



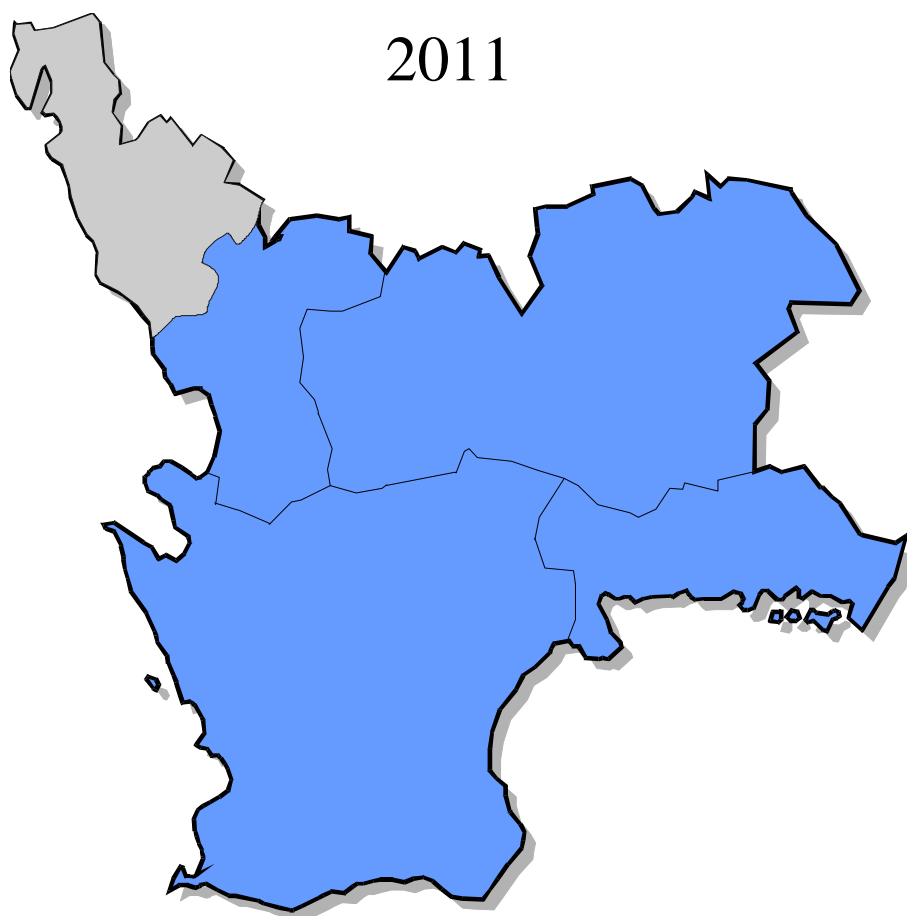
ONKOLOGISKT CENTRUM  
Södra sjukvårdsregionen

# Vårdprogram för lungcancer

Utredning och behandling av lungcancer i  
södra sjukvårdsregionen

Sydsvenska lungcancergruppen

2011



Vårdprogrammets giltighetstid: 2011–2012

## Innehållsförteckning

Innehållsförteckning.....	2
1. Inledning.....	3
2. Epidemiologi.....	4
3. Behandling av tobaksberoende.....	7
4. Remitteringsvägar.....	8
5. Lungcancer-screening.....	9
6. Små nodulära lungförändringar.....	11
7. Utredning.....	13
8. TNM och stadieindelning.....	17
9. Patologi.....	20
10. Biomarköranalyser inför behandling med tyrosinkinashämmare (TKI) vid avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).....	26
11. Utredning inför lungcancerkirurgi.....	30
12. Lungcancerkirurgi.....	33
13. Medicinsk läkemedelsbehandling vid lungcancer.....	39
14. Behandling av småcellig lungcancer SCLC.....	44
15. Strålbehandling i kombination med cytostatikaterapi vid lungcancer stadium III (ej N3, kontralaterala hilus).....	46
16. Neuroendokrina lungtumörer.....	50
17. Endobronkiell terapi.....	54
18. Palliativa åtgärder.....	58
19. Aktuella lungcancerstudier.....	61
20. Svenska lungcancerregistret.....	64
21. Förteckning över kliniker i södra Sverige som utreder och behandlar patienter med lungcancer.....	65
22. PM – uppföljning/utredning av accidentellt funna prickar i lunga.....	66
23. PM – handläggning av accidentellt funna förstörade lymfkörtlar i mediastinum.....	67
24. Molekylärpatologiska biomarköranalyser vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC).....	68

## 1. Inledning

Det har nu gått fem år sedan föregående vårdprogram publicerades. Det har hänt mycket både vad avser utredning och behandling av lungcancer. Nya utredningsmetoder, t ex EBUS har implementerats och är nu i fullt bruk. "Targeted therapies" har kommit och är här för att stanna. Nya medel och nya behandlingsmodeller har införts och fler är på gång.

Internationella riktlinjer både från ACCP (American College of Chest Physicians) och ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) har publicerats 2007. Socialstyrelsen har utarbetat nationella riktlinjer som kommer att få betydelse för hur lungcancervården kommer att organiseras de närmsta åren. Riktlinjerna kan laddas ner från socialstyrelsens hemsida ([www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)) under rubriken riktlinjer.

I Södra sjukvårdsregionen har Skånsk Onkologisk Klinik bildats och Universitetssjukhusen i Lund och Malmö slagits samman till Skånes Universitetssjukhus.

RCC (Regionalt Cancer Centrum) för Södra Sjukvårdsregionen har bildats. Med glädje har vi sett att lungcancer finns med i den initiala satsningen och att både regional och lokala processägare och team kommer att utses. Detta kommer förhoppningsvis att borga för att lungcancervården får en bättre struktur och blir mer jämlik inom regionen.

Lund 2010-12-29

Lars Ek

### Vårdprogramgrupp

Catharina Adlercreutz, Bild och funktionscentrum, SUS/Lund

Helén Almquist, Bild och funktionscentrum, SUS/Lund

Lars Ek, Kliniken för Lung- och Allergisjukdomar, SUS/Lund, ordf

Sven-Börje Ewers, Onkologiska kliniken, Skånsk Onkologisk Klinik, SUS/Lund

Leif Johansson, VO Klinisk Patologi, SUS/Lund

Per Jönsson, Verksamhetsområde Lung- och Allergisjukdomar, Sektion för allmän thoraxkirurgi, SUS/Lund

Jaroslav Kosieradzki, Kliniken för Lung och Allergisjukdomar, SUS/Malmö

Johan Löfgren, Bild och Funktionscentrum, SUS/Lund

Stefan Willers, Kliniken för Lung- och Allergisjukdomar, SUS/ Lund

Ronny Öhman, Kliniken för Lung och Allergisjukdomar, SUS/Lund

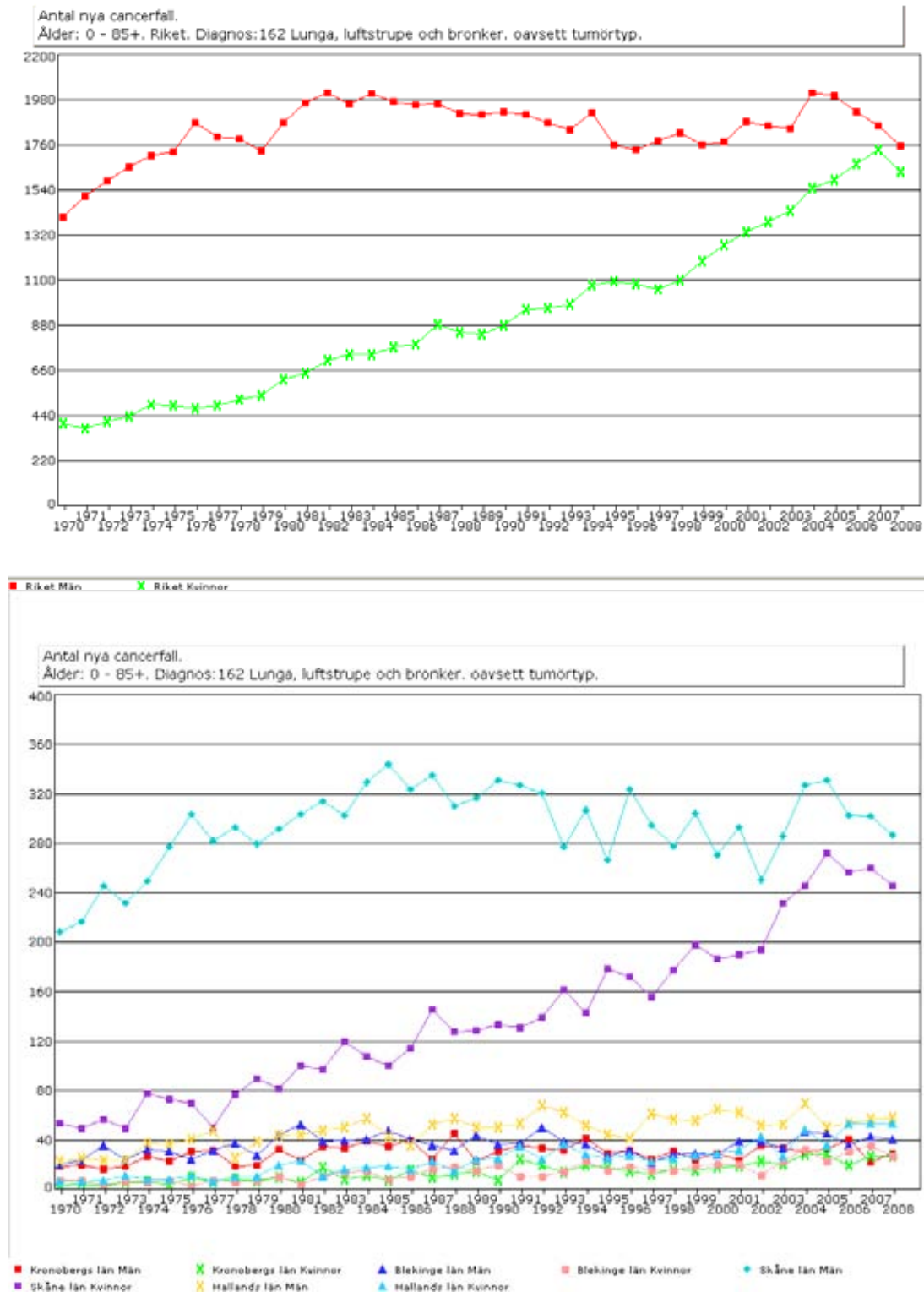
ISBN 91-85738-87-5 (pdf)

© Onkologiskt centrum, Lund 2011

## 2. Epidemiologi

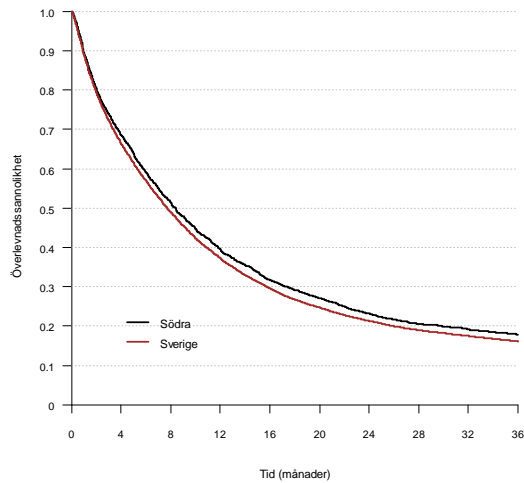
Siffror från Cancerregistret 1970-2008 visar att incidensen av lungcancer ökar och särskilt hos kvinnor vilket framgår av figur 1.

Incidensen i Södra sjukvårdsregionen (fig 2) följer de nationella trenderna dvs en ökning ffa hos kvinnor även hos oss och är snart lika hög som för män. Att totalincidensen verkar vara lägre för 2008 beror sannolikt på att inrapporteringen för detta år inte är fullständig ännu.



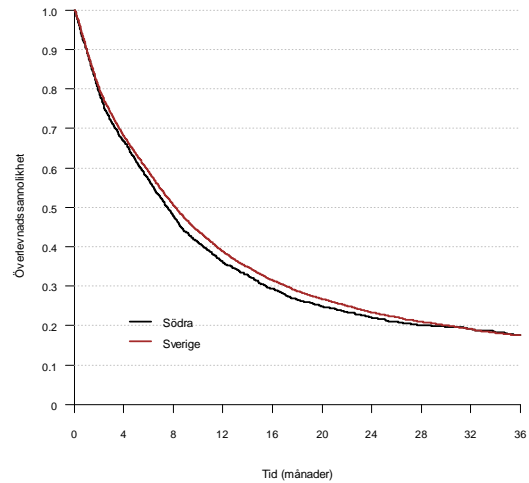
Källa: Socialstyrelsen

Den totala mortaliteten för lungcancer i Södra Sjukvårdsregionen är i stort sett jämförbar med Sverige som helhet både för perioden 2002-2005 och 2006-2008.



No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Södra	2529	1737	1299	999	803	685	585	518	484	451	
Sverige	11904	7917	5821	4421	3519	2935	2530	2246	2075	1912	

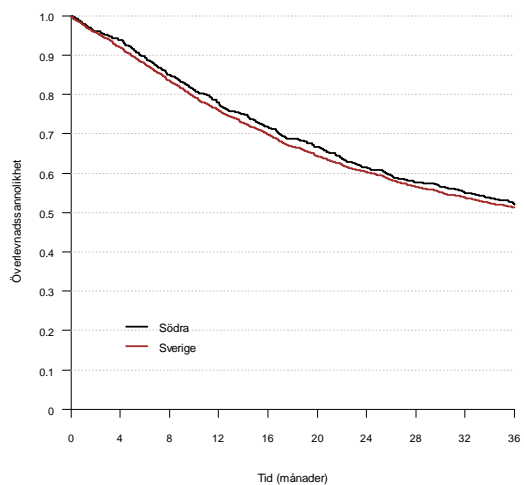
2002-2005



No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Södra	1782	1191	851	642	482	367	291	234	186	137	
Sverige	9258	6307	4674	3580	2695	2014	1540	1148	866	606	

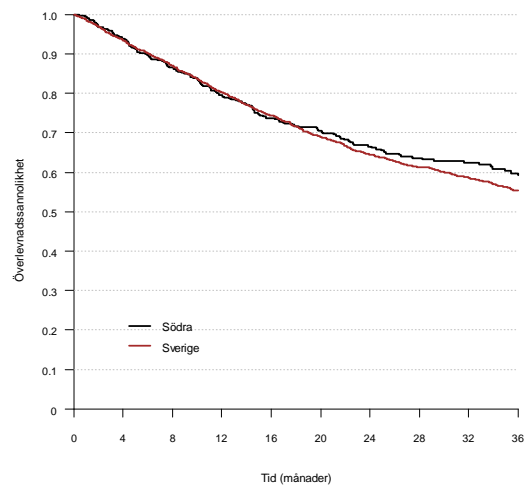
2006-2008

Nedanstående kurvor avspeglar överlevnaden för stadium I + II dvs de stadier som i huvudsak behandlas med kirurgi +/- adjuvant kemoterapi. Vi kan också här se att Södra sjukvårdsregionen ligger som landet i övrigt med en tendens till ökad överlevnad den senare perioden.



No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Södra	603	566	512	470	432	402	371	348	332	315	
Sverige	2579	2369	2152	1955	1797	1653	1550	1450	1380	1315	

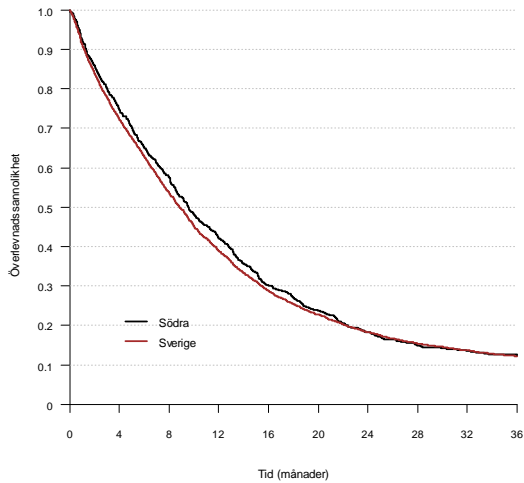
2002-2005



No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Södra	380	357	329	302	261	225	192	164	137	105	
Sverige	1936	1808	1684	1554	1338	1112	924	732	582	426	

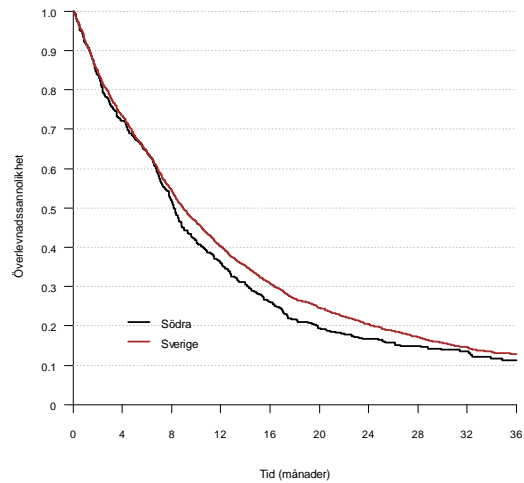
2006-2008

Dessa kurvar avspeglar överlevnaden i stadium III, dvs den grupp som i huvudsak behandlas med kemo-radioterapi. Tidiga stadium III, dvs IIIa med singel N2 körtel och IIIB T4 med måttlig mediastinal växt opereras i utvalda fall efter induktionskemoradioterapi. Avancerade stadium III dvs de som enligt den gamla stadieindelningen har pleuravätska och/eller betydande co-morbiditet som kontraindicerar mer aggressiv behandling har behandlats med kemoterapi eller BSC (best supportive care). Vi kan här se att Södra sjukvårdsregionen har en något lägre överlevnad vid 12 och 24 månader som måhända avspeglar en något lägre andel som behandlas med kemoradioterapi. Den totala överlevnaden har dock ökat något.



No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Södra	755	565	434	318	228	178	138	112	102	94	
Sverige	3589	2599	1919	1392	1032	815	655	552	490	435	

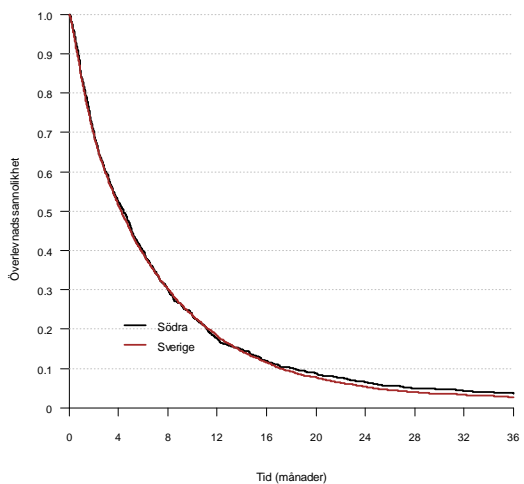
2002-2005



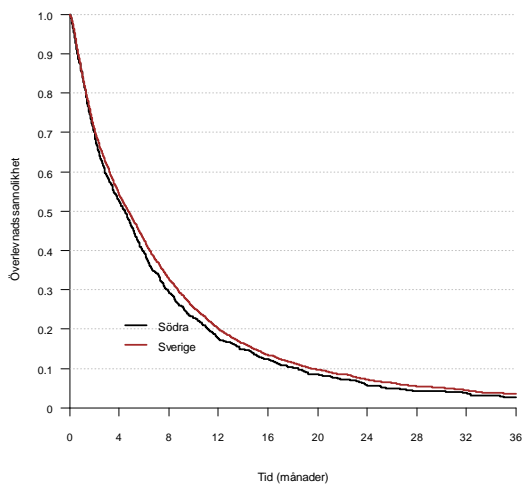
No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Södra	506	365	261	182	119	80	62	45	33	22	
Sverige	2699	1982	1467	1081	768	524	382	264	184	119	

2006-2008

Slutligen siffror som speglar överlevnaden i stadium IV dvs fjärrmetastaserad lungcancer. Vi kan här se att överlevnaden efter 1 år verkar ha ökat något men långtidsöverlevnaden kvarstår mycket låg. Södra sjukvårdsregionen skiljer sig inte från Sverige i övrigt.



