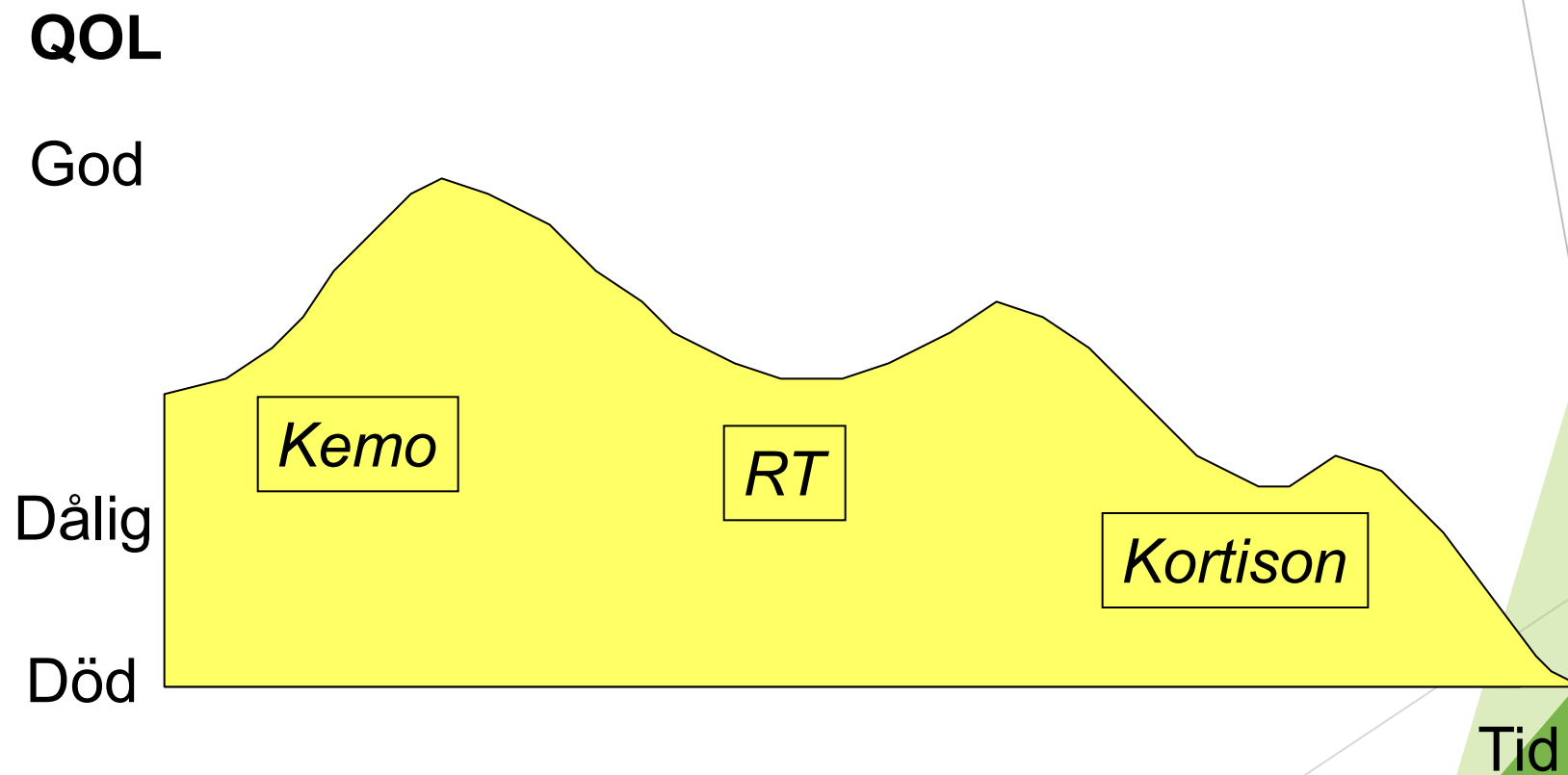
Medicinska perspektiv

Humaniora perspektiv