No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Södra	1103	578	331	195	131	97	71	55	47	41	
Sverige	5428	2797	1639	994	625	420	289	215	180	144	



No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Södra	876	462	257	154	99	60	35	24	15	9	
Sverige	4454	2419	1454	891	547	347	214	138	90	56	

Källa: Nationella Lungcancerregistret.

### 3. Behandling av tobaksberoende

Då tobaksrökning är den bakomliggande orsaken till 80–90% av lungcancer är de flesta patienter rökare eller ex-rökare. Patienterna har också mer eller mindre reducerad lungfunktion pga kronisk obstruktiv lungsjukdom och emfysem. En patient som opererats radikalt och anses som potentiellt botad har en viss risk att utveckla en andra primärtumör. Rökstopp minskar risken för lungcancerutveckling och patienten bör därför sluta röka omedelbart.

Den konventionella radioterapien är beroende av syresättningen i tumörvävnaden för att ge effekt. Bland patienter med öra-näsa-halscancer når patienter som ej röker under strålbehandling komplett remission i betydligt högre frekvens än de som röker. Då samma förhållande troligen föreligger vid exempelvis lungcancer rekommenderas patienter som skall få kurativt syftande strålbehandling att sluta röka. Således ska en patient utan fjärrmetastaser så fort som möjligt sluta röka och erbjudas rökavvänjningshjälp i enlighet med *Vårdprogram Tobak* (se nedan; 1) med stödsamtal samt vid behov läkemedelsunderstöd med i första hand nikotinläkemedel, i andra hand Champix eller i tredje hand Zyban. Vid behov, remiss till rökavvänjningsenhet inom primärvård (2) eller sjukhus (4). Självhjälp kan fås via sluta röka linjen (3).

Det finns också data som talar för att sårhäkning efter kirurgi förbättras och därmed lägre postoperativ morbiditet hos ickerökare.

Resultaten av kemoterapibehandling har också visats bli bättre hos patienter som är ickerökare eller förmått sluta röka.

#### Behandling av tobaksberoende

1. Behandling av tobaksberoende. Willers S. Vårdprogram Tobak i Region Skåne. Bakgrundsmaterial; 2010:207-211. <http://www.skane.se/templates/Page.aspx?id=41402>
2. Hjälptill rökstopp finns på vårdcentralerna. För närmare info om tobaksavvänjare, se [www.tobaksfakta.org](http://www.tobaksfakta.org).
3. Självhjälp för patienter finns genom Sluta Röka Linjen telefon 020-840000 och <http://www.slutarokalinjen.org>. Se gärna [www.tobaksfakta.org](http://www.tobaksfakta.org) för senaste informationen inom området, uppdateras kontinuerligt.
4. På sjukhusen finns hälsoenheter för behandling av tobaksberoende. Närmare info kan erhållas av tobakskoordinatorn som finns på hälsoenheten SUS Lund via mail [eva.ringstrom@skane.se](mailto:eva.ringstrom@skane.se) eller tele 046-177372.

## 4. Remitteringsvägar

Primär utredning av patienter med misstänkt lungmalignitet utförs på lungklinik eller på medicinklinik med lungspecialister varför patienter med misstänkt lungcancer remitteras till närmsta medicinklinik med lungspecialist eller lungklinik. I den primära utredningen ingår radiologisk kartläggning, morfologisk provtagning (bronkoskopi, transtorakal punktion etc) och funktionsutredning

### **Vid behov av kompletterande utredning:**

**PET-CT** – Bild och Funktionscentrum SUS/Lund och Diagnostisk Centrum SUS/Malmö

**Ergospirometri** – Bild och Funktionscentrum SUS/Lund, Diagnostiskt Centrum SUS/Malmö och VO Diagnostik Helsingborgs Lasarett

**EBUS** – Kliniken för Lung och Allergisjukdomar SUS/Lund och Malmö

**Mediastinoskopi, VATS** – Lungspecialisterna avd 1, VO Thorax Anestesi och Intensivvård, SUS/Lund samt i Karlskrona

**Bronkoskopi med Elektromagnetisk Navigation eller Autofluorescens** – Kliniken för Lung och Allergisjukdomar, SUS/Lund

## Terapi

### **Kemoterapi**

Kemoterapi ges till största delen på de lokala enheterna – lungklinik eller medicinklinik med lungspecialister. Vid mer avancerad kemoterapi och om konkomittant kemoradioterapi skall ges kan kliniken för Lung- och Allergisjukdomar SUS/Lund och Malmö vara behjälpliga.

### **Thoraxkirurgi**

Terapeutiska kirurgiska ingrepp såsom kilexcisioner, lob- och pulmektomier osv sker på Lungspecialisterna avd 1, VO Thorax- Anestesi- och Intensivvård, SUS/Lund samt i Karlskrona.

### **Radioterapi**

Radioterapi ges på Skånes Onkologiska klinik SUS/Lund och Malmö samt i Växjö Isotopbehandling (Samarium, Strontium) Skånes Onkologiska klinik SUS/Lund och Malmö samt i Växjö.

### **Endobronkiell terapi**

Endobronkiell terapi omfattande diatermi, laser, stent osv ges på kliniken för Lung och Allergisjukdomar SUS/Lund.

Brachyterapi administreras av Skånes Onkologiska klinik SUS/Lund i samverkan med kliniken för Lung och Allergimedecin SUS/Lund.

### **Multidisciplinär rond (Thorax, Onkolog, Lung, Patologi, Röntgen och Klinisk Fysiologi)**

Vid behov av diskussion inför terapibeslut och råd avseende utredning kan den multidisciplinära rondan utnyttjas och remiss skickas till: Lungspecialisterna avd 1, VO Thorax- Anestesi- och Intensivvård. För Malmö/Trelleborgspatienter finns motsvarande multidisciplinär rond i Malmö.

***Vid misstanke om lungmalignitet snarast remiss till lungspecialist för utredning av patienten!***



## 5. Lungcancer-screening

Överlevnaden för lungcancer är direkt relaterat till i vilket stadium sjukdomen diagnostiseras, ju lägre stadium ju bättre överlevnad. Detta är både självklart och har visats i flera studier och även i det Nationella Lungcancerregistret. Även inom stadium I finns ett samband mellan storleken på tumören och överlevnad.

Det är mycket som talar för att screening skulle vara en bra metod att minska morbiditet och mortalitet i lungcancer. Sjukdomen har hög morbiditet och mortalitet. Det är en vanlig tumörsjukdom och det finns en riskfaktor, dvs rökning, som möjliggör screening av en begränsad population. Lungcancer är asymtomatisk under en betydande del av förloppet och kurativ terapi är möjlig endast i de tidigare stadierna.

Screening innebär att en individ utan symtom undersöks för att identifiera tidiga stadier i sjukdomen. Den ideala screeningmetoden skall ha hög sensitivitet för upptäckt och hög specificitet dvs få falskt positiva test. Metoden skall i sig inte innebära någon risk för individen som t ex höga stråldoser och skall vara ekonomiskt försvarbar. Det viktigaste är att screeningen minskar mortaliteten i sjukdomen och/eller ökar livskvaliteten för individen.

Vanliga felkällor när screening används för att identifiera tumörsjukdomar i tidiga stadier är:

- "lead-time bias" dvs att tumören upptäcks i ett tidigare skede men patienten avlider vid samma tidpunkt. Detta ger en skenbart ökad överlevnad men mortaliteten är densamma.
- "length-time bias" screeningen upptäcker mindre aggressiva tumörer. De mest aggressiva tumörerna upptäcks i regel inte vid screening utan beroende på symtom vilket innebär att de tumörer som upptäcks vid screening får en skenbart bättre prognos.
- Överdiagnostik dvs att icke-progredierande eller mycket långsamt progredierande tumörer upptäcks vid screening. Många av dessa kommer inte att ge patienten några besvär under sin levnad.

### Screening med lungröntgen och/eller sputumcytologi

Sex randomiserade prövningar och en icke randomiserad har försökt svara på frågan om lungröntgen och/eller sputumcytologi kan användas som screening för lungcancer. En Cochrane analys 2004 fann att screening med lungröntgen inte signifikant påverkade den totala överlevnaden.

Ett intressant försök är Mayo Lung Project där man ville utvärdera screening med lungröntgen och sputumcytologi hos manliga rökare (10 993 st) under sex år. Efter dessa år hade 206 lungcancer upptäckts i screening armen jämfört med 160 i kontrollgruppen. Vid 20 års uppföljning hade man dock en något högre dödlighet i den screenade gruppen (4,4 jmf med 3,9 dödsfall/1000 patientår). Det har varit en hel del kritik mot denna studie men en tolkning är att fyndet stöder tesen om överdiagnostik dvs. att man hittade en del icke- eller långsamt progredierande lungcancerar

### Screening med CT

Till dags dato finns endast cohort-studier avseende screening med lågdos-CT (Early Lung Cancer Action Project (t ex ELCAP och I-ELCAP) samt Mayo Clinic CT study etc). I-ELCAP är ett samarbete mellan fem länder (I=international) och 38 centra. 31 567 asymtomatiska individer med  $\geq 10$  packår screenades med en base line CT. 27 456 följdes upp med årliga CT-undersökningar. Protokoll fanns för att följa upp misstänkta fynd vid undersökningarna. Positiva fynd som motiverade uppföljande undersökningar noterades i

13% i den initiala CT-undersökningen och 5% i de uppföljande. Lungcancer diagnostiserades i 484 fall varav 412 var stadium I. 405 upptäcktes vid den initiala undersökningen. Betydelsen av denna studie var att det är möjligt att genomföra CT-baserad screening i stor skala och att man med CT upptäcker fler tumörer än med konventionell lungröntgen. Svagheter är att i och med att det är en kohort-studie utan kontrollgrupp är det inte möjligt att bedöma lead-time bias och ev. överdiagnostiks betydelse. Därmed är det inte möjligt att studera effekten av screeningen avseende lungcancer-specifik mortalitet eller den total mortaliteten.

Flera randomiserade studier är pågående (National Lung Screening Trial, NELSON, DANTE, Danish Randomized Lung Cancer CT Screening Trial) och resultat från dessa emottas inom de närmaste åren.

### **Andra metoder för screening**

- PET-CT – några kohort studier finns med lovande resultat
- Sputum med immunofärgning
- Automatiserad cytometri av sputum
- Fluorescensbronkoskopi
- Analys av VOC (volatila organiska föreningar)
- Bronkoskopi med genomics och proteomics analyser av prov
- Microarrays av molekylära markörer
- etc

### **Sammanfattning**

För närvarande finns inga kontrollerade studier som visar på minskad mortalitet eller morbiditet.

Randomiserade studier pågår för att utvärdera låg-dos CT som screening till riskpopulationer.

Andra metoder för screening studeras för närvarande men data saknas än så länge.

Mot bakgrund av avsaknad av data som visar på minskad mortalitet, både lungcancer specifik och total, i kontrollerade studier finns för närvarande inte evidens för att starta screening.

## 6. Små nodulära lungförändringar

### Bakgrund

SPN (solitary pulmonary nodule) definieras som en intrapulmonell förändring omgiven av lungparenkym och vars storlek inte överstiger 3 cm.

SPN är vanligt förekommande, i screeningstudier för lungcancer med lågdos-CT är prevalensen mellan 8-51% beroende på urvalskriterier i studien. I klinisk praxis, dvs SPN som är upptäckta en passant vid tex lungemboli-CT, trauma-CT eller vanlig lungröntgen, är SPN ett vanligt kliniskt problem vid lungmottagningarna.

I bedömningen om SPN behöver utredas, kontrolleras eller kan avfärdas finns ett antal riskfaktorer dels faktorer hos patienten men även röntgenologiska karakteristika att beakta.

### Faktorer hos patienten:

- **Ålder** dvs ju högre ålder ju högre risk för malignitet
  - 35-39 år 3% risk
  - 40-49 år 15% risk
  - 50-59 år 43% risk
  - >60 år 50% risk
- **Tobaksrökning** aktuell eller tidigare
- **Malign sjukdom** i anamnesen

### Röntgenologiska karakteristika

- **Storlek** – ju större desto större risk för malignitet
  - <3 mm 0,2%
  - 4-7 mm 0,9%
  - 8-20 mm 18%
  - >20 mm 50%
- **Kant**
  - Benigna förändringar har oftast en jämn kant
  - Maligna ofta spikulerade
- **Förkalkning** minskar malignitetsrisken men utesluter inte cancer:
  - Pop-corn – hamartom?
  - Central förkalkning - ofta benign
  - Concentrisk – ofta benign
  - Diffus homogen – oftast benign
  - Excentrisk förkalkning – kan vara malign i randen av en gammal granulomatös förändring – ”ärrcancer”
- **Täthet**
  - Täthet mätt med HU (Hounsfield Units) ju högre täthet ju större sannolik att förändringen är benign:
    - <147 HU – ofta malign
    - > 164 HU – ofta benign
- **Utseende**
  - Solid – lägst risk för malignitet
  - Semi solid – högst risk för malignitet
  - Ground glass opacity (GGO) – mitt emellan risk, ofta BAC (bronkoalveolarcellscancer) med långsam tillväxt, se nedan
- **Tillväxt** mätt som fördubblingstid (dvs volym, en fördubbling motsvarar ca 30% ökning av diametern)

- Maligna förändringar har oftast en fördubblingstid mellan 20 och 400 dagar
- Benigna förändringar <20 dagar dvs mycket snabbväxande eller >400 dagar
- Undantag från detta kan vara carcinoider och ground glass opacities (GGO) som kan ha en längre fördubblingstid trots att de är maligna
- En SPN som ej tillvuxit efter 24 månaders observation är med få undantag benign. Gamla röntgenbilder! Undantag är GGO och carcinoider som kan ha ett mer långsamväxande förlopp.

## Handläggning

En SPN som överstiger 1 cm bör utredas som övrig misstänkt lungcancer (se detta kapitel). SPN ≤1 cm hos individ som är ≥35 år gamla föreslås följas med CT kontroller enligt det schema som publicerats i Radiology 2005; 237:395 Fleischner Society:

Storlek	Lågrisk patient	Högriskpatient
≤4 mm	Inga kontroller	Ny CT om 1 år, om oförändrad avslutas kontrollerna
> 4–6 mm	Ny CT om 1 år om oförändrad avslutas kontrollerna	CT om 6-12 månader och om oförändrad ny CT om 18-24 månader
> 6–8 mm	Ny CT om 6-12 månader och om oförändrad ny CT om 18-24 månader	Ny CT om 3-6 månader, sen 9-12 och slutligen om 24 månader om oförändrat
> 8 mm	CT om 3, 9 och 24 månader om oförändrat. PET-CT och/eller biopsi	Samma som för lågriskpatient

**Diametern** avser den genomsnittliga diametern på förändringen. Denna kan vara svårt att mäta för klinikern eller radiologen. Täta (1-2 mm) snitt på CT:n gör att det är lättare att mäta storleken än 5 mm snitt som var vanligt förekommande tidigare.

### Lågriskpatient

- Ingen eller minimal tobaksanamnes
- Ingen övrig malignitet
- <50 års ålder

### Uppföljningstid

24 månader med oförändrat utseende är betraktat som standard för uppföljning. Groundglass opacities eller semi solid opacities kan behöva längre tid för att utesluta långsamväxande adenocarcinom. Typiska carcinoider kan vara mycket långsamt växande.

I Södra sjukvårdsregionen har vi inom Sydsvenska lungcancergruppen kommit överens om uppföljning enligt PM i bilaga 1.

## Accidentellt funnen mediastinal lymfadenopati

Inom Sydsvenska lungcancergruppen har handläggning enligt PM bilaga 2 fastställts.

## 7. Utredning

Svenska lungcancerstudiegruppen (SLUSG) har utgivit rekommendationer om tidsaspekten på utredningsgången (Hillerdal, G.: Läkartidningen, volym 96, 1999: 4691):

- Det bör inte gå mer än 7 dagar från det remissen kommit till lungkliniken och till första besöket.
- Det bör inte gå mer än 21 dagar från första besöket och till diagnosen lungcancer ställs och beslut om behandling tagits.
- Tiden från beslut om behandling till behandlingsstart bör inte överstiga 10 dagar.

Målsättningen är att detta skall omfatta minst 80% av patienterna. Denna målsättning uppfylls inte i Sverige enligt data från det Nationella lungcancerregistret.

Utredningen syftar till att fastställa diagnosen, bedöma tumörutbredningen (tumörstadium-TNM) och funktionsstatus med tanke på eventuell operation eller strål- och cytostatikaterapi.

Handläggningen kan delas upp i olika faser:

### Remissgranskning

- Granskning av remiss, journal, röntgenbilder etc
- Behov av komplettering med undersökningar inför nybesök, ev. remiss
- Grovplanering av den fortsatta utredningen
- Prioritering

### Nybesök

- Anamnes, ssk fokus på:
  - Yrkesanamnes
  - Tobaksanamnes
  - Fokala symtom
- Klinisk undersökning – ytliga lgl i fossa supraklav? Cor + pulm, blodtryck, buk – leverförstoring etc

### Blodprover

Blodstatus: Hb, Vita inkl Neutrofiler, Trombocyter; Leverstatus: ALP, GT, Bilirubin, ASAT, ALAT, Albumin; Njur och elektrolytstatus: Kreatinin, Na, K, Ca; ev cystatinbaserat GFR. LD, ett prov som ofta används, har visats korrelera väl med överlevnad i SCLC. Värdet i uppföljning under och efter behandling är tveksamt och det är inte visat för NSCLC.

### Bedömning vid första besöket

1. Patienten skall vara aktuell för utredning inför kurativt syftande behandling dvs inga tecken på fjärrmetastasering eller betydande comorbiditet? eller
2. Kliniska eller röntgenologiska tecken på fjärrspridning av ev tumörsjukdom eller betydande co-morbiditet och därmed aktuell för palliativt syftande terapi.

### Planering av fortsatt utredning

1. Utredning inför kurativt syftande terapi – diagnostik, stadiindelning och ev funktionsutredning
2. Utredning inför palliativt syftande terapi: diagnostik av primärtumör och symptomgivande metastaser

## Utredning inför kurativt syftande terapi

Patienter som kan vara aktuella för kurativt syftande terapi är:

- Avsaknad av tecken till fjärrmetastasering
- I gott allmäntillstånd
- Ej för kurativ terapi hindrande comorbiditet
  - a. Betydande lungfunktionsnedsättning
  - b. Betydande hjärtsvikt
  - c. Övrigt comorbiditet som annan spridd tumörsjukdom, demens, svår neurologisk sjukdom etc

## Morfologisk diagnostik

Sträva efter att i möjligaste mån säkra vävnadsprov dvs. PAD för att underlätta patologens bedömning av preparat med immunohistokemi och ev. EGFR-diagnostik. För patienter med SPN (solitary pulmonary nodule) och de som planeras för kirurgi är cytologisk diagnos tillfyllest då histologiskt preparat säkras vid kirurgin.

- Bronkoskopi med histologisk och cytologisk provtagning, gärna med
  - TBNA (transbronkiell nålaspiration) – utan ultraljudvägledning kan utföras ffa på subkarinala och paratrachela tumörer
  - EBUS-TBNA(endobronkiellt ultraljud)/EUS-FNA (endoskopiskt ultraljud) – för diagnostik av centrala tumörer utan genombrott till huvudbronk eller trachea samt lymfkörtelförstoring kring trachea och huvudbronker
  - Elektromagnetisk navigation - EMN (SuperDimension) kan vara ett alternativ till transtorakal nålpunktion hos patienter med tumörer perifert om konventionell bronkoskopis räckvidd
- Transtorakal nålpunktion (TTNA) om ej diagnos vid bronkoskopi eller perifer förändring primärt
- VATS kan bli aktuell vid perifera små SPN
- Thoracotomi kan i enstaka fall bli nödvändig.

## Stadieindelning

### T-stadium

- CT-thorax – diameter på tumören, inväxt i pleura, mediastinum etc
- PET-CT – kan skilja på sekundär atelektas och tumör, underlätta bedömning av inväxt i mediastinum, pleura etc
- MR-thorax vid bedömning av inväxt i plexus brachialis, i vissa fall i mediastinum etc
- Bronkoskopi – den bronkoskopiska utbredningen avseende lobbronker och carina, bildokumentera gärna!

### N-stadium

Mediastinal stadieindelning kan utföras dels med bilddiagnostik dvs CT-thorax, PET-CT och dels **invasivt** = mediastinoskopi, VATS eller anterior mediastinotomi eller **minimalt invasivt** = TBNA, EBUS-TBNA och/eller EUS-FNA.

- CT-thorax har visat alltför dålig sensitivitet och specificitet för att kunna användas som enda bedömning av N-stadium. Dess värde i första hand är att vägleda vid invasiv staging.
- PET-CT har en hög sensitivitet dvs en negativ PET-CT innebär relativt hög sannolikhet att det inte finns spridning till mediastinala lymfkörtlar. En positiv PET-CT är dock relativt ofta falskt positiv dvs att det finns annan förklaring och bör därför verifieras med invasiv undersökning.

De minimalt invasiva undersökningarna ffa EBUS men även EUS kan utföras vid den primära bronkoskopiundersökningen medan mediastinoskopin, VATS etc kräver sövd patient och utföres av thoraxkirurg. För klassificering av lymfkörtelstationer se avsnitt TNM och stadieindelning.

- TBNA kan med fördel användas ffa för zon 7 och om lymfkörtlarna är klart förstörade i zonerna 2 och 4. Positivt utfall har högt prediktivt värde medan negativt utfall innebär att man går vidare med mediastinoskopi.
- EBUS-TBNA innebär ultraljudsledda punktioner av körtlar i zonerna 2,3-anterior, 4 och 7. Det är också lätt att punktera i zonerna 10 och 11. I vana händer har denna undersökning samma utfall som mediastinoskopi i stadieutredningen. Nackdelen är att preparaten är cytologiska jmf med histologiska preparat vid mediastinoskopi.
- EUS-FNA – med denna undersökning nås även körtlar i pos 3 posterior 5,6 samt 8 och 9. I kombination med EBUS-TBNA kan då undersökningen av de mediastinala lymfkörtlarna bli i det närmaste komplett. Kombinationen av EBU+EUS har i studier visats vara bättre än mediastinoskopi.

Invasiva undersökningar:

- Mediastinoskopi – man når körtlar i positionerna 2, 3a, 4 och 7.
- VATS – kan vara aktuell för körtlar i pos 5 och 6.

#### **Rekommendation:**

- Perifer T1 tumör (perifera tredjedelen av lungan) och PET-negativ i mediastinum – mediastinal staging behövs ej
- För övriga:
  - EBUS-TBNA +/- EUS-FNA
    - a) positivt utfall i N2 N3 - mediastinoskopi behövs ej
    - b) negativt utfall -mediastinoskopi
- Alternativt om resurser för ovanstående ej finnes
  - Remiss till thoraxkirurgisk enhet för mediastinoskopi

#### **M-stadium**

Om patienten inte har några fokala symtom är en negativ PET-CT tillfyllest. Finns positiva fynd talande för fjärrmetastasering och om detta är avgörande för behandlingsintentionen bör detta fynd verifieras morfologiskt.

PET-CT har hög sensitivitet för att påvisa fjärrmetastasering men är behäftad med icke oväsentligt antal falskt positiva utfall. Ett positivt utfall bör noga kliniskt utvärderas och om möjligt verifieras morfologiskt. I vissa fall, när detta blir kliniskt svårt och det är hög misstanke om att det är ett falskt positivt utfall kan man välja att fria. Hjälp med detta kan fås vid Multidisciplinär rond.

**Funktionsutredning inför kirurgi** – se avsnitt Utredning inför kirurgi

#### **Utredning inför palliativt syftande terapi**

Patienter som kan vara aktuella:

- Kliniskt och verifierad (morfologiskt, övertygande klinisk bild och bildmaterial) fjärrmetastasering. Undantag kan vara radikalt behandlad CNS-metastas och binjuremetastas som i enstaka fall kan behandlas med kurativt syftande behandling.
- PS  $\geq 2$
- Betydande co-morbiditet

### **Morfologisk diagnostik**

Morfologiskt behöver i princip bara den förändring som ger högst stadium verifieras. Det är dock viktigt att sträva efter histologisk diagnos när detta är möjligt med tanke på de nya behandlingsprinciper som finns. Man bör därför söka den lokal och den metod som ger störst möjlighet till histologisk diagnostik. Vid stark misstanke om fjärrmetastasering på CT eller PET-CT undersökning behöver inte stadieutredning göras mer än att verifiera fjärrmetastas och funktionsutredning inte heller utföras mer än GFR och enkel spirometri.

Sträva efter att i möjligaste mån säkra vävnadsprov dvs. PAD för att underlätta patologens bedömning av preparat med immunohistokemi och ev. EGFR-diagnostik.

Möjliga diagnostiska metoder är bland andra

- Bronkoskopi, ev med hjälp av EMN – biopsi eftersträvas
- TTNA – mellannålsbiopsi föredras för att säkra histologiskt material
- EBUS-TBNA vid mediastinal lymfadenopati eller om primärtumören ligger i anslutning till centrala luftvägar – obs endast cytologi möjlig för närvarande.
- FNA – lymfkörtlar, lever eller andra organ med misstänkt spridning
- Thoracocentes – säkra rikligt med vätska (ml?), möjlighet att gör kloss för histologisk undersökning
- Medicinsk thoracoskopi
- VATS – videoassisterad thorakoskopi
- etc

Övriga bilddiagnostiska metoder:

- MR/CT-hjärna – på vid indikation
- MR-rygg
- Ultraljud vid misstanke om levermetastaser, förstörade lymfkörtlar supraklavikulärt eller andra lokaler
- Skelettscintigrafi vid misstanke om skelettmetastasering

### **Multidisciplinär rond**

Vid den multidisciplinära rondan deltar lungmedicinare, onkolog, thoraxkirurg, patolog/cytolog, radiolog och klinisk fysiolog så att patientens situation belysas på så mångsidigt sätt som möjligt. Det är en fördel om patientansvarig läkare kan närvara. Granskning vid rondan ger också möjlighet till eftergranskning av gjorda undersökningar. I socialstyrelsens riktlinjer och i det Nationella lungcancerregistret har man starkt förordat att patienter med lungcancer skall dras på multidisciplinär rond. I Södra sjukvårdsregionen har vi dock valt att fokusera kring patienter där problem med diagnostik eller behandling kräver diskussion i ett multidisciplinärt forum. En grupp av patienter som vi fokuserar särskilt på är patienter i stadium III.

Vid anmälan till den Multidisciplinära rondan inför kirurgi är det viktigt att alla relevanta data finns: diagnos, stadieindelning och grund för denna, funktionsbedömning (enligt avsnittet om utredning inför kirurgi).



## 8. TNM och stadiindelning

Inför behandling av lungcancer har noggrann kartläggning av tumörutbredningen avgörande betydelse. Med hjälp av TNM klassifikationen kan utbredningen av sjukdomen definieras. T står för primärtumör, N för regionala lymfkörtelmetastaser och M för fjärrmetastaser. Precisering enligt TNM systemet är också en viktig del i prognosbedömning samt en förutsättning för att kunna jämföra behandlingsresultat.

Från årsskiftet 2009/2010 införs version 7 av klassificeringssystemet på initiativ av IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) och godkännande av UICC och AJCC. Utförlig beskrivning finns i "Staging manual in thoracic oncology", utgiven av IASLC. Systemet gäller icke-småcellig cancer, småcellig cancer och bronkopulmonella carcinoider.

Klinisk TNM (cTNM) görs på tillgängliga data, inklusive mediastinoskopi, som inhämtats före behandling. Patologisk TNM (pTNM) görs på ovanstående plus information efter kirurgi med PAD.

### Primärtumör (T)

- TX Primärtumören ej bedömbare *eller* tumör påvisad genom förekomst av maligna celler i sputum eller bronksköljvätska men inte synlig med röntgenologiska metoder eller vid bronkoskopi
- T0 Ingen påvisbar primärtumör
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumör  $\leq 3$  cm i största diametern, omgiven av lunga eller visceral pleura, utan bronkoskopiska belägg för växt proximalt om lobära bronker (dvs ej i huvudbronk<sup>1</sup>)
- T1a Tumör  $\leq 2$  cm i största diametern
- T1b Tumör större än 2 cm men  $\leq 3$  cm
- T2 Tumör större än 3 cm men  $\leq 7$  cm; eller tumör med minst en av följande egenskaper avseende storlek eller utbredning<sup>2</sup>:
- växt i huvudbronk  $\geq 2$  cm distalt om carina
  - inväxt i visceral pleura
  - förenad med atelektas eller obstruktiv pneumonit som når hilusområdet men inte omfattar hela lungan
- T2a Tumör större än 3 cm men  $\leq 5$  cm
- T2b Tumör större än 5 cm men  $\leq 7$  cm
- T3 Tumör större än 7 cm med minst en av följande egenskaper:
- inväxt i bröstväggen (inkluderande sulcus superior tumörer) eller diafragma eller nervus phrenicus eller mediastinala pleura eller parietala pericardiet
  - tumör i huvudbronk  $< 2$  cm distalt om carina men utan engagemang av carina
  - förenad med atelektas eller obstruktiv pneumonit omfattande hela lungan
  - separat tumörnodulus i samma lob som primärtumör
- T4 Tumör av varje storlek med inväxt i någon av följande strukturer:
- mediastinum, hjärta, stora kärl, trakea, nervus recurrens, esofagus, kotkropp, carina
  - separata tumörhärdar i annan ipsilateral lob än den som innehåller primärtumören

Anm. 1. Den ovanliga, ytligt växande tumör av varje storlek som har sin invasiva komponent begränsad till bronkväggen klassificeras också som T1a, även om den proximalt når huvudbronken.

Anm. 2. T2 tumörer med dessa förutsättningar klassificeras som T2a om  $\leq 5$  cm eller om storleken inte kan bedömas, och T2b om större än 5 cm men  $\leq 7$  cm.

Multipla tumörer skall anses vara synkrona primärtumörer om de är av olika histologi. Multipla tumörer av liknande histologi skall endast anses vara synkrona om patolog klassar tumörerna som olika subtyper av samma histopatologiska celltyp. Sådana fall får inte ha körtelmetastaser med gemensamt lymfavflöde. Dessa omständigheter är vanligast i fall av bronkioloalveolarcellscancer eller adenocarcinom av mixade subtyper med en bronkioloalveolär komponent. Multipla synkrona tumörer skall stadiaindelas separat.

### **Regionala lymfkörtlar (N)**

Regionala lymfkörtlar inbegriper intrathoracala (mediastinala, hilära, lobära, interlobära, segmentella och subsegmentella), scalenuskörtlar och supraclaviculära lymfkörtlar.

- NX Regionala lymfkörtlar kan inte bedömas
- N0 Inga regionala lymfkörtelmetastaser
- N1 Metastasering till ipsilaterala peribronkiella och/eller ipsilaterala hilära lymfkörtlar samt intrapulmonella körtlar genom inväxt av primärtumören
- N2 Metastasering till ipsilaterala mediastinala och/eller subcarinala lymfkörtlar
- N3 Metastasering till kontralaterala mediastinala lymfkörtlar, kontralaterala hilära lymfkörtlar, ipsi- eller kontralaterala skalenskörtlar eller supraclaviculära lymfkörtlar

För att korrekt klassificera p (patologisk)N rekommenderas lymfadenektomi av minst 6 stationer, varav 3 bör vara mediastinala, inkluderande den subcarinala stationen, och 3 från N1 stationer.

### **Klassificering av regionala lymfkörtelmetastaser**

1. Låg cervical, supraclaviculär och jugulum
2. Övre paratrakeal
3. Prevasikulär och retrotrakeal
4. Låg paratrakeal
5. Subaortal (aorto-pulmonella fönstret)
6. Paraaortal (uppåstigande aorta eller nära frenikusnerven)
7. Subcarinal
8. Paraesofageal (nedanför carina)
9. Lungligament
10. Lunghilus
11. Interlobär
12. Lobär
13. Segment
14. Subsegment

Stationerna eller positionerna kommer framgent att benämnas zoner. Zon 1-9 utgör N2 eller N3 beroende på vilken sida lungtumören är belägen. Zonerna 10-14 utgör N1 lymfkörtlar. För den kirurgiska diagnostiken (p-diagnostik) utgör pleura gräns mellan N1 och N2/N3. För den kliniska röntgendiagnostiken (c-diagnostik) finns definierade anatomiska gränser mellan stationerna. Station 4dx har 2 delar, en främre (tidigare kallad 3) och en bakre. Den bakre behåller namnet 4dx medan den främre benämns 4dx frontal.

### **Fjärrmetastaser (M)**

- M0 Inga fjärrmetastaser
- M1 Fjärrmetastaser
- M1a Separat tumör nodulus i en kontralateral lob  
Tumör med pleurala noduli eller malign pleura- eller pericardutgjutning<sup>3</sup>
- M1b Fjärrmetastaser

Anm. 3. Flertalet pleurala (pericardiella) vätskeutgjutningar i samband med lungcancer beror på tumören. Hos ett fåtal patienter är upprepade cytologiska undersökningar av pleuravätska (pericardvätska) negativa med avseende på maligna celler, vätskan är inte blodig och den är inte ett exsudat. Om så är fallet, och man kliniskt bedömer att vätskan inte har samband med tumören, skall man bortse från pleurautgjutningen i stadiindelningen och sjukdomen skall klassas som M0.

### Stadieindelning

Stadieindelning utformas genom kombination av subgrupper, klassificerade enligt TNM-systemet, till kategorier med likartade behandlingsmöjligheter och förväntad överlevnad. Justering av stadiindelningen har fortlöpande utförts efter ackumulation av fakta i allt större patientmaterial. I denna upplaga av vårdprogrammet har uppgradering till version 7 gjorts. Under 2009 färdigställde IASLC det arbete som bygger på data från över 80000 patienter från flera kontinenter. Systemet har godkänts av UICC och AJCC.

Occult cancer	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a,b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	Alla T	N3	M0
Stadium IV	Alla T	Alla N	M1

Tabell för stadiindelning av lungcancer baserad på TNM-klassificering:

M0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	
N0	IA	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IV
N1	IIA	IIA	IIA	IIB	IIIA	IIIA	IV
N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB	IV
N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IV
	IV	IV	IV	IV	IV	IV	M1

### Begränsad och utbredd sjukdom

Småcellig lungcancer utgör cirka 15-20% av nydiagnosticerade lungcancerfall. I tidiga stadier, T1-2N0, kan kirurgi vara en värdefull del i behandlingen och då är också klassificering enligt TNM systemet adekvat. Merparten av patienterna har emellertid vid diagnostillfället en mer avancerad sjukdom, över 90% i stadium III och IV, och då är behandlingen icke-kirurgisk. I dessa fall har indelning i begränsad respektive utbredd sjukdom visats vara fördelaktig som grund för terapival och prognosbedömning. **Begränsad sjukdom** innebär tumör begränsad till hemithorax, ipsilaterala hiluslymfkörtlar, ipsilaterala och kontralaterala supraklavikulära lymfkörtlar samt ipsilaterala och kontralaterala mediastinala lymfkörtlar. **Utbredd sjukdom** innebär metastas i kontralaterala lungan eller fjärrmetastaser i organ såsom hjärna, skelett och lever. Pleural utgjutning, ehuru kontroversiellt, har oftast bedömts som utbredd sjukdom.

## 9. Patologi

### Tabell 1. 2004 WHO/IASLC HISTOLOGISK KLASSIFIKATION AV LUNG- OCH PLEURATUMÖRER

- 1.1 Benigna förändringar
- 1.2 Preinvasiva lesioner
  - 1.2.1 Skivepiteldysplasi/carcinom in situ
  - 1.2.2 Atypisk adenomatös hyperplasi
  - 1.2.3 Diffus idiopatisk pulmonell neuroendokrincellshyperplasi
- 1.3 Maligna lesioner
  - 1.3.1 Skivepitelcancer/varianter
    - 1.3.1.1 Papillär
    - 1.3.1.2 Klarcellig
    - 1.3.1.3 Småcellig
    - 1.3.1.4 Basaloid
  - 1.3.2 Småcellig cancer/varianter
    - 1.3.2.1 Kombinerad småcellig cancer
  - 1.3.3 Adenocarcinom
    - 1.3.3.1 Acinärt
    - 1.3.3.2 Papillärt
    - 1.3.3.3 Bronkioloalveolärt
      - 1.3.3.3.1 Icke mucinöst (Clara cell/typ II pneumocyttyp)
      - 1.3.3.3.2 Mucinöst (bägarcellstyp)
      - 1.3.3.3.3 Blandat
    - 1.3.3.4 Solid cancer med mucinproduktion
    - 1.3.3.5 Blandad typ
    - 1.3.3.6 Varianter
      - 1.3.3.6.1 Högt differentierat fetalt adenocarcinom
      - 1.3.3.6.2 Mucinöst (kolloid)
      - 1.3.3.6.3 Mucinöst cystadenocarcinom
      - 1.3.3.6.4 Signetringstyp
      - 1.3.3.6.5 Klarcellig typ
  - 1.3.4 Storcellig cancer
    - 1.3.4.1 Storcellig neuroendokrin cancer
      - 1.3.4.1.1 Kombinerad storcellig neuroendokrin cancer
    - 1.3.4.2 Basaloid cancer
    - 1.3.4.3 Lymfoepiteliomliknande cancer
    - 1.3.4.4 Klarcellig cancer
    - 1.3.4.5 Storcellig cancer med rhabdoid fenotyp
  - 1.3.5 Adenoskvamös cancer
  - 1.3.6 Sarkomatoid cancer
    - 1.3.6.1 Carcinom med spolceller och/eller jätteceller
      - 1.3.6.1.1 Pleomorfa carcinom
      - 1.3.6.1.2 Spolcelliga carcinom

- 1.3.6.1.3 Jättecellscarcinom
- 1.3.6.2 Carcinosarkom
- 1.3.6.3 Pulmonellt Blastom
- 1.3.7 Carcinoid
  - 1.3.7.1 Typisk carcinoid
  - 1.3.7.2 Atypisk carcinoid
- 1.3.8 Cancer av spottkörteltyp
  - 1.3.8.1 Mukoepidermoid cancer
  - 1.3.8.2 Adenoidcystisk cancer
  - 1.3.8.3 Andra
- 1.3.9 Oklassificerad cancer
- 2. Mjukdelstumörer
- 3. Mesoteliala tumörer
  - 3.1 Benign
    - 3.1.1 Adenomatoid tumör
  - 3.2 Malignt
    - 3.2.1 Epitelialt mesoteliom
    - 3.2.2 Sarkomatöst mesoteliom
      - 3.2.2.1 Desmoplastiskt mesoteliom
    - 3.2.3 Bifasiskt mesoteliom
    - 3.2.4 Andra
- 4. Diverse tumörer
- 5. Lymfoproliferativa sjukdomar
  - 5.1 Lymfoid interstitiell pneumoni
  - 5.2 Nodulär lymfoid hyperplasi
  - 5.3 Låggradig marginalzons B-cellslymfom av MALT-typ\*
  - 5.4 Lymfomatoid granulomatos
- 6. Metastaser
- 7. Oklassificerade tumörer
- 8. Tumörliknande lesioner

\* Mucosa Associated Lymphoid Tissue

## **Kommentar till klassifikation**

### **Preinvasiva lesioner**

Förutom skivepiteldysplasi har även "atypisk adenomatös hyperplasi" tagits upp som en preinvasiv lesion i den nya klassifikationen. Sambandet mellan "atypisk adenomatös hyperplasi" och adenocarcinom får dock fortfarande anses vara oklart.

## Skivepitelcancer

Oftast centralt växande. Man skall kunna påvisa keratinisering och/eller intercellulärbryggor (spinocellulär differentiering). Lågt differentierade tumörer kan vara svåra att skilja från storcellig cancer med endast små områden med keratinisering eller spinocellulär differentiering. I praktiken klassificerar man således efter den högst differentierade delen av tumören. Vanligaste morfologiska varianten är sannolikt klarcellig. En småcellig variant uppbyggs av celler med sparsam cytoplasma och uppvisar även ”nuclear molding”. Kombinationen skivepitelcancer- småcellig cancer bör alltid övervägas. I bronkoskopiska biopsier och cytologi kan det vara svårt att exakt ange typ av tumör. Två saker är emellertid viktiga att ta ställning till; SCLC gentemot NSCLC, samt att inom gruppen NSCLC skilja mellan skivepitelcancer och icke-skivepitelcancer. *Immunohistokemiskt* är all skivepitelcancer positiv för CK5 (eller CK5/6) och p63 medan TTF-1 alltid är negativ. Skivepitelcancer i lunga och bronker kan därmed sägas ha en ”icke lungspecifik immunofenotyp” (CK5+/p63+/TTF-1-). Däremot finns ingen säker metod att skilja primär skivepitelcancer från metastatisk skivepitelcancer från t ex huvud hals området.