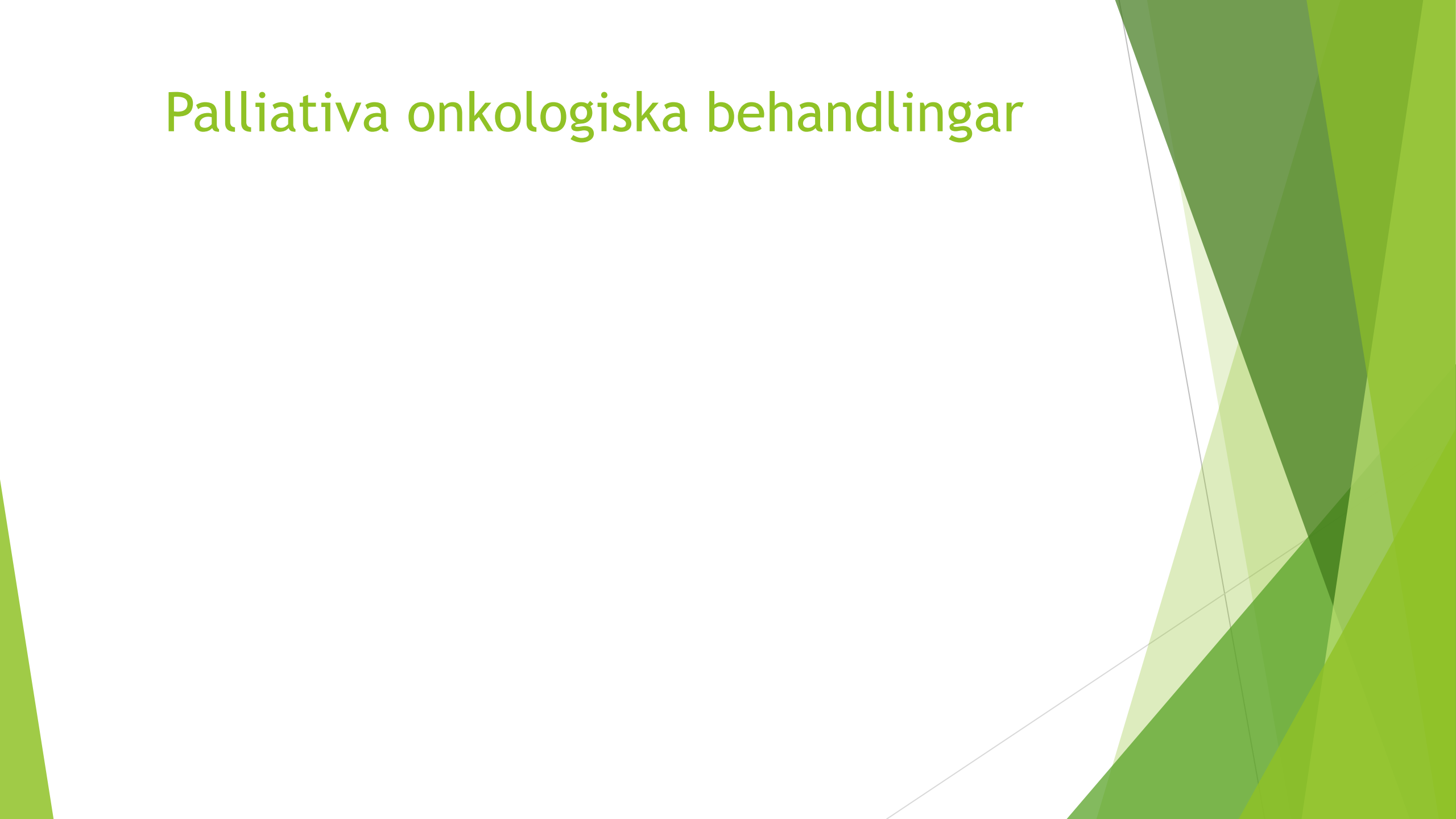


Målet med palliativ behandling

Maximera "AUC livskvalitet"