## Småcellig cancer

Består av små (dubbelt lymfocyt) eller medelstora celler som växer diffust, i kolvar, trabekler eller rosetter, de senare kan vara svåra att skilja från körtelrör. Cellkärnorna ligger ofta tätt packade och uppvisar s k ”nuclear molding”. De är rundade eller ovala med tät kromatinteckning och oftast obetydlig nukleol. Den klassiska ”oat cell” typen anses till viss del vara en artefakt som hänför sig till dåligt fixerat obduktionsmaterial respektive biopsier med krossartefakter och cytologiska preparat med degenererade celler. Med bättre fixering framträder nukleolerna tydligare. I gällande klassifikation finns endast småcellig cancer med varianten kombinerad typ (småcellig kombinerad med adeno- eller skivepiteldifferentiering). Kombinerade tumörer anges vara ovanliga men skiljer sig inte prognostiskt från vanlig SCLC. En småcellig komponent, även om det samtidigt finns annan differentiering, skall således rapporteras då det är såväl prognos- som behandlingsbestämmande. Efter behandling ändras histologin relativt ofta till ”icke småcellig typ”. *Immunohistokemiskt* finner man oftast enbart lågmolekylära cytokeratiner såsom 8, 18 och 19. Merparten är positiva för TTF-1. Någon, eller några, av de neuroendokrina markörerna chromogranin, synaptofysin och CD56 är oftast positiva. CEA och EMA kan vara negativa eller positiva.

## Adenocarcinom

I den gällande WHO-klassifikationen har man behållit alla tidigare undergrupper, men även infört begreppet ‘adenocarcinom av blandad typ’. Eftersom man ofta hittar mer än ett växtsätt i adenocarcinom är detta numera den vanligaste typen. Undergruppering och malignitetsgradering av adenocarcinom på bronkoskopiska biopsier (eller cytologi) är svårt och bör undvikas.

Merparten är perifert belägna, ofta med en typisk pleuraindragning, dvs tumören ser ut att vara navlad pga att pleura dras ner i själva tumören. Ibland uttalad tillblandning av kolpigment. Detta har tidigare uppfattas som central ärrbildning och har gett upphov till konceptet om s k ”ärrcancer”. Det finns dock överväldigande bevis för att ärrbildningen är en följd av tumörens växtsätt och inte tvärt om. Man bör dock lägga märke till att patienter med fibroserande alveolit och lungfibros av annan anledning har en förhöjd risk för lungcancer (äkte ärrcancer), vilken kan vara av alla histologiska typer men ofta är adenocarcinom.

Bronkioloalveolär cancer växer i befintliga alveolarsepta utan signifikant stromareaktion. Två typer finns beskrivna. För att möjliggöra avgränsning gentemot andra typer av adenocarcinom skall termen reserveras för de fall där hela tumören visar ett bronkioloalveolärt växtmönster och i gällande WHO klassifikation definierar man bronkioloalveolär cancer som icke invasiv.

Om tumören invaderar stroma, kärl eller pleura klassificeras den som adenocarcinom, blandad typ med övervägande bronkioloalveolärt växtsätt. Ovanliga typer av primära pulmonella adenocarcinom som tillkommit i 2004 års klassifikation är bl a signetrings-cancer och mucinöst cystadenocarcinom.

*Immunohistokemiskt* finner man lågmolekylära cytokeratiner såsom CK7, 18 och 19 medan CK5 och CK20 alltid är negativa, möjligen svagt eller fokalt positiva. Även EMA är vanligen positiv. Mer än 95 % av adenocarcinom i lunga är positiva för CEA och B72.3 vilket även är viktigt för differentialdiagnostiken gentemot mesoteliom. Majoriteten, 70–90%, är positiva för TTF-1, detta i motsats till adenocarcinom från andra lokaler samt mesoteliom. Napsin A är en tämligen ny markör som anges ha högre sensitivitet för adenocarcinom i lunga än TTF1. Däremot har den lägre specificitet eftersom den är positiv även i en del metastaser, bl.a. i många fall av njurcancer, såväl papillära som klarcelliga.

### **Adenosquamös cancer**

Diagnosen skall reserveras för de relativt få tumörer som uppvisar två huvudsakliga (vanligen högt differentierade) komponenter. De är ofta perifert belägna och makroskopiskt och kliniskt mest lika adenocarcinom.

### **Storcellig cancer**

Storcellig cancer är en ”icke småcellig cancer” som inte visar differentiering gentemot skivepitelcancer eller adenocarcinom och är således en uteslutningsdiagnos. I den nya klassifikationen finns flera nya undergrupper, bl.a. storcellig neuroendokrin cancer. Subtypen klarcellig cancer uppbyggs av stora celler med relativt begränsad kärnatypi och ljus cytoplasma innehållande glykogen. Metastas från njurcancer måste alltid övervägas. Diagnosen kan vara svår på bronkbiopsier. I stället kan man då använda beteckningen ”icke småcellig cancer”. *Immunohistokemiskt* cytokeratinfenotyp är i stort som för adenocarcinom, dvs CK7, 18 och 19 positiva medan CK5 är negativ. Många är också positiva för vimentin, CEA och EMA. Omkring hälften är positiva för TTF-1. Storcellig cancer och adenocarcinom har således delvis gemensam immunofenotyp, vilket tidigare även påvisats med elektronmikroskopi. De fall av storcellig cancer som är TTF-1 negativa kan således fortfarande vara svåra att skilja från metastaserande njurcancer.

### **Cancer med pleomorfa, sarkomatoida eller sarkomatösa element**

I 2004 års WHO klassifikation utgörs denna grupp av *pleomorf cancer*, *spolcellig cancer* (tidigare sarkomatöst växande skivepitelcancer), *jättecells cancer* (tidigare en subgrupp av storcellig cancer), *carcinosarkom* och *pulmonellt blastom*. **Pleomorf cancer** definieras som skivepitelcancer, adenocarcinom eller storcellig cancer kombinerad med spolcellig cancer eller jättecells cancer eller en cancer med enbart spolceller och jätteceller. Sarkomatöst växande (spolcellig) cancer har en epitelial fenotyp (uttrycker cytokeratin) även i sarkomatoida områden. **Jättecells cancer** växer med stora flerkärniga tumörjätteceller. **Carcinosarkom** har liknande utseende som på andra lokaler och växer med två distinkta komponenter, en med epiteliala celler (vanligen skivepitelcancer) och den andra med primitiva spolceller som är cytokeratinnegativa, men positiva med vimentin och ibland också med andra mesenkymala markörer såsom desmin. Ibland finns heterologa komponenter (vanligen kondrosarkom eller osteosarkom). **Pulmonellt blastom**, slutligen, anses nu vara en äkta blandtumör med en primitiv mesenkymal komponent och en epitelial komponent som liknar adenocarcinoma av endometrioid typ med tubulära eller kribriforma formationer med omoget cylinderepitel. Prognosen för alla dessa typer är ungefär liknande, och ungefär som för andra typer av lungcancer.

## Carcinoid

Var god se kapitel för neuroendokrin lungcancer.

## Immunohistokemi

Immunohistokemiska markörer vid lungcancer

Typ	TTF1	p63	CK5	CK7	CKMNF	CEA	EMA
Adenocarcinom	+ (70-90%)	-	-	+	+	+	+
Skivepitelcancer	-	+	+	+/-	+	+/-	+/-
Småcellig cancer	+ >90%	-	-	+	+	+/-	+/-
Storcellig cancer	+ 50%	-	-	+	+	+/-	+/-

TTF-1 = thyroid transcription factor-1, CK = cytokeratin, CKMNF = cytokeratin 10, 17, 18, CEA = carcinoembryonic antigene, EMA = epithelial membrane antigene,

Sammanfattningsvis kan sägas att alveolära celler i human lunga innehåller cytokeratin polypeptider typiska för sk ”körtelepitel” (CK7, 8, 18 and 19) medan basala celler i bronkepitelet (som även är stamceller i bronkepitelet) innehåller CK5 och CK6. Alla adenocarcinom uttrycker cytokeratiner typiska för ”körtelepitel”. Detsamma gäller småcellig cancer, medan skivepitelcancer har en mer komplex cytokeratinfenotyp (CK5, 6, 8, 13, 17, 18 and 19). Thyroid transcription factor (TTF-1) är ett kärnprotein som förekommer i thyreoideas follikelceller samt i typ II pneumocyter i alveolerna och i Clara celler i bronkioler. Detta är således ett mycket lungspecifikt antigen och TTF-1 uttrycks i mer än 75% av alla adenocarcionom och i mer än 90% all småcellig cancer samt i ungefär hälften av storcellig cancer, men aldrig i skivepitelcancer.

## Anvisningar för preparathantering vid pulmectomi, lobectomi och segmentresektion

- Preparatet skall inkomma färskt till patologavdelningen
- Mät hela preparatet
- Mät tumörstorlek (observera gränser för pT faktor vid 2, 3, 5 och 7 cm)
- Notera tumörläge (centralt, perifert); mät avstånd tumör – proximal bronkkant vid centrala tumörer (dessa undersökes oftast lättast från bronksidan och ‘perifera’ från pleurasidan)
- Preparatet bör bevaras så intakt som möjligt för endobronkiell fixering (ger betydligt förbättrad morfologi)
- Från den ofixerade tumören tages två imprint; ett lufttorkat för Giemsa-färgning och ett spritfixeras för H&E
- En bit fryses i -80° för molekylärbiologiska undersökningar och eventuell flödescytometrisk DNA analys
- En bit tages från samma ställe som övriga prov (kontroll på att det finns tumörvävnad, t ex för flödesmätning) och lägges i dosa direkt
- Därefter fixering med formalin via kanylering av bronk. Använd vanlig formalinpump med ett lätt- måttligt tryck, alternativt spruta och kanyl vid små preparat. Arbeta i dragskåp. Fixeringen kan modifieras efter tumörens läge och preparatets utseende. Med 6 % formalinlösning ger denna metod ett helt genomfixerat preparat på 2 dygn. Med 10 % formalalinlösning kan fixeringstiden avkortas
- Utskärning av rutinhistologi
- Notera utgångsbronk om möjligt. Avstånd till resektionskant (centralt belägna tumörer). Engagemang av pleura viscerales? Överväxt på thorax (bröstväggsresektion) eller mediastinum (det senare kan vara svårt att bestämma)?
- 1 bit (tvärsnitt) från resektionskant (proximal bronkkant)



- 3 bitar från tumör, + eventuellt 1 bit övergång bronk- tumör (obs: längssnitt)
- 1 tumörbit tages mot närmaste pleuraytan (perifera tumörer för bestämning av pleurainväxt)
- 1 bit lunga distalt om tumör (centralt belägna tumörer)
- 2 bitar övrig lunga
- Samtliga regionala lgl som framdissekeras i preparatet samt av kirurgen inskickade lgl från olika stationer i separat märkta burkar (1 bit från varje) för 'patologisk stadiindelning'
- Vid pleuranära tumörer skall man alltid göra Vg-elastin eller annan elasticafärgning. Man kan då lättare konstatera om pleurainväxt föreligger. Detta har störst betydelse vid tumörer <3 cm eftersom inväxt i pleura viscerale ändrar stadi från pT1 till pT2
- Tumörtyp bör anges utifrån gällande WHO klassifikation (Tabell 1)

### Små biopsier

I små diagnostiska biopsier såsom bronkoskopiska px kan det ibland vara svårt att avgöra typ av tumör, pga för lite eller maltreterat tumörmaterial. Transtorakala mellannålsbiopsier kan medföra liknande problem även om de oftast innehåller mer tumörmaterial.

### Lungcytologi

**Exfoliativ cytologi** = ytdiagnostik

**Aspirationscytologi** = punkt- och djupdiagnostik

**Exfolierade celler** visar ofta degenerativa cellförändringar, tätare hyperkromatiska mindre kärnor och hyalin amfofil cytoplasma. **Sputum/sköljvätskor** är exempel på exfoliativ cytologi; icke riktad provtagning av celler som ramlat av själv eller fått minimal hjälp att ramla av. **Borstprov** är exempel på "forcerad" exfoliativ cytologi - oftast riktad endoskopisk provtagning - och ger löst liggande deskvamemat cellmaterial från slemhinnan men också välbevarade avlyfta celler och cellförband.

**Aspirationscytologi** = finnålspunktion transbronkiellt/perkutant som karakteriseras av huvudsakligen välbevarade celler där bakgrund speglar förekomst av sekretionsprodukter, tumörnekros (ev inflammation). Enhetlig cellbild med isolerade och förbandsvis anordnade celler och ibland stromafragment som speglar tumörens arkitektur. Effektivast vid hilusnära, submucösa respektive perifera tumörer.

**Cellblock** = formalinfixerat och paraffininbäddat cytologiskt material från vätskor såsom pleuravätska, pericardvätska eller ascites, eller från bronkborstar, nålbiopsier m.m.

Vid diagnostik av småcellig cancer skall man komma ihåg att i cytologiskt material är klassisk oatcelltyp den vanligaste och den med bäst definierade diagnostiska kriterier. Kombinerad typ svår att cytologiskt diagnostisera; kräver att man i cellprovet ser såväl typisk bild av småcellig cancer som otvetydig adeno/skivepitel komponent.

## 10. Biomarköranalyser inför behandling med tyrosinkinashämmare (TKI) vid avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC)

Riktlinjer utfärdade av Svenska Lungcancer StudieGruppen (SLUSG) 2010.

### Första linjens behandling

EGFR mutationsanalys rekommenderas i första hand och då enligt prioriteringen nedan. Rekommendationen är att alla icke rökande patienter med adenocarcinom där medicinsk behandling kommer ifråga **skall** genomgå EGFR mutationsanalys och att alla patienter med adenocarcinom **bör** erbjudas EGFR mutationsanalys (med beredskap för att "sanningen" kan ändras fort).

1. icke-rökare
2. adenocarcinom
3. alla patienter med NSCLC för att vinna erfarenhet och kunskap

### Vävnad för EGFR mutationsanalys

Formalinfixerat paraffin inbäddat material

1. bronkbiopsi, mellannål, VATS biopsi, operationsmaterial
2. cellblock preparerat från pleuravätska
3. cellblock preparerat från bronkborstar, nålbiopsier m.m. avsköljt i cytolyt

### Andra linjens behandling

Om EGFR mutationsanalys ej är utförd inför första linjens behandling **bör** sådan, alternativt EGFR FISH, i första hand övervägas inför val av andra linjens behandling. EGFR IHC och användandet av kliniska markörer rekommenderas i andra och tredje hand.

1. EGFR mutationsanalys och/eller EGFR FISH
2. EGFR immunohistokemi betraktas tills vidare som rådgivande inför behandling tillsammans med
3. kliniska markörer (kvinna, icke-rökare, adenocarcinom, asiatiskt ursprung)

### Vävnad för EGFR analys inför andra linjens behandling

1. Formalinfixerat paraffin inbäddat material
  - a. bronkbiopsi, mellannål, VATS biopsi, operationsmaterial
  - b. cellblock från pleuravätska
  - c. cellblock preparerat från bronkborstar, nålbiopsier m.m. avsköljt i cytolyt
2. För FISH även lufttorkat cytologiskt material (+/- tidigare Giemsa färgning)
  - a. pleuravätska
  - b. bronkborstar
  - c. nålbiopsier m.m.

### Bakgrund

Tyrosinkinashämmarna (TKI) gefitinib och erlotinib har använts på selekterade patientmaterial med avancerad NSCLC med variabelt behandlingssvar. För att prediktera svaret på behandlingen har flera randomiserade placebokontrollerade studier (RCT) och andra studier evaluerat EGFR-uttryck på proteinnivå med immunohistokemi (IHC), samt på gennivå med bestämning av antalet kopior av EGFR-genen med fluorescent in situ hybridisering (FISH) och med påvisande av mutationer i EGFR-genen (mutationsanalys). Klinisk validitet och applicerbarhet av dessa test har emellertid varit kontroversiella.

### **A 1. Första linjens behandling?**

I en asiatisk fas III studie (IPASS) av avancerad NSCLC (Mok, Wu et al. 2009) randomiserades 1217 patienter (icke rökare/light smokers, adenocarcinom) till gefitinib eller carboplatin/paclitaxel. PFS för gefitinib versus carboplatin/paclitaxel; 261 mut+ patients (HR 0.48;  $P < 0.001$ ), 176 mut- patients (HR 2.85;  $P < 0.001$ ). OS som redovisades vid ESMO Milano oktober 2010 (Yang 2010) skiljde sig inte åt mellan grupperna, 18,8 versus 17,4 mån. Anledningen anses vara att många patienter i båda grupperna korsades över till den andra behandlingen vid progress. Skillnaden i OS mellan mut+ och mut- var ca 10 mån till fördel för mut+. Vid ESMO redovisades även en första linjens studie av erlotinib versus gemcitabin/carboplatin (Zhou 2010). 186/549 mut+, 165 randomiserades och 154 inkluderades i studiepopulationen (82 erlotinib; 72 gem/carb). PFS var 13,1 versus 4,6 mån för erlotinib versus gemcitabin/carboplatin (HR 0.16 (0.10 -0.26);  $p < 0.0001$ ). OS ej uppnådd.

West Japan Oncology Group studerade i en fas III studie (WJTOG3405) effekten av gefitinib jämfört med cisplatin plus docetaxel i 177 kemoterapinaiva EGFR mut+ patienter med NCSLC (Mitsudomi, Morita et al. In Press, Corrected Proof.). Gefitinibgruppen uppvisade signifikant längre PFS (9,2 vs. 6,3 mån; HR 0,489, 95% CI 0,336–0,710,  $p < 0.0001$ ).

I en studie från Taiwan av 328 patienter med NSCLC, stadium IIIb eller IV, bestämdes EGFR mutationsstatus (Wu, Yu et al. 2008). Mut+ behandlades med gefitinib och klassades sedan som kemonäva ("first line",  $n = 91$ ) eller kemobehandlade ("second line",  $n = 61$ ). Varken OS efter start av terapi eller PFS efter start av gefitinib terapi skiljde sig signifikant åt.

En studie avseende screening för EGFR mutationer av över 2000 patienter (Rosell, Moran et al. 2009) visade att mut+ som behandlades med erlotinib i första eller senare linjen hade en mycket bättre överlevnad än historiska kontroller (PFS och OS 14 respektive 27 månader).

### **A 2. Slutsats!**

EGFR mut+ patienter har bättre behandlingssvar och ökad PFS (Mok, Wu et al. 2009) (Ohe, Ichinose et al. 2009) (Mitsudomi, Morita et al. In Press, Corrected Proof.). Data angående OS är fortfarande ofullständiga men ett par studier tyder på bättre OS för mut+ patienter med såväl erlotinib (Rosell, Moran et al. 2009) som gefinib (Wu, Yu et al. 2008) (Yang 2010). I två studier var OS samma i first och second line (Rosell, Moran et al. 2009) (Wu, Yu et al. 2008).

Mot bakgrund av detta rekommenderas i första hand EGFR mutationsanalys inför första linjens behandling om EGFR TKI är ett alternativ för behandling.

### **B 1. Andra och tredje linjens behandling**

Studier angående EGFR TKI antyder högre responsfrekvens och median överlevnad för kvinnor, icke rökare, adenocarcinom och asiater (Shepherd, Rodrigues Pereira et al. 2005). Betydelsen av mut+ och EGFR+ samt *k-ras* mut+ vid behandling med EGFR TKI har blivit belyst (Toschi and Cappuzzo 2007). Det finns få prospektiva RCT, dock en meta-analys av nästan 5000 fall (Gupta, Dastane et al. 2009) som talar för att samtliga test (immunohistokemi, FISH, mutationsanalys) signifikant predikterar för svar på gefitinib behandling hos patienter med adenocarcinom.