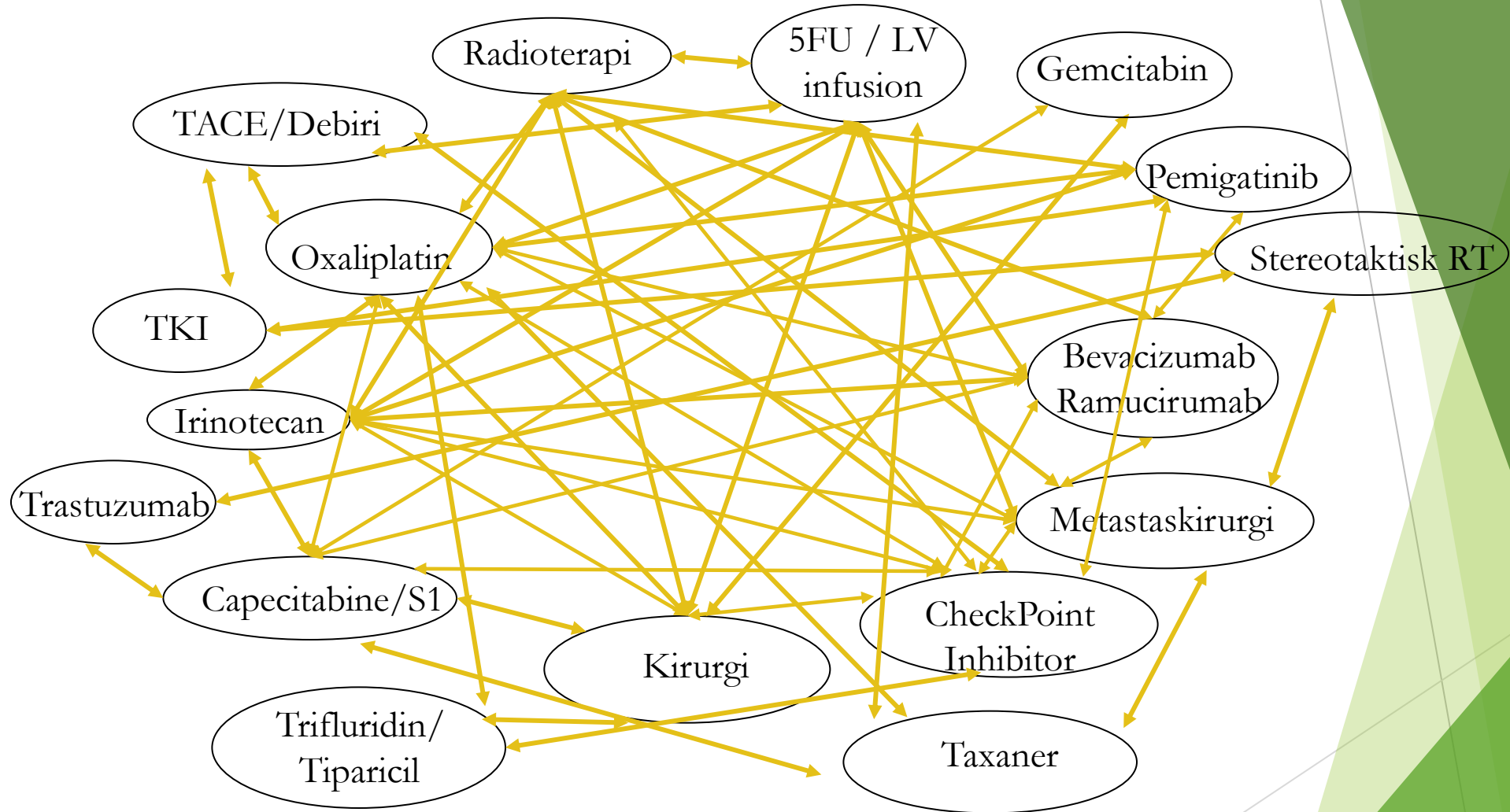
Palliativa onkologiska behandlingar



Radioterapi

**...i begynnelsen var
Strålbehandling...**

Förbättra/optimera



Antalet kombinationer och sekvenser fortsätter öka exponentiellt...

Att överväga-basic

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

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

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ Lokalisation
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer
- ▶ 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 eller Gemcitabin

- ▶ 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?

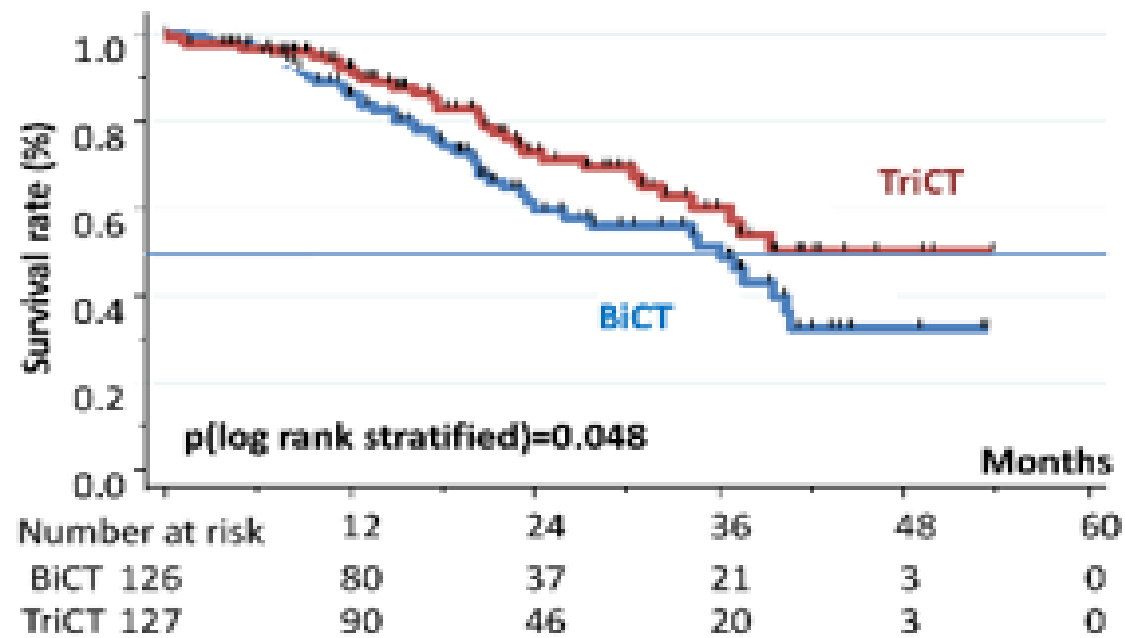
► AT, WHO PS

► Komorbiditet/Ålder

► Kopplat till tolerans

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

- Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- MMR/MSI status, andra biomarkörer
- 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

- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer
- ▶ 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

▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer

- ▶ 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

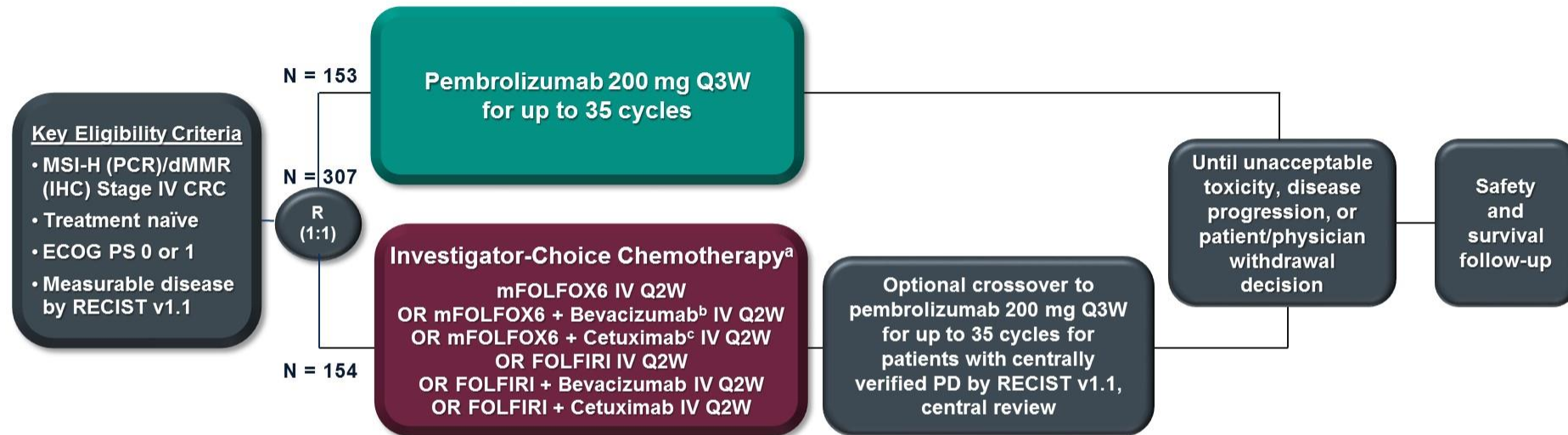
1. Venderbosch S et al. *Clin Canc Res* 2014;20:5322-30; 2. Innocenti F et al. *J Clin Oncol* 2019;37:1217-1227; 3. Tougeron D et al., *Int J Cancer* 2020;Epub; 4. Le DT et al. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20; 5. Le D et al. *J Clin Oncol* 2020;38:11-19; 6. Overman M et al. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-91;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