Registreringsstudien för erlotinib "second line", fas III-studien BR.21 ( $n = 731$ ) jämförde erlotinib med "best supportive care" (Shepherd, Rodrigues Pereira et al. 2005). Erlotinib medförde signifikant längre median överlevnad (6,7 v. 4,7 månader) och PFS (2,2 v. 1,8 mån). Slutliga biomarkördata från BR.21 har nyligen rapporterats (Zhu, da Cunha Santos et al. 2008). Behandlingssvar för mut+ var 27% och för mut- 7% ( $p = .03$ ). Behandlingssvar för

FISH+ var 21% och för FISH- 5% ( $p=0.02$ ). Skillnaden i OS för mut+ v. mut- var inte signifikant medan FISH+ gav en signifikant överlevnadsvinst ( $HR=0.43$ ,  $p=0.004$ ). Vid multivariat analys var endast FISH+ signifikant ( $p=0.005$ ). Detta talar starkt för en behandlingvinst med erlotinib för FISH+ patienter, åtminstone i andra linjen.

SATURN (n = 889), fas III studie som jämför underhållsbehandling med erlotinib med placebo för patienter som inte progredierat på initial platinumbehandling. Erlotinib behandlade visade en signifikant ökad PFS med tydligast effekt hos EGFR mut+ patienter (Cappuzzo, Ciuleanu et al. 2009) ( $HR=0.10$ , 95% CI 0,04-0,25,  $p<0,0001$ ) samt med en ökad OS oavsett mutationsstatus ( $HR=0,81$ , 95% CI 0,70-0,95,  $p=0,0088$ ).

I fas III studien ISEL användes gefitinib, men ingen signifikant skillnad i överlevnad påvisades jämfört med placebo (Thatcher, Chang et al. 2005). I fas III-studien INTEREST med 1466 patienter, "second line" efter platinumbaserad terapi, jämfördes gefitinib med docetaxel. Ingen signifikant skillnad i överlevnad noterades (non-inferiority-analysis), men gefitinib hade en mer fördelaktig toxicitetsprofil. En subgruppsanalys visade bättre ORR för gefitinib hos mut+ ( $p=0.0361$ ), (Douillard, Shepherd et al. 2009).

I en nyligen publicerad screening studie från den spanska lungcancergruppen avseende 2105 patienter fann man 16 procent EGFR mut+. Dessa patienter behandlades med erlotinib och visade en median PFS på 14 mån och OS på 27 mån, vilket är mycket bättre än kemoterapibehandlade patienter utan mutation som har en median total överlevnad på 12 mån (Rosell, Moran et al. 2009).

I en studie från Taiwan av 328 patienter med NSCLC, stadium IIIb eller IV, bestämdes EGFR mutationsstatus (Wu, Yu et al. 2008). Mut+ behandlades med gefitinib och klassades sedan som kemonäva ("first line", n = 91) eller kemobehandlade ("second line", n = 61). Varken OS efter start av terapi eller PFS efter start av gefitinib terapi skiljde sig signifikant åt.

## B 2. Slutsatser

En meta-analys (Gupta, Dastane et al. 2009) talar för att immunohistokemi+, FISH+, och mut+ predikterar behandlingssvar på gefitinib för patienter med adenocarcinom. Biomarkördata från BR.21 (Zhu, da Cunha Santos et al. 2008) talar starkt för en behandlingvinst av erlotinib för FISH+ patienter i andra linjen. SATURN studien visar signifikant ökad PFS för erlotinib, fr a för EGFR mut+ patienter, men även för FISH+ och immunohistokemi+ patienter (Cappuzzo, Ciuleanu et al. 2009). Slutligen, mut+ patienter behandlade med erlotinib visade en OS på 27 mån, vilket är mycket bättre än historiska kontroller (Rosell, Moran et al. 2009).

Inför andra linjens behandling, om EGFR mutationsanalys ej är utförd tidigare, rekommenderas EGFR mutationsanalys och/eller EGFR FISH. EGFR IHK och kliniska markörer rekommenderas i andra och tredje hand.

SLUSG har givit ut rekommendationer avseende EGFR-mutationstestning enligt bilaga 3.

## Referenser

Cappuzzo, F., T. Ciuleanu, et al. "SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC." *J Clin Oncol* 2009;27(suppl; abstr 8001): 15s.

- Douillard, J. Y., F. A. Shepherd, et al. "Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib and Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From the Randomized Phase III INTEREST Trial." *J Clin Oncol* 2009.
- Gupta, R., A. M. Dastane, et al. "The predictive value of epidermal growth factor receptor tests in patients with pulmonary adenocarcinoma: review of current "best evidence" with meta-analysis." *Hum Pathol* 2009;40(3): 356-365.
- Mitsudomi, T., S. Morita, et al. (In Press, Corrected Proof.). "Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial." *The Lancet Oncology*.
- Mok, T. S., Y. L. Wu, et al. "Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma." *N Engl J Med* 2009;361(10): 947-957.
- Ohe, Y., Y. Ichinose, et al. "Phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib (G) versus carboplatin/paclitaxel (C/P) in selected patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (IPASS): Evaluation of recruits in Japan." *J Clin Oncol* 2009;27((suppl; abstr 8044^)): 15s.
- Rosell, R., T. Moran, et al. "Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer." *N Engl J Med* 2009.
- Shepherd, F. A., J. Rodrigues Pereira, et al. "Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med* 2005;353(2): 123-132.
- Thatcher, N., A. Chang, et al. "Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)." *Lancet* 2005;366(9496): 1527-1537.
- Toschi, L. and F. Cappuzzo. "Understanding the New Genetics of Responsiveness to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors." *Oncologist* 2007;12(2): 211-220.
- Wu, J. Y., C. J. Yu, et al. "First- or second-line therapy with gefitinib produces equal survival in non-small cell lung cancer." *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(8): 847-853.
- Yang, C.-H. "Final overall Survival (OS) results from a phase III, randomised, open-label, first-line study of Gefitinib (G) V Carboplatin/Paclitaxel (C/P) in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS)." *ESMO Abstract: LBA2 2010*.
- Zhou, C. C. (2010). "Efficacy results from the randomised phase III optimal (CTONG 0802) study comparing first-line Erlotinib versus Carboplatin (CBDCA) plus Gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (PTS) with EGFR activating mutations." *ESMO Abstract: LBA13 2010*.
- Zhu, C. Q., G. da Cunha Santos, et al. (2008). "Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21." *J Clin Oncol* 2008;26(26): 4268-4275.

## 11. Utredning inför lungcancerkirurgi

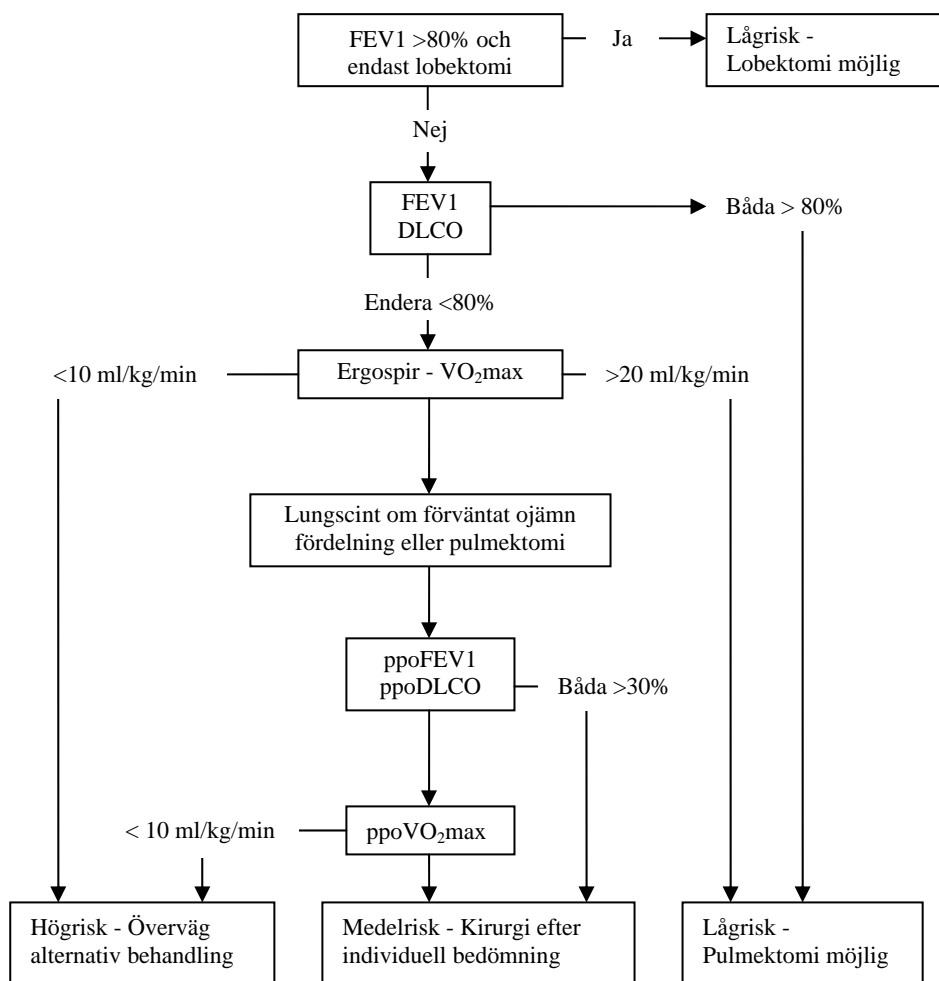
### Lungfunktion

Spirometri och diffusionskapacitet (DLCO) skall utföras för alla op-fall. Undantag om patienten har FEV1 >80% av förväntat samt att det är uppenbart att endast lobektomi behöver göras. Då räcker det med enkel spirometri.

Ange FEV1 och DLCO i absoluta tal samt i % av förväntat alternativt patientens normalvärden i absoluta tal. Ange gärna ppoFEV1 och ppoDLCO i % av normalvärden. Nödvändigt i gränsfall enl flödesschema nedan.

Prediktiv postop funktion (ppo): uppmätt absolutvärde subtraheras med värdet för den del som skall exstirperas och relateras därefter till förväntad funktion.

Exempel: patient med FEV1 1,8 mot förväntat 3,2 och behov av ovanlobectomi dx:  $1,8 - \frac{3}{20} \times 1,8 = 1,65$  ( $\frac{3}{20}$  står för antal segment som skall bort relaterat till totala antalet segment). ppoFEV1 1,65 absolut utgör  $1,65/3,2 \times 100 = 52\%$  relativt värde = ppoFEV1 i % av normalvärde.



Eftersom många individuella faktorer kan spela in bör ingen patient med tekniskt resektabel tumör avrådas kirurgisk behandling pga begränsad lungfunktion utan att patienten diskuterats antingen vid tumör rond eller vid telefonkonferens mellan lungläkare och thoraxkirurg. Om förmodad ojämn fördelning måste lungscintigrafi utföras med separat jämförelse av loberna funktionsfördelning.

### **Ergospirometri**

Ger såväl arbetsprov med coronarfunktionsbedömning som syreupptagningsförmåga. Indikation enligt ovan samt vid pulmektomi oavsett spirometri- och diffusionskapacitetsresultat. Kan utföras i Lund, Malmö och Helsingborg.

### **Lungscintigrafi**

Om patienten förmodas ha ojämn fördelning behöver lungscintigrafi utföras för att kunna beräkna prediktivt postoperativt FEV1 (ppoFEV1) respektive diffusionskapacitet (ppoDLCO).  
Utförs alltid inför pulmektomi.

### **Hjärtfunktion**

*Vilo-EKG.* Obligat.

*Arbets-EKG.* Om angina/coronarsjukdom, förmodad pulmektomi och/eller anamnestiskt väsentligt nedsatt arbetskapacitet. Ingår som en del i ergospirometri.

*UKG.* Om klaffsjukdom, kliniskt eller anamnestiskt svikt och/eller preoperativ cardiotoxisk kemo-radioterapi.

### **Bronkoskopi**

Efter sedvanliga principer för att diagnostisera lungcancer. Obligat vid tumör som kan beröra huvudbronk och lobbronk för att bestämma resektionsnivå. Ej nödvändigt för att leta efter en eventuell andra central förändring hos patient med liten perifer tumör. Ange i remissen om makroskopiskt fritt. Om endobronkiell tumör beskrivs utbredningen men ännu hellre foto/video dokumentation. Om tumören sitter nära en bronkdelning är biopsi för nivådiagnostik till nytta för val av resektionslinje peroperativt.

### **Röntgen**

*CT* thorax och övre buk. Obligat.

*MR.* Vid Pancoast-tumör med frågeställning inväxt i aperturkärlet eller plexus. I utvalda fall av mediastinal inväxt.

### **PET-CT**

FDG-PET-CT omfattande hals, thorax, buk och bäcken. Obligat. T1 som är PET negativ i mediastinum **och** CT visar normalstora lymfkörtlar (<1cm "short axis") och tumören inte är helt central kan vi avstå mediastinoskopi.

### **M1 – screening**

PET-CT.

I fall av T4 eller N2 NSCLC samt operabel SCLC utförs MR hjärna.

### **Blodsmitta**

Alla patienter screenas för hepatit B och C och HIV.

### **Utredningsaspekter på T-sjukdom**

Lungröntgen fungerar som screeninginstrument vid symptom men är inte tillräcklig för preoperativ detaljinformation. CT görs för att bedöma eventuell inväxt i thoraxvägg och mediastinum. Operation kan i många fall genomföras trots inväxt varför bilder bör skickas till thoraxkirurg för bedömning. MR kan vara av värde för preoperativ planläggning avseende stora kärl och är nödvändig för bedömning av Pancoast-tumörer. Korrekt preoperativ information om eventuell mediastinal inväxt är angelägen för att undvika onödiga thorakotomier. Å andra sidan kan det vara omöjligt att på basen av preoperativ värdering särskilja T3 och extirpabel T4 från icke extirpabel T4 varför dessa patienter vid tveksamhet bör exploreras. Ofta väljs multimodalitetsbehandling varför patienten skall diskuteras vid multidisciplinär rond.

### **Utredningsaspekter på N-sjukdom**

CT ger storleksvärdering, "short axis" längre än 1 cm bedöms som patologiskt förstora. PET-scan kan påvisa metastas med detektionsgräns cirka 6-7 mm. Förekomst av hypermetabol lymfkörtel får dock inte leda till att patienten inte opereras utan histopatologisk bedömning via mediastinoskopi eller EBUS/EUS. Ambitionen är att successivt använda EBUS/EUS i större omfattning i stället för mediastinoskopi och därmed spara kirurgiska ingrepp för terapeutiska åtgärder. Risken för förekomst av mediastinala lymfkörtelmetastaser är liten vid skivepitelcancer mindre än 2 cm samt perifert (i lungans yttre tredjedel) adenocarcinom mindre än 1 cm varför dessa patienter kan opereras direkt. Efter genomgång av resultaten i Lund kunde vi konstatera att kombinationen normalstora lgl på CT, Pet negativitet mediastinalt samt liten cancer (T1 och perifer T2a) korrekt värderar mediastinum. Vi fann endast en patient som trots det var körtelpositiv i resektatet. Detta anses acceptabelt eftersom publicerade data visar att kirurgi som en behandlingsdel vid minimal N2 gör nytta.

### **Utredningsaspekter på M-sjukdom**

PET-CT är obligat, bl a för metastasdetektering för patient som kan opereras. Övrig metastasscreening görs inte utan diagnostik utförs endast vid symptom. CT skulle utföras i de utvalda fall av N2 och T4 som erbjuds trippelbehandling (kemoterapi + radioterapi + kirurgi). Detta gäller också de fall av stadium I-II SCLC som planeras för kirurgi. Om carcinoid görs preoperativ octreotidscint.



## 12. Lungcancerkirurgi

### Vilka tumörtyper skall behandlas kirurgiskt?

**T1** och **T2** lobektomi, bilobektomi eller pulmektomi om radikalitet så kräver, kil-/segmentresektion om funktionella hinder. Grundregeln minst lobektomi har kommit att ifrågasättas på senare år då man, framför allt från Japan, presenterat goda resultat efter mindre resektion vid små tumörer. Detta gäller speciellt om de inte varit täta (ground glass opacity). Viktigt att även vid mindre kirurgi göra lymfkörtelresektion. Om inte mikroskopisk radikalt utförs reresektion alternativt postoperativ radioterapi.

**T3** se ovan + resektion av bröstvägg, perikard eller diafragma en bloc följt av rekonstruktion. Adjuvant radioterapi rekommenderas om ingreppet, efter histologisk granskning, inte anses radikalt. Övre sulcus tumörer, också benämnda Pancoast tumörer, utgör en specialform av bröstkorgsinväxt. Tumörerna växer tidigt utanför pleura och in i övre thoraxaperturen och kan engagera de nedre cervikala och övre thorakala nervrötterna, sympatiska gränssträngen med ganglion stellatum, de övre revbenen, kotkroppar och subclaviakärl. Merparten av patienterna söker pga skulder-arm smärta och lång tid har ofta förflutit innan patienten når lungspecialist eller thoraxkirurg. Vid armsmärta utan förklaring: röntga lungan! Preoperativ kemo-radioterapi. På senare år har alltmer avancerade tumörer kunnat gå till kirurgi varför vi gärna ser bilderna även i svårare fall. Nervrötter och delar av kotkroppar kan reseceras. Om inte subclaviakärlen kan frias från tumör reseceras artären och rekonstrueras. Venen kan delas. Femårsöverlevnad anges till cirka 30%.

**T4** som involverar förmak, vena cava, distala trakea och carina samt kotdelar kan i utvalda fall opereras. Del av esofagus- eller aortavägg kan inkluderas i resektatet men kompletta resektioner utförs inte. Vid klinisk T4 ges preoperativ kemo-radioterapi.

**N0** och **N1** operation, peroperativ lymfkörtelutrymning.

**N2** är en heterogen grupp. Ena ytterligheten är "bulky" N2, dvs. avancerad multipel lymfkörtelsjukdom med extraglandulär växt och knappast någon långtidsöverlevare efter kirurgi. I andra ändan finns patienter med mikrometastas i solitär körtel med 40-50% 5-årsöverlevnad. Dessa patienter skall opereras. En mellangrupp med begränsad N2 sjukdom, diagnostiserad via mediastinoskopi eller EBUS, kan under vissa förutsättningar opereras som ett led i multimodalitetsbehandling. Faktorer som talar för kirurgi: få lymfkörtelzoner med metastas (helst bara en), bra svar på induktionskemoterapi, gynnsamt T-status. En nordamerikansk studie (Albain et al) som publicerades under året, visade att gruppen som opererades hade överlevnadsvinster jämfört med gruppen som fick radioterapi om behandlingsmortaliteten hålls låg. Kurativt syftande kemo/radioterapi ges om patienten inte är kirurgifall. N2 patienter skall diskuteras vid multidisciplinär rond. Strategin går mot att initialt diagnosticera N2 med EBUS för att ha orört område för mediastinoskopi efter induktionsbehandling. Patienter med komplett respons till kirurgi. Patienter med kvarvarande viabel tumör i lymfkörtel får värderas från fall till fall huruvida kirurgi skall vara en del av behandlingen.

**N3** patienter opereras i princip inte.

**M1** I princip utförs inte kirurgi på patienter med fjärrmetastaser. Undantagen kan vara utvald patient med singel hjärn-, binjure-, eller lungmetastas under förutsättning att loko-regional kontroll uppnåtts.

Således opereras mer eller mindre strängt utvalda fall av T4, N2 och M1. Om patient har kombination av dessa T, N och M nivåer blir de adderade prognosfaktorerna för dåliga för att rekommendera kirurgi.

**SCLC.** Patienter med T1-2N0M0 skall opereras. Tidigupptäckt småcellig bronkialcancer har upp till 40% 5-årsöverlevnad efter kirurgi och patienter med T2N0M0 cirka hälften. Dessa patienter skall också erhålla kemoterapi. Merparten av patienter med SCLC blir naturligtvis inte aktuella för kirurgi.

### **Preoperativ lymfkörtelvårdning**

Efter pet-ct tas beslut om pat kan gå direkt till kirugi eller om cytologisk/histopatologisk vårdning av körtlarna skall göras före resektion. I fall av perifer T1, normalstora och pet-negativa körtlar görs direkt resektion med lymfkörtelutrymning. I andra fall utförs EBUS eller mediastinoskopi, EBUS framför allt i fall av cN2. För patienter som skall gå till mediastinoskopi görs individuell bedömning avseende risk för N2/N3. Om hög risk görs mediastinoskopi som enda åtgärd i ett första ingrepp. Om låg risk görs mediastinoskopi och preoperativt fryssnitt av lymfkörtlarna med lungresektion i samma seans om negativt utfall efter histopatologisk bedömning. Om positivt utfall avbryts kirurgin efter fryssnittsvar och patienten anmäls till nästkommande multidisciplinär rond.