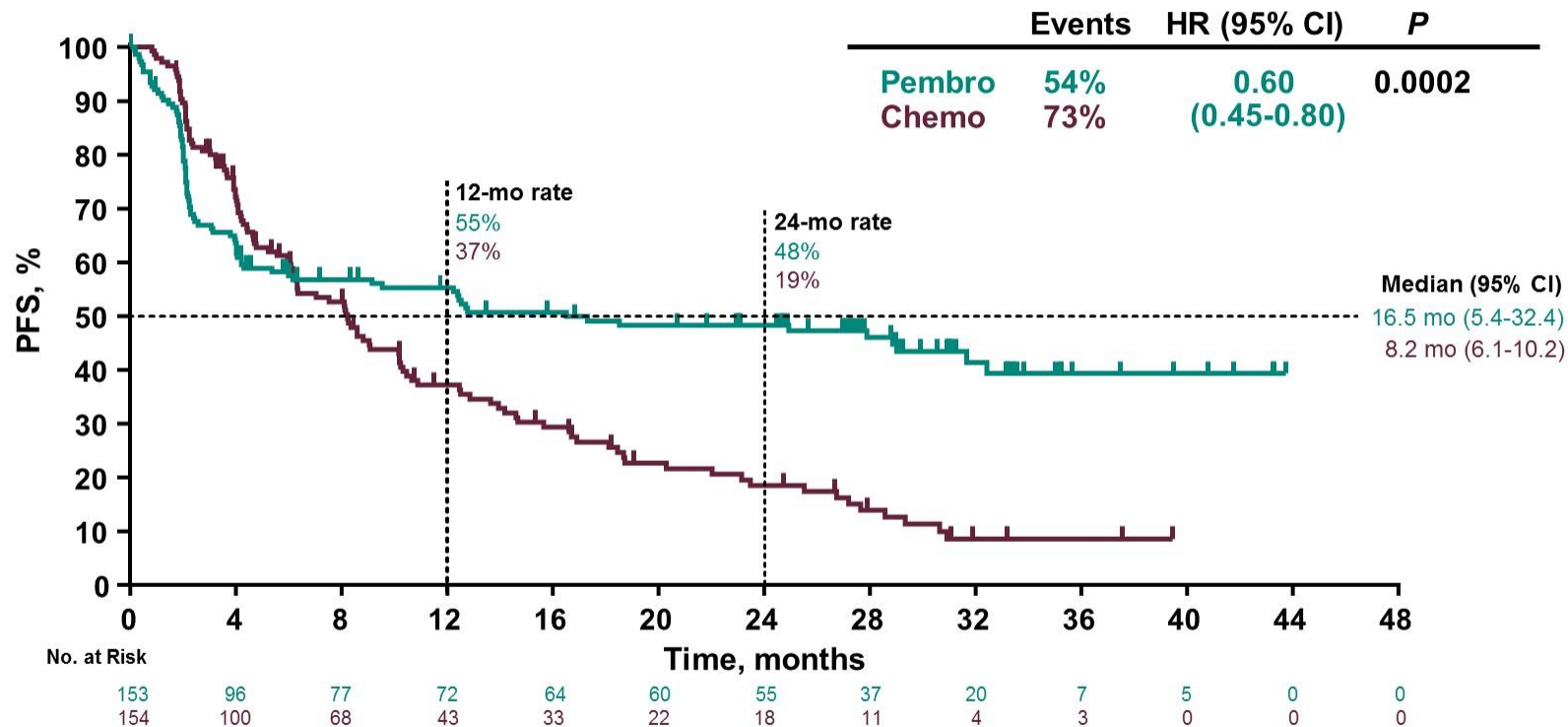
^aChosen before randomization; ^bBevacizumab 5 mg/kg IV; ^cCetuximab 400 mg/m² over 2 hours then 250 mg/m² IV over 1 hour weekly.
IHC: immunohistochemistry with hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2; PCR: polymerase chain reaction; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; ORR: overall response rate;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



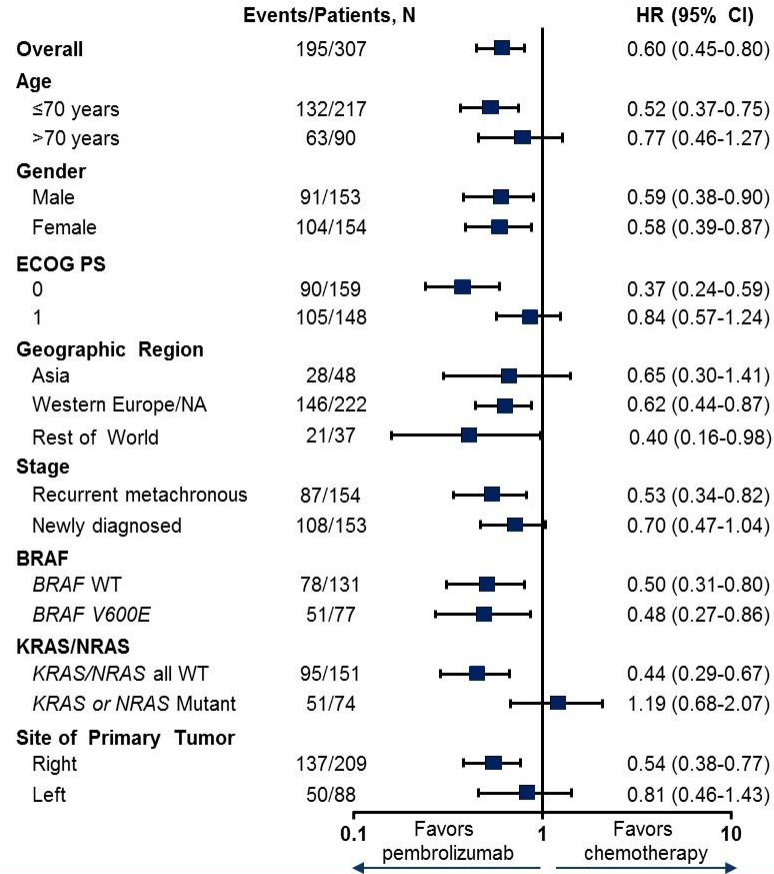
Median study follow-up: 32.4 months (range, 24.0 – 48.3); PFS (time from randomization to first documented disease progression or death) assessed per RECIST v1.1 by BICR. Superiority of pembrolizumab vs chemotherapy for PFS was demonstrated at the pre-specified one-sided $\alpha = 0.0117$; Data cut-off: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