### **Hur tar vi oss igenom bröstväggen?**

I flertalet fall används den främre eller anterolaterala tomin som endast kräver splittring av serratusmuskulaturen i fiberriktningen och möjligen en mindre delning av främre kanten av latissimusmuskulaturen. Om stor åtkomlighet kan posterolateral incision vara nödvändigt. På senare år har tillkommit möjligheten med video-assisterad thorakoskopisk kirugi, VATS. Patienter med liten, perifer tumör och utvecklade fissurer kan vara aktuella. Denna teknik ger i tränade händer likvärdigt onkologiskt resultat men är betydligt mer tidsödande. Enda hittills visade fördelen med VATS är mindre smärta i det korta postoperativa förloppet. Hälsoekonomiska studier har visat att lungcancerbehandling med VATS-teknik för närvarande är dyrare än öppen teknik.

### **Hur mycket skall resecceras?**

Den preoperativa utredningen av tumörsjukdomens utbredning syftar bland annat till att begränsa antalet explorativa thorakotomier till ett minimum men om siffran är noll är ambitionsnivån för låg. Kompletta resektion (R0) är det ultimata målet vid lungcancerkirugi. Indikation för inkompleta resektioner, i pallierande syfte, föreligger inte annat än i undantagsfall. Livshotande hemoptys är sällsynt och smärtstillning åstadkommes hellre med radioterapi. Infektiösa följdtilstånd såsom pneumonier och abscesser i lungvävnad distalt om tumörobstruerad bronk kan kräva resektion. Hotande kvävning genom förträngning av trakea eller huvudbronk behandlas med laser och/eller stentning.

Lobektomi är det minsta ingrepp som bör utföras under förutsättning att patienten tål parenkymförlusten. Grundregeln att avlägsna engagerad lob medför att pulmekтоми bör göras om en tumören engagerar lungans samtliga lobber eller gemensamma centrala strukturer för dessa lobber. Om obetydlig överväxt från en lob till en annan kan lobektomi + kil/segmentresektion vara att föredra framför pulmekтоми, i synnerhet om begränsningar avseende patientens cardio-pulmonella kapacitet. Sleeve-resektion av bronk och/eller kärl kan i vissa fall göra utvidgad lobektomi möjlig för att undvika pulmekтоми som har en högre risk för komplikationer och postoperativ mortalitet. Segment- och kilresektion får betraktas som kompromissåtgärder. Risken för lokalrecidiv är cirka tre gånger större efter begränsad resektion jämfört med lobektomi. På senare år har serier med begränsad resektion presenterats

med goda långtidsresultat. Dock är evidensen kring detta så begränsad att den hos oss endast kommer i fråga om liten tumör hos riskpatient.

Vid peroperativ tveksamhet angående radikalitet görs på vida indikationer fryssnitt av resektionskant. Om tumörväxt i marginalen görs utvidgad kirurgi i samma seans. Det är en klar fördel, både vad gäller möjlighet till bot och reducerade komplikationsrisker, att kunna slutföra komplett tumörresektion i en seans.

### **Körtelutrymning**

Körtelutrymning utgör en obligat del av lungcancerkirurgin. Korrekt stadium kan inte fastställas på annat sätt och körtelkirurgi medför en säkrare prognos och exaktare postoperativt terapival i det enskilda fallet men är också en förutsättning för att kunna bedriva meningsfyllda terapistudier. Nyligen publicerade studier har också pekat på överlevnadsvinster efter radikal lymfkörtelkirurgi. Denna fråga är inte slutgiltigt avgjord men då lymfkörtelutrymning kan utföras med obetydlig komplikationsrisk finns ingen anledning att avstå. Vår policy är att lymfkörtelutrymma åtminstone 3 mediastinala zoner varav en skall vara den subcarinala. De vanligaste förekommande mediastinala lymfkörtelzonerna med N2 metastas är beroende av primärtumörens lokalisering:

<b>Primärtumör</b>	<b>N2 lokal</b>	<b>Positions nummer</b>
höger ovanlob	höger trakeobronkialvinkel	position 4
mellan lob	lågt pretrakealt och subcarinalt	position 4 frontalt och 7
höger ovanlob	lågt pretrakealt och subcarinalt	position 4 frontalt och 7
vänster ovanlob	aortopulmoella fönstret och paraaortalt	position 5 och 6
vänsterunderlob	trakeobronkialvinkel och subcarinalt	position 4 och 7

### **Postoperativ behandling**

Postoperativ andningsgymnastik med djupandning och tidig mobilisering är synnerligen väsentlig och minskar risken för postoperativa komplikationer. En förutsättning är då adekvat smärtstillning. Om igen kontraindikation användes epiduralbedövning i första hand. Det är visat att den inte bara är effektivare i det tidiga förloppet men minskar också risken för långdragna post-torakotomismärtor. För patienter med kontraindikation mot epiduralanalogi användes intercostalblockad och behovsstyrd intravenös morfinadministrering. Kontinuerlig intercostalblockad med pump är under utveckling. Patientstyrda regimer är effektivare än schematisk administrering och ju tidigare start av analgesi desto bättre. Vid sekretstagnation och atelektas kan bronkoskopisk luftrörstolett vara väsentlig.

### **Komplikationer**

Postoperativ 30-dagarsmortalitet har halverats under de senaste 15 åren. I en stor japansk studie baserad på 7000 patienter var mortaliteten 3,2% för pulmektomi, 1,2% för lobektomi och 0,8% för kil-/segmentresektion. Pneumoni och respiratorisk insufficiens orsakade flest dödsfall. Vid genomgång av vårt resultat för ett par år sedan var mortaliteten efter pulmektomi knappt 1%.

Atelektas är sannolikt den vanligaste komplikationen efter lungkirurgi och djupandning är den viktigaste profylaktiska åtgärden. Infektionsrisken ökar om atelektas uppträder. Vid sekretstagnation krävs rensugning av luftvägar. I fall som kräver speciell försiktighet, t ex efter bronkplastik, kan fiberbronkoskopi under ögats kontroll vara att föredra framför blind rensugning.

Trombo-embolism förekommer i några procent men antagligen förekommer underdiagnostik. Det saknas data för profylax efter lungcancerkirurgi men extrapolerat från stor

buktumörkirurgi finns en något ökad risk flera veckor efter operationen. Därför får utvalda patienter efter stor kirurgi, framför allt om det gäller multimodal behandling, förlängd trombosprofylax 3-4 veckor postoperativt.

Postoperativ arytm förekommer i 3-30 % av opererade fall, speciellt efter övervätskning och vid elektrolytrubbning. Profylaktisk digitalisering förhindrar inte uppkomsten av förmaksarytmi varför det är rimligare att välja anti-arytmikum då problemet uppstår.

Hjärtherniering kan uppträda efter pulmektomi med perikardresektion. Kräver urakut reoperation med reposition av hjärtat. Mortalitetsrisken anges till 50%. Komplikationen uppträder tidigt i det postoperativa förloppet och de kliniska tecknen är cirkulationskollaps med takycardi och hypotension samt jugularvenstas. Risken för hemodynamisk påverkan är störst efter högersidiga operationer.

Lobär torsion förekommer vanligast i mellanloben och om fisuren är komplett. Problemet förhindras genom profylaktisk pexi. Vid torsion roterar parenkymet kring den bronko-vaskulära pedikeln med infarkt och gangrän som följd. Röntgen visar voluminös, icke-luftad lob. Vid postoperativ tveksamhet kan bronkoskopi ge diagnosen.

Luftläckage från alveolära sårytor läker vanligen inom en vecka. Dränbehandling med sug eller Heimlich ventil. Bronkopleural fistel uppträder framför allt hos malnutrierade, infekterade patienter och efter induktionsbehandling med kemo- och radioterapi. Den kirurgiska tekniken skall inriktas på att inte i onödan devaskularisera bronken och att inte lämna onödigt lång bronkstump. Efter högersidig pulmektomi skall bronkstumpen vävnadstäckas, dels för att minska effekterna av en liten fistel och dels för att bidra till arterialiseringen. På vänster sida är risken mindre, då suturraden kommer att ligga på djupet, omgiven av mediastinal vävnad. Bronkfistel efter pulmektomi leder till vätskerika upphostningar och sjunkande nivå i pleurahålan. Små fistlar utan infektion kan klistras med fibrinlim via bronkoskopet. Infekterade vätskeansamlingar skall dräneras och vid reoperation måste fisteln slutas och vävnadstäckas. Pleurala resthålor elimineras genom thorakoplastik och/eller utfyllning med bröstväggsmuskel eller oment.

Postoperativ blödning kan emanera från lungresektionsområdet såväl som från intercostalartär. Om blodförlusterna i dränen är stora, tumregel 200 ml/timme, krävs exploration. Stora koagelbildningar i pleurarummet kan förekomma utan stora dränförluster varför lungröntgen är viktig.

Risken för chylothorax ökar efter omfattande lymfkörtelutrymning. Stora oblodiga volymer i dränflaskan är avslöjande. Behandlingen är initialt konservativ med thoraxdränage och eventuellt total parenteral nutrition. Cirka hälften av patienterna läker ut inom 1-2 veckor. Omedelbart före en reoperation får patienten dricka grädde, vilket i såret kan avslöja en söndrig ductus thoracicus. I annat fall utförs "blind" massligatur av vävnaden mellan aorta och vena azygos ovan diafragma.

### **Kirurgi efter induktionsbehandling**

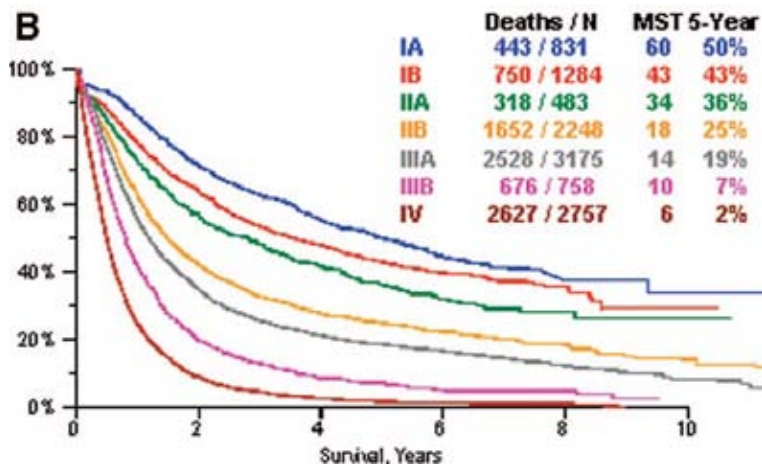
Kirurgi efter induktionsbehandling är tekniskt mer krävande och ökning av komplikationsfrekvensen har publicerats. Nyligen publicerade data (Albain et al) visar att kirurgi ökar övelevnadsmöjligheten för utvalda N2 patienter om den perioperativa mortaliteten kan hållas låg. Vid vår genomgång av pulmektomerade patienter fann vi ingen skillnad i mortalitet mellan förbehandlade och icke förbehandlade patienter.

## Uppföljning

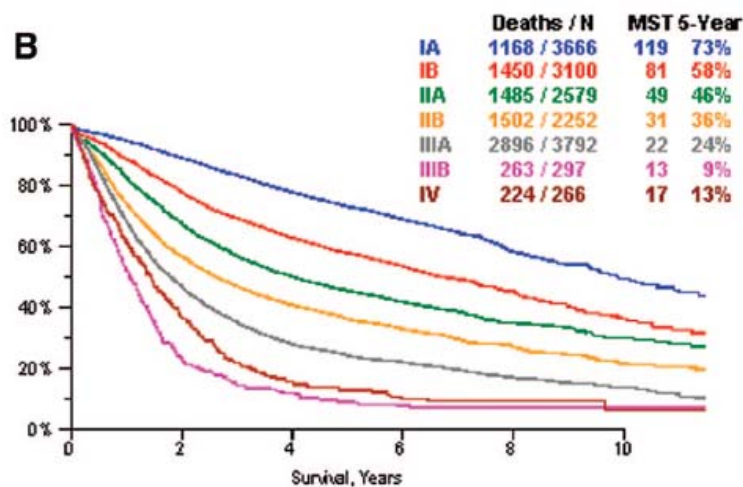
Skälen för postoperativ uppföljning är sannolikt mest humanitära. Visserligen anges risken till cirka 10% för utveckling av sekundär primär lungcancer efter en framgångsrik första operation men endast cirka en tredjedel av dessa patienter blir i praktiken föremål för en andra kurativt syftande behandling. Praxis har emellertid utvecklats till 3 års uppföljning postoperativt.

## Prognos

Gradering av lungcancersjukdomen i TNM termer blir naturligtvis avhängig de använda diagnostiska metoderna. Det saknas definierade regler för vilka diagnostiska åtgärder som krävs, varför TNM klassificering görs på tillgängliga data. Prefixet c anger klinisk värdering och bokstaven p anger bedömning efter PAD. Femårsöverlevnaden är inte densamma för c-definierade och p-definierade patienter (se figur) vilket har flera orsaker. Det är inte ovanligt med klinisk såväl över- som underdiagnostik av T tillhörighet men framför allt av N tillhörighet. Överensstämmelsen mellan cN och pN är endast cirka 50-procentig. Patienter med småcellig bronkialcancer blir i allmänhet inte föremål för kirurgi och återfinns endast i begränsad omfattning i p-definierade material.



Överlevnad efter klinisk stadiindelning (Goldstraw et al)



Överlevnad efter patologisk stadiindelning (Goldstraw et al)

## Referenser

Albain K et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374: 379-86.

Asamura H et al. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastases and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117: 1102-11.

Brunelli A et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Europ J Cardiothorac Surg* 2009;36: 181-184.

Goldstraw P et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours *J Thorac Oncol.* 2007;2: 706-714.

Gudbjartsson T, Gyllstedt E, Pikwer A, Jönsson P. Early surgical results after pneumonectomy for non-small cell lung cancer are not affected by preoperative radiotherapy and chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2008;86: 376-82.

Lardinois D et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Europ J Cardiothorac Surg* 2006;30: 787-792.

## 13. Medicinsk läkemedelsbehandling vid lungcancer

Detta avsnitt har i denna version av vårdprogrammet bytt namn från tidigare cytostatikabehandling vid lungcancer till medicinsk läkemedelsbehandling vid lungcancer. Med bytet av rubrik markeras att vi nu har tillgång till läkemedel med antitumoral effekt som inte räknas till gruppen cytostatika. Vi är ännu bara i början på den spännande process som förhoppningsvis kan leda till nya behandlingsmöjligheter för patienter med lungcancer. För en majoritet av patienterna som får lungcancerdiagnos finns ej botande terapi att erbjuda. Det finns trots det behandlingsmöjligheter som kan få sjukdomen under kontroll så att man i många fall kan se lungcancer som en kronisk sjukdom där man med aktiv behandling intermittent eller kontinuerligt kan upprätthålla en god livskvalitet under månader till år. Sedan 1970-talet har cytostatikabehandling varit inkluderad i terapin av småcellig lungcancer i alla stadier. De tidigare doxorubicin-cyklofosamid-baserade regimerna har i södra Sverige helt ersatts av cisplatin/karboplatin-etoposid-kombinationer. Vår erfarenhet är att denna kombination är mycket väl tolerabel och svår toxicitet ses sällan med eller utan strålbehandling. Regimer som medför betydligt mer toxicitet har hittills inte med säkerhet inneburit ökad överlevnad.

Före introduktionen av cisplatin fanns ingen cytostatikaregim som gynnsamt påverkade prognosen vid icke-småcellig lungcancer. 1995 publicerades en metaanalys som visade en signifikant överlevnadsvinst för patienter som behandlats med platinumregimer (typ cisplatin-etoposid). Nya cytostatikaläkemedel med effekt på icke-småcellig lungcancer har tillkommit: carboplatin, gemcitabin, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, m.fl. Platinumbaserade kombinationer ger symtomlindring och förlängd överlevnad bland patienter i stadium IIIB och IV med gott-hyggligt (WHO 0–2) allmäntillstånd. Det har också visats att cytostatika kombinerat med radioterapi ger bättre behandlingsresultat än enbart strålbehandling vid tidigare stadier. Preoperativ cytostatikabehandling till patienter med primärt resektabel lungcancer har rapporterats kunna medföra betydande överlevnadsförbättring och testas nu i stora randomiserade multicenterstudier.

Diskussion har under flera år förts vilket platinumpreparat cisplatin/karboplatin som skall användas. Det finns flera studier, inklusive metaanalyser, som jämför de båda medlen. Tendensen är att det finns en liten men ändå tydlig fördel för cisplatin effektmässigt framför karboplatin. Det finns på biverkningssidan en fördel för karboplatin som ger mindre njurpåverkan. Dessutom är karboplatin mer lättadministrerat. Cisplatin är dock mer använt i studier och vetenskaplig grund finns därför i större utsträckning för cisplatin jämfört med karboplatin. Cisplatin kan också ge mindre hematologisk biverkan jämfört med karboplatin. Svårt illamående har tidigare förknippats med cisplatin. Detta är numer ett mindre problem efter tillgång till nya antiemetika såsom aprepitant och palonosetron. I de fall där patientens tillstånd tillåter och ambitionsnivån är hög så bör cytoregim innehållande cisplatin föredras framför karboplatin. Vid oacceptabla biverkningar kan byte till karboplatin ske vid andra-tredje kuren.

Kombinationen cisplatin-pemetrexed har visat fördelar jämfört med övriga kombinationer för gruppen icke småcellig lungcancer, dock ej skivepitelcancer. I andra linjens behandling har docetaxel liksom pemetrexed visats medföra bättre överlevnad än enbart best supportive care. Om pemetrexed getts i första linjens behandling finns inga data på att ge detta medel även i andra linjens behandling varför man bör ge annat medel.

Det finns nu fastlagt att postoperativ adjuvant cytostatikaterapi ger förlängd överlevnad för patienter med stadium II och IIIA. Stadium IB är fortfarande osäkert om värdet av postoperativ adjuvant cytostatika och individuell bedömning krävs.

**Nya läkemedelstyper:** Det pågår för närvarande en stor omvälvning inom all cancer-behandling. Nya behandlingsprinciper har kommit som i vissa fall gett behandlings-möjligheter där det tidigare saknats. Dessa läkemedel som ofta riktas mot definierade receptorer kallas med gemensamt namn; ”Target therapy” eller målstyrd behandling för att markera att dessa inte i egentlig mening bör jämföras med traditionella cytostatika-preparat. Inom lungcancer finns än så länge tre preparat som räknas till gruppen med viss klinisk erfarenhet. Dessa är erlotinib, gefitinib, samt bevacizumab. Flera andra är i kliniska studier och väntar på registrering även för användning vid lungcancer. Störst erfarenhet finns för användning av erlotinib. Både erlotinib och gefitinib tillhör gruppen EGFR-preparat och användning av dessa medel har i viss mån förändrats genom att vi nu kan analysera tumören med speciell undersökning av tumörvävnad avseende uttryck av EGFR vilket kan ge vägledning till vilka patienter som kan ha nytta av behandling med dessa preparat. Se särskilt avsnitt i patologikapitlet. Se nedan om indikationer för preparaten.

Beträffande användning av bevacizumab, som är ett medel för att påverka kärlnybildning, har det varit svårare att hitta rätt patientgrupp som kan vara aktuell för behandling, dels pga risk för biverkningar dels för osäker behandlingseffekt i relation till en betydande behandlings-kostnad. I den amerikanska registreringsstudien användes cytostatikakombinationen karboplatin-paclitaxel och man kunde då visa en viss effekt både mätt med tid till progress såväl som överlevnad. I den europeiska studien användes cytostatikakombinationen cisplatin-gemcitabin med obetydlig tilläggs-effekt mätt med överlevnad. Cytostatikakombinationer innehållande cisplatin/karboplatin-pemetrexed med tillägg av bevacizumab finns det f n mycket liten erfarenhet av och kan f n därför inte rekommenderas. I Sailstudien som är en fas4-studie framförallt designad för att titta på biverkningar har man kunnat visa effekt med tillägg av bevacizumab till olika kombinationer av cytostatika men Sailstudien är en öppen behandlingsstudie och kan därför inte jämföras med randomiserade studier. Platsen för bevacizumab är därför för närvarande under debatt både regionalt såväl som nationellt och det finns f n inte tydliga riktlinjer för vilka patienter som kan vara aktuella för denna tilläggsbehandling. Patienter med skivepitelcancer ska tills vidare inte ges behandling med bevacizumab på grund av biverkningsrisken. Patienter med icke småcellig lungcancer fr.a adenocarcinom i gott performancestatus kan övervägas för bevacizumab-behandling men cytostatikakombinationen bör i så fall vara karboplatin-paclitaxel tills mer information finns för andra cytostatikaregimer.