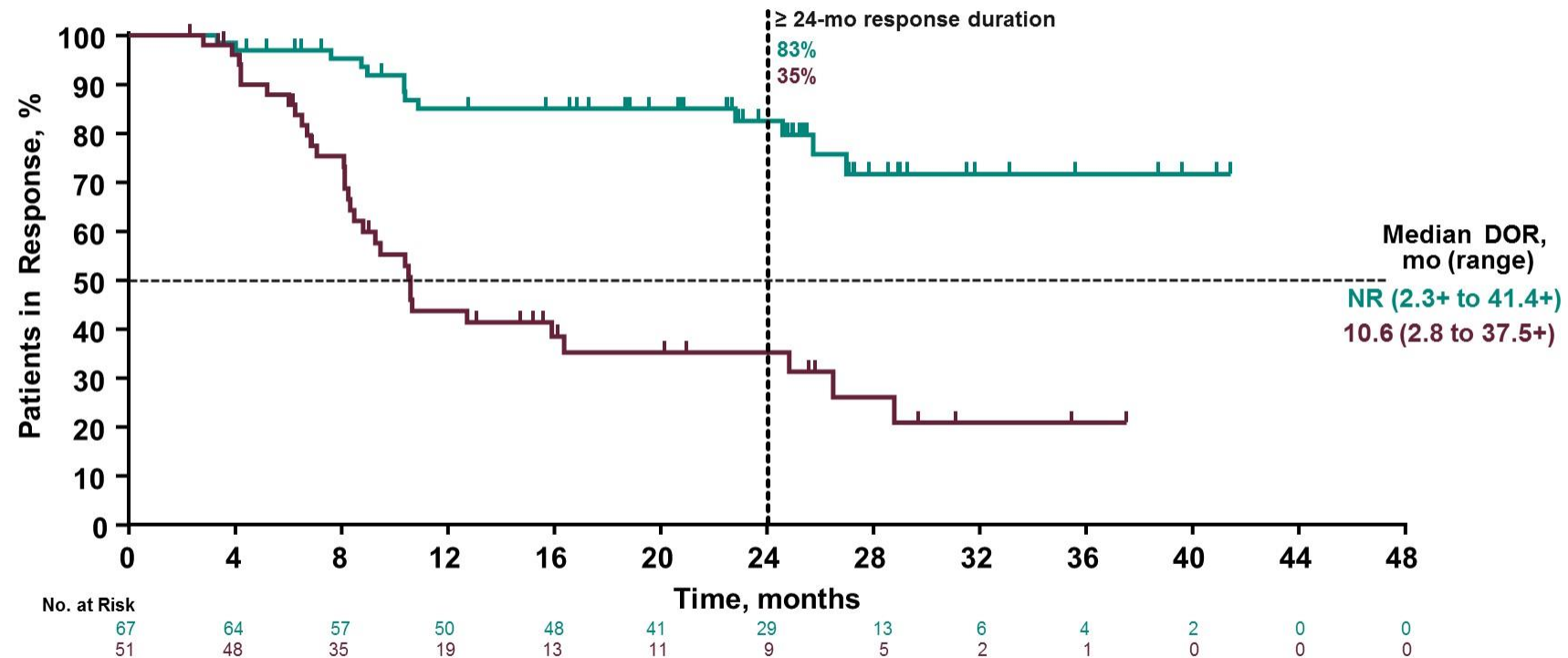
NA, North America; Data cut-off: 19Feb2020.

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

▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer

- ▶ Annan sjukdom
- ▶ Immunterapi (CPI)
- ▶ 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
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer

▶ Sjukdomsvolym

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



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



- ▶ Stor tumörbörda
- ▶ 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
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer

▶ 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
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer
- ▶ 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
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer
- ▶ 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
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron

▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik

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

- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

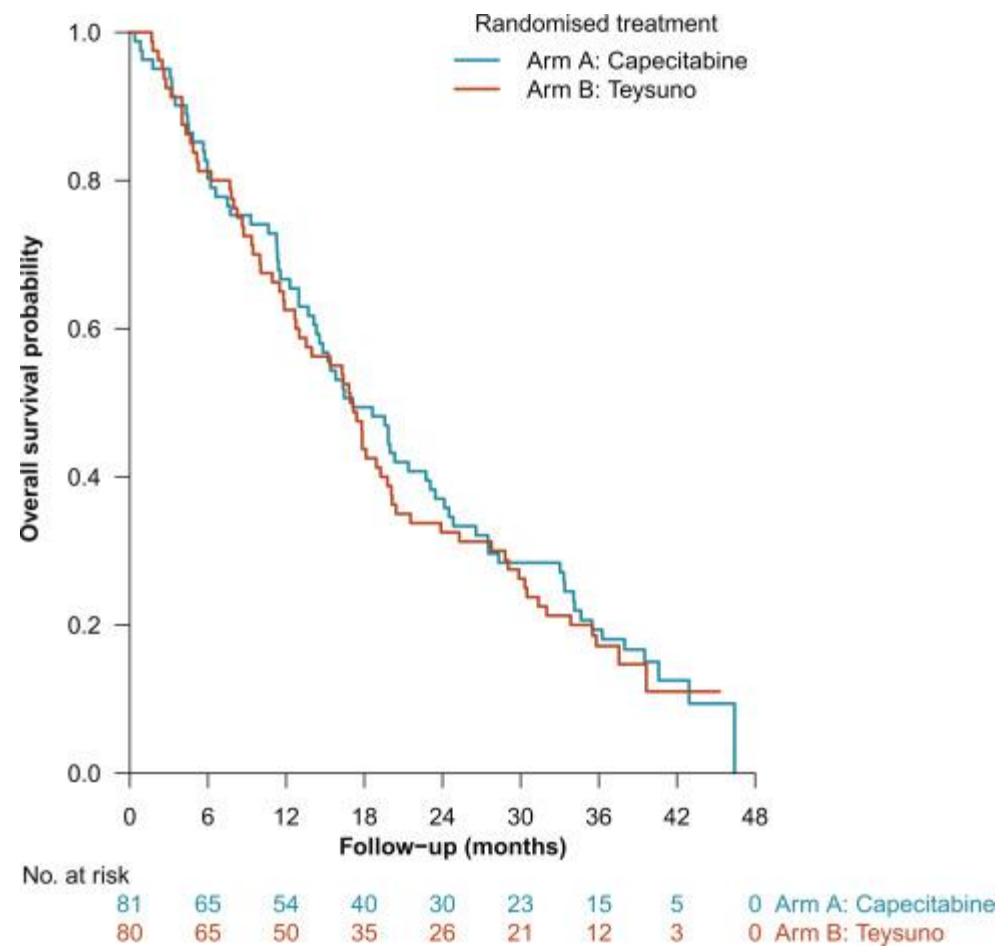
Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik

▶ Hjärtsjukdom

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

Reflektion



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

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom
- ▶ Patientens tankar kring situationen

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

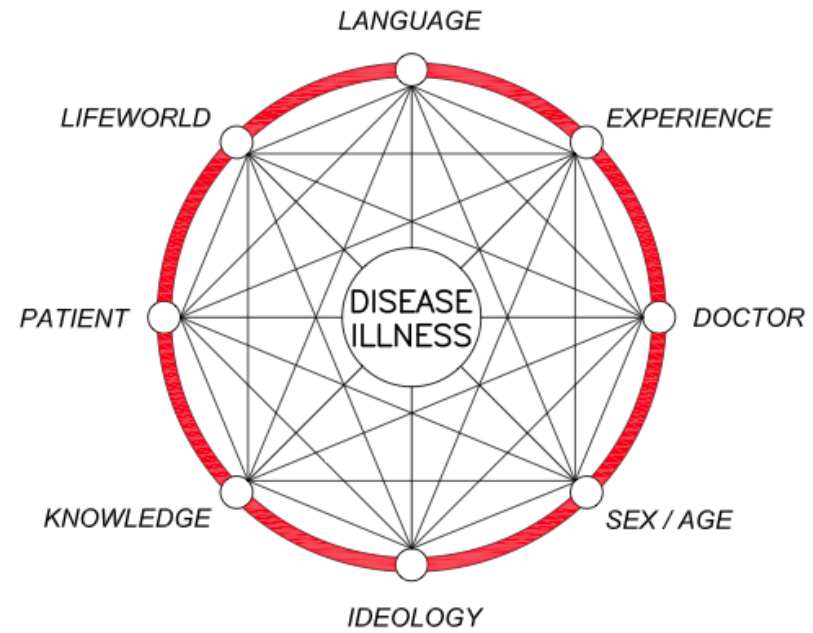
Vad bör bedömas och reflekteras över före start av en kemolinje?