Aktuella regimer i södra sjukvårdsregionen (se [www.ocsyd.lu.se/cytostatikamanual](http://www.ocsyd.lu.se/cytostatikamanual)).

## **Behandling av NSCLC**

### **Lungcancer icke småcellig typ (NSCLC) stadium IIIB och IV**

Palliativ cytostatikabehandling syftar till symtomlindring och förlängd överlevnad. En förutsättning är att patienten är i bra allmäntillstånd motsvarande performancestatus WHO 0–2. En strävan är att ge så bra behandling som möjligt utan besvärliga bieffekter för att patienten skall ha så bra livskvalitet som möjligt. Platinium i kombination med nyare läkemedel rekommenderas som initial terapi. I sydsverige har vi av tradition under flera år använt kombinationen karboplatin-gemcitabin. Denna kombination rekommenderas fortfarande fr.a till patienter med skivepitelcancer. För ett par år sedan publicerade Scagliotti m.fl en stor studie som jämförde cisplatin-gemcitabin i kontrollarmen med cisplatin-pemetrexed i experimentarmen. Detta är det första studien som visar på skillnader i behandlingseffekt baserat på tumörhistologi. Man kunde visa att cisplatin-pemetrexed hade klara fördelar gentemot cisplatin-gemcitabin för patienter med adenocarcinom. Även för patienter med odifferentierad icke småcellig lungcancer var cisplatin-pemetrexed att föredra framför cisplatin-gemcitabin. Däremot hade patienter med tydlig skivepitelcancer bättre effekt på kombinationen cisplatin-gemcitabin. Antalet behandlingscykler har varierat genom åren.



För närvarande rekommenderas normalt fyra behandlingscykler. Denna rekommendation bygger på en sammanvägning av behandlingseffekt, biverkningsprofil, och kostnad.

Gefitinib kan övervägas som alternativ till cytostatika om positivt mutationstest för EGFR föreligger vilket är ett krav för behandling med EGFR-preparat i första linjen. Om svar på mutationsanalys kommer först efter att man har startat cytostatika bör man sannolikt fortsätta och ge två-fyra kurer och sedan överväga underhållsbehandling med EGFR-preparat.

### **Underhållsbehandling av NSCLC**

I syfte att öka överlevnad och tid till progress efter genomförd första linjens behandling har man testat förlängd antal behandlingscykler med ett flertal olika cytostatikakombinationer. Detta har inte varit en framkomlig väg då biverkningseffekterna överstigit behandlingsvinsten. Det finns dock nu två studier där man har kunnat visa fördelar med både förlängd tid till progress såväl som förlängd överlevnad. De preparat man använt är erlotinib och pemetrexed. Vidare får behandling med bevacizumab räknas till underhållsbehandling. Se tidigare avsnitt.

I erlotinib-studien fick de patienter som hade stabil sjukdom under initial cytostatika sedan fortsätta med erlotinib till progress. Experimentgruppen hade en månads längre överlevnad jämfört med kontrollgruppen. Underhållsbehandling med erlotinib kan övervägas för patienter där mutationsanalysresultatet kommer först efter cytostatikastart, samt för patienter med stabil sjukdom under pågående cytostatikaregim.

I studien som undersökt pemetrexed fick patienterna initial cytostatika med två olika preparat, dock ej regimer innehållande pemetrexed. Direkt efter avslutat första linjens cytostatika fick patienterna fortsätta med behandling med pemetrexed var tredje vecka till progress. Genomsnittligt antal behandlingscykler med pemetrexed var 5, men 23% av patienterna fick fler än tio pemetrexedbehandlingar. Överlevnad ökade i behandlingsgruppen med nästan tre månader jämfört med kontrollgruppen. Analys av olika histologiska undergrupper visade att patienter med adenocarcinom hade störst nytta av underhållsbehandling där det var över fem månaders skillnad i överlevnad. Dessa resultat är naturligtvis glädjande men det rör sig än så länge om en enda studie. Kostnaden för underhållsbehandling ökar totalkostnaden för lungcancerbehandling betydligt. Nästa år planeras redovisning av en pågående studie där man även innefattar pemetrexed i initial cytostatikakombination och vi hoppas då få tunga argument för att kunna försvara den betydligt högre behandlingsekostnaden. Tills vidare får frågan om underhållsbehandling med pemetrexed avgöras av varje enskild klinik om man bedömer att det finns budgetutrymme. Frågan kommer säkert också att hanteras av Regionalt Cancerkompetens Center (RCC) som får ge riktlinjer framöver.

### **Preoperativ cytostatikabehandling (Neoadjuvant behandling)**

**Lungcancer NSCLC stadium IIIA-N2:** Patienter som är operabla med positiv mediastinoskopi alt EBUS behandlas enligt program för preoperativ kombinationsbehandling med cytostatika och strålbehandling. Dessa fall ska diskuteras på thoraxonkologisk konferens. Val av cytostatikakombination beror på tumörhistologi men bör innehålla cisplatin. Cisplatin kombineras med pemetrexed vid adenocarcinom och ev storcellig cancer. Vid andra histologier kan cisplatin kombineras med gemcitabin eller docetaxel.

**Lungcancer NSCLC stadium IIIB: T4N0M0, pancoasttumör:** Efter bedömning på thoraxonkologisk konferens ges tre cykler cytostatikaterapi och preoperativ strålbehandling.

## Postoperativ adjuvant cytostatikabehandling

IALT-studien anses nu ha givit definitiv evidens för postoperativ adjuvant cytostatikaterapi efter radikal kirurgi för lungcancer NSCLC stadium II–IIIA. Nyttan vid stadium IB är mer osäker. Cytostatika vid stadium IA ges ej.

Samma cytostatikaregimer som ges till patienter med mer avancerad lungcancer kan även användas i den adjuvanta postoperativa situationen. Vi rekommenderar i första hand kombinationen cisplatin eller karboplatin i kombination med vinorelbin. Antalet behandlingcykler bör vara fyra, men vid komplikationer kan tre cykler vara till fyllest.

## Target Therapy

Mutationsanalys avseende EGFR bör ingå i utredningsprocessen om möjligt. Ifall patienten har mutationspositivitet bör första linjens behandling bestå av gefitinib. Vid negativ mutationsanalys kan ändå behandling med erlotinib bli aktuell som andra eller tredje linjens behandling. Se även patologikapitlet för genomgång av EGFR analyser.

### Första linjens behandling NSCLC:

För patienter med adenocarcinom eller odifferentierad storcellig lungcancer kan kombinationen cisplatin/karboplatin och pemetrexed övervägas. För patienter med tydlig skivepiteldifferentiering ska tills vidare inte kombinationer med pemetrexed ges. Dessa ges istället cisplatin/karboplatin i kombination med gemcitabin. För patienter med nedsatt allmäntillstånd kan karboplatin i kombination med vinorelbin övervägas då denna regim anses ge lite mindre allmänpåverkan. Den sistnämnda regimen har också fördelen av att kunna ges peroralt dag 8 och sålunda reducera besöken på behandlingsmottagningen. Observera dock att vinorelbin är mer kärlretande och kan ge upphov till tromboflebiter med därpå följande svårigheter för intravenös kärltillgång. Lämpligen ges 4 cykler med utvärdering av terapieresultat efter 2 och 4 cykler företrädsvis med röntgen.

Gefitinib ges till patienter med positiv mutationsanalys avseende EGFR tills tumörprogress.

Vid progress röntgenologiskt eller oacceptabel toxicitet avbrytes behandlingen.

### Andra linjens behandling NSCLC:

Indikationer: 1. Gott behandlingsresultat av första linjen  
2. PS WHO 0–1

Indikation finns för pemetrexed eller docetaxel i singelterapi. Att ge pemetrexed i andra linjen förutsätter att det ej har getts i första linjen. Det finns tills vidare ingen dokumentation för användande av pemetrexed i både första och andra linjen.

Docetaxel ges i första hand i tre-veckors cykler. Veckodosering rekommenderas ej pga högre kostnader och troligen högre biverkningsprofil.

Planeras för 12 veckors terapi med kontroll av behandlingseffekten efter 6 och 12 veckor.

Andra linjens behandling kan också ges med erlotinib oberoende om resultat avseende EGFR analys finns eller ej. För behandling med gefitinib krävs positiv mutationsanalys.

### Tredje linjens behandling NSCLC:

Indikation finns endast för erlotinib och gefitinib. För behandling med gefitinib krävs positiv mutationsanalys.

**Fjärde linjens behandling NSCLC:**

Inga preparat har officiell indikation för behandling efter tredje linjen. Om patienten är i gott allmäntillstånd bör man i första hand undersöka om patienten kan inkluderas i pågående läkemedelsstudie. Om detta inte är möjligt bör man noga överväga behandlingsvinster gentemot risk för biverkningar. Behandlingsrespons vid tidigare behandlingar talar för att nytt behandlingsförsök kan övervägas. Välj i första hand ett preparat som patienten tidigare ej fått.

## 14. Behandling av småcellig lungcancer SCLC

### Begränsad sjukdom (LD)

#### Utan engagemang i kontralaterala hilus eller fossa supraclavicularis

Patienter med till hemithorax begränsad småcellig lungcancer behandlas med kombination av cytostatika och strålbehandling. Cisplatin eller karboplatin kombineras med etoposid. Cytostatika och strålbehandlingen kan ges i sekvens, samtidigt (konkomittant) eller alternerande. Strålbehandlingen kan ges med en fraktion dagligen eller med två fraktioner per dygn, hyperfraktionerad accelererad radioterapi. Om patienten efter genomförd behandling av tumörförändringarna i thorax uppnår komplett eller väsentligen komplett remission ges profylaktisk CNS (cerebrum-cerebellum)-bestrålning (PCI). Konkomittant kemoradioterapi ger bättre resultat än sekvensbehandling men till priset av mer biverkningar. Individuell bedömning vilken behandlingsform som passar varje enskild patient.

#### Cytostatikabehandling vid sekvensbehandling

Patienten ges fyra cykler med cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> alt karboplatin AUC=5 dag 1 och etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1-3; cykelintervall 21 dagar. Remiss till strålbehandling skickas lämpligen i samband med start av tredje behandlingscykeln.

#### Samtidig cytostatika och radioterapi (konkomittant behandling)

Patienter i mycket gott allmäntillstånd utan komplicerande sjukdomar och med begränsad tumörutbredning skulle kunna tolerera och dra fördel av denna behandling. Patienter bedöms och behandlas enligt följande schema.

**Patienturval:** Till ipsilateral thorax begränsad småcellig lungcancer. Mediastinal makroskopisk tumör som högst skulle medföra 10 cm bestrålning av oesophagus (tumör i cranio-caudal utsträckning på c:a 8 cm). Performance status enligt WHO 0-1; FEV1 >1.0 l. Normal njur-, lever- och benmärgsfunktion. Normal CT skalle.

**Cytostatikabehandling:** Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> dag 1 och etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1-3, 21 dagars cykelintervall, totalt fyra cykler. Om strålbehandlingen inte kommer igång förrän till andra cykeln så kan man ge cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> vid cykel ett.

### Utbredd sjukdom (ED)

Vid primärt fjärrmetastaserad småcellig lungcancer ges cytostatikaterapi:

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> eller karboplatin AUC 5 dag 1 i kombination med etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1-3. Man kan ge etoposid dag 2-3 peroralt istället i dosen 120 mg/m<sup>2</sup> för att minimera antalet resor till behandlingsavdelningen. Cykelintervall: 21 dagar. Utvärdering av behandlingseffekt efter två, fyra, och ev sex cykler. Fortsatt behandling till totalt 4-6 cykler.

#### Recidivbehandling vid småcellig lungcancer

Om längre tid än tre månader gått sedan den initiala behandlingen avslutades kan karboplatin och etoposid återinsättas, s k reinduktion.

Hycamtin (topotekan) kan övervägas som andra linjens behandling. Både intravenös beredning och peroral tillförsel finns och då dessa anses likvärdiga är peroral behandling att föredra. Dosering enligt Fass (2.3 mg/m<sup>2</sup>) har visat sig för hög om patienten inte är i bra performance status. Överväg dosreduktion.

Cyklofosfamide-Oncovin-Adriamycin-Etoposid kombinationen är ett alternativ som är äldre men som kan övervägas i vissa situationer. Speciellt de tre första preparaten kan användas vid starkt nedsatt njurfunktion då de i huvudsak utsöndras via levern.

### **Antiemetika vid cytostatikabehandling**

#### **1. Vid högemetogen terapi, dvs platinumbaserad regim:**

- 5HT3 – antagonist iv – ex Inj tropisetron (Navoban) 1 mg/ml 5 ml iv, alternativt kan palonosetron (Aloxi) ges i dosen 250ug iv och då behövs oftast ej peroralt 5HT3 ges dagarna efter kur + Iv steroid – ex: inj betametason (Betapred) 4 mg/ml 2 ml iv
- aprepitant (Emend) kan ges i tillägg vid fr.a cisplatin-terapi (125+80+80 mg dag 1-3). Fosaprepitant (Ivemend) lanseras f n och är intravenös beredning med likvärdig effekt som aprepitant.
- Om kortverkande 5HT3 getts dag 1 bör patienterna ha tillgång till peroral 5HT3 ex tropisetron (Navoban) alt ondansetron dagarna efter given kur. Även metoklopramid (T Primperan 10 mg/supp Primperan 20 mg) bör ges möjlighet att ta vid behov

#### **2. Vid övrig terapi**

- 5HT3-antagonist – ex tropisetron (C Navoban 5 mg x1) eller ondansetron 8 mg x 2 Inj betametason (Betapred) 4 mg iv.
- Metoklopramid (T. Primperan 10 mg vb/Supp Primperan 20 mg) vid behov.

## 15. Strålbehandling i kombination med cytostatikaterapi vid lungcancer stadium III (ej N3, kontralaterala hilus)

Den primära utredningen skall omfatta PET-CT, spirometri och lungscintigrafi samt MR cerebrum. **Bedömning av tumörstatus och tumörutbredningen bör göras på thoraxonkologisk rond eller tillsammans med radioterapeutisk onkolog inför ställningstagande till behandlingens uppläggning.** Morfologisk verifikation av misstänkta mediastinala lymfkörtelmetastaser är önskvärt då strålbehandlingens akuta bieffekter främst drabbar oesophagus. Haematologisk toxicitet ökar med konkomitant behandling.

Subakuta bieffekter är främst pneumonit och på sikt mer eller mindre volymsinskränkande och andningspåverkande lungfibros. Pericard och myocarpåverkan kan förekomma om tumören är lokaliserad så att bestrålning av dessa organ ej kan undvikas. Oesophagusstrikturer är ovanliga.

De aktuella patienterna är oftast inte möjliga att behandla thoraxkirurgiskt pga reducerat funktionsstatus och/eller pga mer avancerad tumörutbredning eller morfologisk småcellig lungcancer.

Cytostatika och strålbehandling kan ges i sekvens eller samtidigt, konkomitant. Det finns evidens för att den konkomitanta behandlingen ger ökad kurationsfrekvens både vid icke småcellig och småcellig lungcancer.

### Cytostatikabehandling vid radioterapi av icke småcellig lungcancer

Behandling med cytostatika konkomitant eller i sekvens ges med tre cytostatikacykler. För adenocarcinom cisplatin-Alimta. Skivepitelcancer cisplatin-vinorelbine. Vid sekvensiella behandling där tumörminskning eftersträvas före radioterapin så kan två cykler cisplatin-Taxotere ges initialt. Cisplatin i singel veckodos kan ges som konkomitant behandlingsalternativ efter inledande kombinationscytostatika.

#### Krav på lungfunktionsparametrar

FEV1 > 1.0, CO-diffusionskapacitet > 30%, pO<sub>2</sub>-mättnad > 90%.  
Performan Status 0-1.

#### Krav på radioterapis utformning

Ryggmärgsdos < 48 Gy på 30-34 fraktioner.

Kontralaterala lungan: V10 Gy < 10% om CO-diffkap > 50%, vid lägre diffkap 0-5 Gy, alternativt palliativa doser.

Oesophagus: C:a 10 cm oesophagus kan bestrålas till 60-68 Gy.

#### Vilka patienter kan rekommenderas konkomitant behandling?

Yngre patienter < 70 år med PS 0-(1). FEV1 > 1.5 och CO diffkapacitet > 40%. Bestrålad ipsilateral lungvolym som kan medföra en lungparenchymförlust som patienten bedöms kunna tåla utan att uppenbart bli respiratoriskt insufficiant.

Övriga patienter behandlas sekvensiellt. Cytostatikaterapi bör väljas så att största utsikterna till tumörvolymminskning kan förväntas. I vissa lägen bör kemoterapin ges så länge som regress sker av tumören och strålbehandling inledas då tumören ej längre minskar i storlek.

#### Diagnostisk CT thorax utföres i samband med dosplanerings-CT.

Vid behov så utföres dosplanering med PET-CT som underlag.

## Dosplanering

Dosplanering baseras på datortomografiskt-/PET-CT anatomiskt underlag och utföres med tredimensionellt dosplaneringssystem.

**Gross tumor volume-GTV** definieras med parenkymfönster respektive mediastinal fönstersättning.

Till GTV adderas marginal för osäkerhet i avgränsning och vävnadsinfiltration och denna volym betecknas **clinical target volume-CTV**. Ytterligare marginaler kan få läggas till för organrörelser, **internal target volume-ITV** och osäkerhet i patientuppläggning och maskininställning (set up), vilket sammanlagt ger en planeringsvolym-**planning target volume-PTV**. I praktiken definieras GTV och till denna adderas en marginal som inkluderar CTV och ITV så att man får en planeringsvolym-PTV, på vilken dosplaneringen baseras. Marginalerna som lägges till GTV är i Lund 1–1,5 cm för att få PTV. Enbart känd tumör behandlas i denna situation och elektiv bestrålning av icke engagerade lymfkörtelstationer sker ej.

## Patientpositionering

Patenten behandlas i ryggläge med armarna över huvudet. Patienten kan stödja armarna i ett standardskal eller i ett individuellt skal. Dosplaneringsscanningen utföres från larynxnivå till och med diafragma så att hela lungorna omfattas.

## Dosplanering

Man skall eftersträva ett fältarrangemang med multipla fält som ger den mest optimala ”conformal” dosfördelningen i target med minsta möjliga dos till omgivande organ. Sex megavolts fotonenergi anses vara mest adekvat vid bestrålning av lungtumörer. Fältdformning utföres med bladkollimator. Överdoser ”hot spots” bör undvikas i lungparenkym och i oesophagus. Oesophagitbesvären kan reduceras om det är möjligt att planera så att man får avtagande dos i oesophagusregionen när detta är möjligt gentemot target. I vissa fall kan TOMO-terapi övervägas.

## Dosering

Standarddosen är 60-68 Gy givet på 30–34 fraktioner med 2,0 Gy/fraktion, 5 dagar i veckan.

## Riskorgan

Dos till kontralaterala lungan minimeras enligt ovan. Dos till ryggmärg kan ges till 44–48 Gy/22-34 fraktioner. Om lungtumören ligger dikt an mot hjärtat så kan begränsade delar av hjärta och pericard belastas med specifikationsdosen, annars bör dosen till hjärta och pericard begränsas till 44 Gy.

## Strålbehandlingperioden

Med hänsyn till oesophagitbesvär och andra symtom bör patienten följas med vecko-kontroller. När behandlingsvolymen är större (tumörer >6 cm) göres en ny dosplanerings-CT efter det att c:a 40-44 Gy har givits för att minska bestrålningsvolymen om tumören har minskat påtagligt i storlek.

## Postradioterapeutisk kontroll

Patienter uppföljes med CT thorax 4-6 veckor efter avslutad strålbehandling för bedömning av effekt och eventuell pneumonit.

## **Preoperativ behandling vid icke småcellig lungcancer**

### **Beslut om denna behandling tas alltid på thoraxonkologisk konferens.**

Strålbehandlingen kan ges i sekvens eller konkomitant.