- ▶ AT, WHO PS
- ▶ Komorbiditet
- ▶ Symtom, allmänna vs sjukdomsrelaterade
- ▶ MMR/MSI status, andra biomarkörer
- ▶ Sjukdomsvolym
- ▶ Spridningsmönster
- ▶ Synkron/metakron
- ▶ Om metakront, tidigare behandlingshistorik
- ▶ Hjärtsjukdom

▶ Patientens omständigheter och egna tankar kring situationer

INTERPRETING THE SICK BODY

THE PRIME FACTORS



Einstein igen

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

► ”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)

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

Tredje/senare linjer

- ▶ Vägdelaare
 - ▶ Dynamik/volym/tid under andra linjen
 - ▶ Biomarkörer?
 - ▶ Ny kemo?
 - ▶ Rechallenge/genomgång av tidigare terapier?
 - ▶ Studie?
 - ▶ Ofta avsluta
 - ▶ Var är patienten?

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

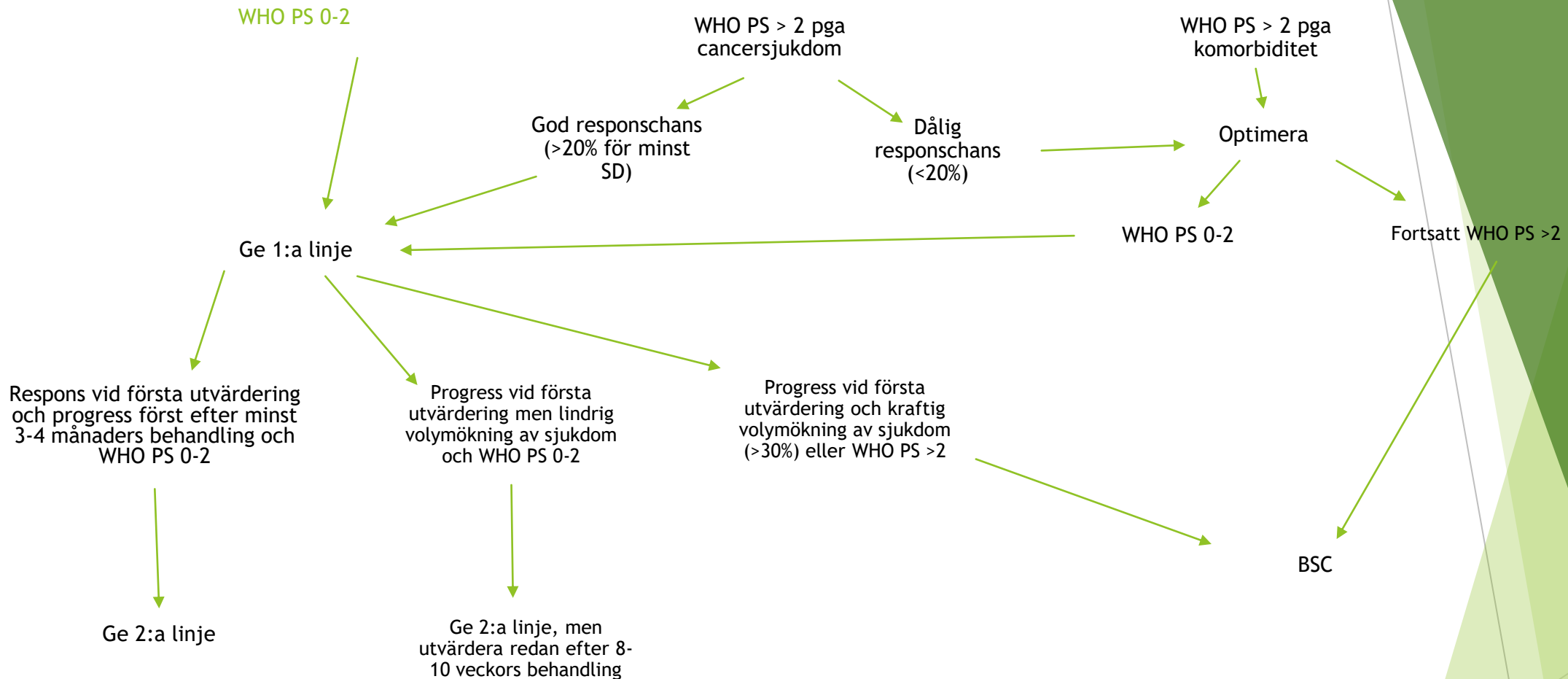
Lite kriterier

- ▶ >3 mån PFS vinst?
- ▶ >20% har meningsfull symtomkontroll (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

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
- ▶ HOPP SKA VARA REALISTISKA, ANNARS ÄR DET LÖGN

Palliation

Läkarvetenskap och läkekonst

Disease

Illness

det vetenskapliga - det vardagliga



Från Prof Anders Palm "Medical Humanities"



TACK FÖR ER
UPPMÄRKSAMHET

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?

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?