I enlighet med behandlingstraditionen hittills så ges bestrålning av lymfkörtlar ipsilaterala hilus, paratrachealt och sub-precarinalt. Vid påvisad N2 som preoperativ indikation ges till primärtumör och regionala lymfkörtlar en stråldos om 44 Gy/22 fraktioner. Vid T4N0 ges 44 Gy/22fraktioner till regionala lymfkörtlar och eventuellt 60 Gy/30 fraktioner till primärtumör. Bestrålning av friska lungan minimeras.

I samband med strålbehandlingens slut eller i veckan efter så genomgår patienten med spirometri, lungscintigrafi, ergospirometri och ny PET-CT inför ställningstagande till thoraxkirurgiskt ingrepp på thoraxonkologisk rond.

## **Postoperativ behandling vid icke småcellig lungcancer**

Bristande radikalitet är indikation för postoperativ strålbehandling. Vid kvarvarande makrotumör ges 60-68 Gy och vid mikroskopiskt bristande radikalitet 50 Gy till tumörbädd eller bronkstump.

## **Stereotaktisk strålbehandling**

Patienter med lungcancer stadium I som pga nedsatt lungfunktion eller annat hinder för thoraxkirurgi kan behandlas med stereotaktisk radioterapi. Till mer perifert belägna tumörer ges en stråldos om 45Gy/3fraktioner, bestrålning varannan dag (3 fraktioner/ vecka) med dosspecifikation på CTV=GTV med 5 mm marginal. Mer central tumör bestrålas med 45Gy/5 fraktioner (5fraktioner/vecka). I Lund planeras patienterna med 4D-scanning som tar hänsyn till andningsrörelserna och strålningen ges på accelerator med bildmässig isocenter-verifikation. Patienterna uppföljes med CT thoraxkontroll 2 månader efter given radioterapi som pneumonitkontroll.

## **Brachyterapi**

Endobronkiell brachyterapi har i Lund framförallt använts efter YAG-laserbehandling av endobronkiella tumörförändringar av metastasnatur. Via bronkoskop och genomlysning appliceras behandlingskateter och aktuellt bronkavsnitt utmärkes med blyindikatorer på patienten. Den aktuella stråldosen är 28Gy/4 fraktioner givet med en fraktion per vecka. Dosspecifikation på 1cm från strålkällans centrum i sidled och i längsled enligt fastsatt område vid bronkoskopin.

## **Småcellig lungcancer**

I första hand ges Cisplatin-Etoposid och planeras för tre cykler konkomitant med radioterapi som kan ges på samma sätt som vid icke småcellig cancer till en dos om 60 Gy/30-33 fraktioner till känd tumör. Vid sekvensiell behandling ges strålbehandling till 60 Gy mot kvarvarande makroskopisk tumör och 45 Gy/25 fraktioner till tumörbäddsområden. Om tumörsjukdomen är mycket utbredd i thorax så ges cytostatikabehandling så länge som respons föreligger. Status följes med CT thorax efter varannan cytostatikacykel. När någon regress ej längre ses så påbörjas strålbehandling som får utformas beroende på aktuell volym. Patient som på CT thorax är i komplett remission strålbehandlas mot tumörbädd till 45 Gy/25 fraktioner. PET-CT vid behov för boostbehandling.



## **Profylaktisk cerebral strålbehandling (PCI) vid småcellig lungcancer**

Alla patienter med småcellig lungcancer med stabil tumörsjukdom eller med någon responsgrad är kandidater för PCI enligt följande:

**Till thorax begränsad sjukdom:** Vid komplett respons eller där komplett eller väsentligen komplett respons kan förväntas ges 30 Gy/15fraktioner i anslutning till den thorakala strålbehandlingens senare del. Vid SD eller PR 20 Gy/5 fraktioner.

**Vid metastaserande sjukdom:** SD, PR eller CR: ges 20 Gy/5 fraktioner.

## **Palliativ radioterapi**

### **Intrathorakala tumörer**

Även om patienten har fjärrmetastaser så kan det vara lämpligt att bestråla tumörer som finns i anslutning till stora bronker och kärl för att så länge som möjligt undgå andningsbesvär och vena cavastas. Aktuella stråldoser är 25 Gy/5fraktioner eller 30-36 Gy/10-12 fraktioner beroende på tumörvolym och patientens situation i övrigt. Denna strålbehandling kan ofta ges samtidigt med pågående cytostatikabehandling. Dosplaneras.

### **Cerebrala metastaser**

Om patienten är i gott allmäntillstånd och metastaserna är små så kan gammaknivsbehandling vara ett alternativ. Det går att behandla flera metastaser samtidigt. Behövs MR-undersökning och bilder länkas för bedömning på gammaknivsronden, neuroröntgen, Karolinska sjukhuset i Solna. Remiss sändes till Gammaknivsenheten, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska sjukhuset för ställningstagande till behandlingen. Gammaknivsbehandling kan upprepas och influerar ej på möjligheterna att ge helhjärnsbestrålning senare. Större solitära metastaser kan efter extern strålbehandling med påtaglig regress ges ytterligare bestrålning med gammakniv.

Helhjärnsbestrålning ges till en dos om 25 Gy/5fraktioner.

### **Skelettmetastaser**

**Patienter bör utredas med MR-undersökning som ger bäst information för strålbehandlingsunderlaget.** Skelettscintigrafi ger ospecifika upplysningar och ger ingen information om till exempel mjukdelskomponent eller epidural tumörväxt.

Smärtlindrande strålbehandling mot skelettmetastaser ges med engångsfraktion om 8 Gy. Värdering av effekt via strålbehandlingssköterska som kontaktar patienten efter 4 veckor. Vid behov så ges ytterligare en fraktion om 8 Gy.

Föreligger stor mjukdelskomponent, fraktur, frakturrisk, epidural tumörväxt eller nervrotspåverkan så ges fraktionerad strålbehandling, 25 Gy/5 fraktioner.

## 16. Neuroendokrina lungtumörer

Lungans neuroendokrina tumörer är storcellig cancer, småcellig cancer, typisk och atypisk carcinoid. Småcellig cancer tas upp i separat kapitel. Klassificering enligt TNM är densamma som för NSCLC. Jämfört med NSCLC är behandlingen av neuroendokrina lungtumörer svårare såtillvida att det saknas evidens på flera områden. Principerna nedan kan dock anses som rimliga regionala behandlingsriktlinjer. Kirurgins roll i resektabla fall är klar medan övrig onkologisk behandling ofta får lämnas till individuell bedömning. Ingen botande medicinsk behandling finns idag. Fallen diskuteras vid lungtumörrond i närvaro av thoraxradiolog, thoraxinriktad klinisk fysiolog, lungmedicinare, onkolog, lungpatolog och thoraxkirurg.

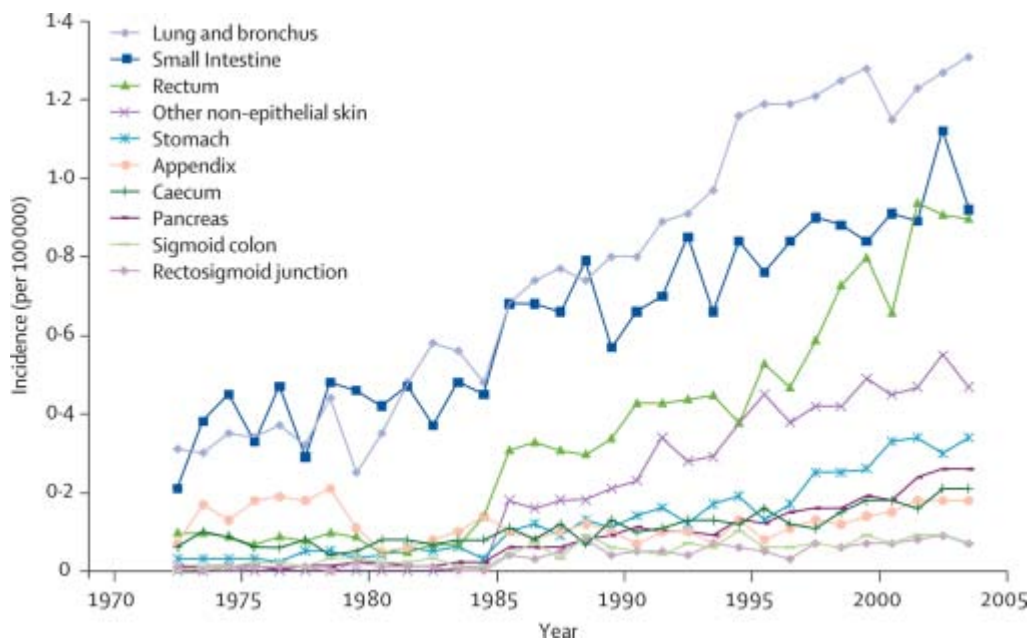
### Storcellig neuroendokrin cancer

Storcellig neuroendokrin lungcancer har >11 mitoser per 2 mm<sup>2</sup> (~ 10 stora synfält) och oftast områden med nekroser. Växetsättet har en neuroendokrin prägel innefattande organoidea strukturer, trabekler och rosetter. Handläggningen är utredningsmässigt och kirurgiskt som icke-småcellig lungcancer. Prognosen efter kirurgi i tidiga stadier är sämre än vid NSCLC, mer jämförbar med resultat efter operation av tidig småcellig cancer. Tumörformen introducerades i WHO klassifikationen först 1999, varför relativt få patienter är värderade i samband med adjuvant kemoterapi efter kirurgi. Små serier har visat goda resultat med cisplatin innehållande dubletter varför adjuvant behandling med etoposid/platinum rekommenderas till patienter i stadium 1B–IIIA med förutsättningar för kemobehandling. Samma dosering som för SCLC i 4 cykler med start 1-3 månader postoperativt. Vid stadium III kan även radioterapi övervägas. För icke-kurativt behandlade patienter i stadium III och IV kan 40-80% respons förväntas.

### Carcinoider

Bronkiala carcinoider uppstår från en s k Kulchitsky-celler som hör till ett diffust system av neuroendokrina celler. De kännetecknas av neuroendokrin differentiering och förhållandevis indolent kliniskt förlopp. Incidensen anges till 1,7/100000.

Carcinoider indelas i typisk och atypisk tumör samt tumorlet. Typisk carcinoid innehåller färre än 2 mitoser per 2 mm<sup>2</sup> (~ 10 stora synfält). Atypisk carcinoid har 2-10 mitoser per 2 mm<sup>2</sup>. Uppvisar därtill oftast nekroser och mer atypi. Tumörer med 20-40 mitoser är svårvärderade och får oftast diagnosen storcellig cancer. Tumorlet är < 0,5 cm i diameter och förekommer oftast multipelt. Den föranleder ingen aktiv åtgärd utan kontrollfall. Typisk carcinoid är 4 ggr vanligare än atypisk. Vanligaste debutåldern för typisk lungcarcinoid är 45-50 år medan den atypiska formen oftast debuterar 10 år senare. Incidensen är stigande (Modlin et al, Lancet Oncology 2008):



## Utredning

Utredning sker på liknande sätt som för NSCLC. Då krav på distansen fri marginal vid kirurgi är kortare än för NSCLC är den bronkoskopiska bedömningen viktig inför beslut begränsad kirurgi med bronkplastik. Videofilma gärna.

CT thorax och övre buk är obligatorisk. MR i speciella fall på begäran av thoraxkirurg om det är svårt att avgöra inväxt i mediastinalt.

Oktreotidscintigrafi skall utföras preoperativt för att ha utgångsstatus. För de cirka 2/3 av patienter som är positiva, kan tekniken senare användas vid misstanke recidiv. Oftast utförs även PET, cirka 50% av tumörerna är positiva.

Mediastinoskopi utförs i allmänhet inte då även patienter med N2 sjukdom sannolikt har nytta av lungresektion med körtelutrymning.

Endokrina symtom såsom carcinoidsyndrom och cushing är mycket ovanliga. Om symptomfri patient är det inte nödvändigt att analysera endokrinmarkörer i blodet. Vid symptom analyseras i första hand 5-HIAA och chromogranin. Chromograninnivåer kan vara ett sätt att värdera sjukdomsutbredning.

## Behandling

### Kirurgi

Resektion är förstahandsval om patienten är funktionellt operabel och tumören utbredningsmässigt är resektabel. Operation sker i huvudsak enligt samma riktlinjer som för NSCLC, dvs. lobektomi och systematisk mediastinal lymfkörteldissektion.

Om mindre perifer tumör kilexciderats utan preoperativ diagnos och PAD ger typisk carcinoid, är det rimligt att avstå restlobektomi. Patient med perifer atypisk carcinoid bör lobektomeras och körtelutrymmas. Vid carcinoid centralt i bronkträdet är sleeveresektion och varianter på lungkärlsplastik och bronkplastik rimliga, framför allt om alternativet skulle medföra pulmektomi.

### Postoperativ adjuvant behandling

Adjuvant behandling kan övervägas om storcellig cancer men inte för radikalopererade carcinoider.

Vid atypisk carcinoid och visad N2 sjukdom i PAD kan postoperativ strålbehandling och kemoterapi med streptozotocin + 5-fluorouracil eller Temodal som monoterapi vara indicerat.

## **Induktionsbehandling**

I de flesta fall genomgår patient med neuroendokrin tumör direktkirurgi men induktionsbehandling med t ex etoposid/cisplatin kan reducera stor atypisk carcinoid till resektabilitet. Det finns inget skäl att induktionsbehandla patient med resektabel carcinoid, inte ens om N2-sjukdom föreligger.

## **Bioterapi**

Somatostatin analog (Sandostatin, Lantreotid) och alfa-interferon kan användas som symptomatisk behandling och i vissa fall som tumörhämmande antiproliferativ terapi. Denna behandling kan även vara aktuell för asymptomatiska patienter som inte tål kemoterapi.

## **Cytostatika**

Det finns ingen cytostatikaregim som visats kunna användas som standard (ca 20-30% RR, kortvarig remission). Därför skall individuell bedömning göras.

### Cytostatika

1. Streptozotocin + 5-fluorouracil ± doxorubicin.
2. Temozolomid ± Capecitabine
3. Dacarbazine
4. Platinum baserad kemoterapi + Etoposid vid progredierande sjukdom Som första linje behandling vid lågt differentierad tumör med hög proliferationsindex Ki67.
5. Tyrosinkinase hämmare (Sunitinib).

Experimentell behandling med <sup>177</sup>lutetium-DOTA-Tyr3-octreotate övervägas om högt upptag vid Octreotidskintigrafi påvisas (grad 2 eller högre på Krening skala).

## **Radioterapi**

Principerna för radioterapi vid carcinoider i lunga följer dem vid icke småcellig lungcancer.

**Postoperativ strålbehandling** vid bristande radikalitet: 50 Gy/25 fraktioner till aktuella områden såsom bronkstump, tumörbädd eller lymfkörtelstationer.

**Inoperabel tumör:** Till makroskopiska tumörförändringar ges 60-68 Gy/30-34 fraktioner. PTV=GTV+1 cm marginal.

**Solitära små tumörer**, 3 cm och mindre i storlek kan vara aktuella att bestråla med stereotaktisk teknik om patienten inte bedöms tåla ett kirurgiskt ingrepp. Dosnivå 45 Gy/3-5 fraktioner.

**Palliativa bestrålningar** av metastaser ges i dosnivåer som 8 Gy/1fraktion och 25 Gy/5fraktioner.

## **Uppföljning**

Då det inte är ovanligt med sena recidiv skall patienterna följas minst 10 år. CT thorax och ev buk varje år. Octreotidscinigrafi vart tredje år om den initiala undersökningen var positiv.

## **Prognos**

Femårsöverlevnaden efter kirurgi varierar beroende på stadium. Vid typisk carcinoid kan man räkna med 90-100%. För atypisk carcinoid gäller 70-80%. Förekomst av tumorlets förefaller vara associerat med sämre prognos vilket ytterligare skärper behovet av uppföljning.

## Referenser

- Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol.* 2005;40: 90–97.
- Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, Davoli F, Dolci G, Sellitri F, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Mar 18 2008.
- Bjorn I. Gustafsson, Mark Kidd, Anthony Chan, Max V. Malfertheiner, Irvin M. Modlin. Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors. *CANCER.* 2008;113: 5-21.
- Detterbeck FC. Managements of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89:998-1005.
- Granberg D; Wilander E; Oberg K. Expression of tyrosine kinase receptors in lung carcinoids. *Tumour Biol.* 2006;27(3): 153-7.
- Granberg D et al. *Läkartidningen.* 2006;103: 2382-84.
- Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:15–31.
- Lim E et al. Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 1194-1201.
- Mancini M. *Carcinoid Lung Tumors.* Medscape, WebMD Health Professional Network, 2009.
- Tsuta K, Raso MG, Kalhor N, Liu DD, Wistuba II, Moran CA. Histologic features of low- and intermediate-grade neuroendocrine carcinoma (typical and atypical carcinoid tumors) of the lung. *Lung Cancer.* 2010 (on-line publ.)

## Kontaktpersoner

Per Jönsson, thoraxkirurgi  
Lars Ek, lungmedicin  
Sven-Börje Ewers, onkologi  
Michael Garkàvij, onkologi  
Leif Johansson, patologi  
samtliga vid SUS, Lund

## 17. Endobronkiell terapi

### Bronkobstruktion – kompression

#### Laser och stentning

Uppemot 30% av alla patienter med lungcancer får en symtomgivande obstruktion av luftvägarna, framför allt i huvudbronker och/eller trachea. Detta kan leda till progredierande dyspné ända till kvävning och risk för upprepade stagnationspneumonier. Recidiverande hemoptyser är ett annat problem. Symtomgivande stenoser av de centrala luftvägarna minskar den förväntade överlevnaden i sjukdomen. Kan stenosen åtgärdas finns data som talar för att dödligheten blir densamma som för övriga lungcancerpatienter i samma stadium. Obstruktion av luftvägarna kan givetvis ske på grund av andra tumörsjukdomar än lungcancer. Nedanstående gäller oavsett primär tumörtyp. Benigna obstruktioner beskrivs inte här.

Isolerade stenoser/okklusion av lobbbronk eller mindre är oftast inte meningsfulla att åtgärda förutom i situationer när tumören riskerar att växa ut och okkludera huvudbronken (ffa ovanlobstumörer), upprepade poststenotiska pneumonier eller upprepade hemoptyser.

En gängse uppdelning av luftvägsobstruktion vid tumörsjukdomar är:

- Endobronkiell växt
- Utifrån kommande kompression av tumör
- Kombination av endobronkiell växt och utifrån kommande kompression.

Endobronkiell terapi av luftvägsobstruktion omfattar ett flertal modaliteter som:

- Diatermi
- YAG-laser
- Stentar
  - Silikonstentar
  - Täckta metallstentar
  - Otäckta metallstentar
- Brachyterapi
- Kryoterapi
- Argonplasma

Endobronkiell terapi sker i huvudsak på sövd patient med hjälp av rak bronkoskopi framför allt för att lättare kunna evakuera tumör och åtgärda eventuella blödningar. Detta innebär att ingreppet sker på sövda patienter på operationsavdelning med tillgång till thoraxkirurgi. Ingreppen kan ta flera timmar i anspråk. Mindre ingrepp med diatermi kan dock utföras i lokalanestesi på vaken patient.

#### Endobronkiell växt

Ren endobronkiell växt åtgärdas med tekniker för debulking som t ex diatermi och YAG-laser. Behandlingen har fördelen, jämfört med konventionell tumörterapi (kemoterapi och radioterapi) att effekten är i princip omedelbar och kan vara dramatiskt god. För patienter med uttalade symtom kan behandlingen vara livsräddande och medföra att patientens allmäntillstånd förbättras så att konventionell behandling kan igångsättas.

Ingreppet kan vara indicerat på patienter dels i ett initialt skede för att möjliggöra annan antitumoral effekt och också där aktiv tumörbehandling är avslutad på patienter som är i någorlunda allmäntillstånd i syfte att förhindra kvävningssdöd.

Endobronkiella tekniker med mer långsamt insättande effekt är brachyterapi (se separat avsnitt) och kryoterapi.

Indikation för debulking i luftvägarna är:

- Synlig tumör i trachea och/eller huvudbronker
- Symtom relaterade till obstruktion
- Öppetstående luftvägar perifert om obstruktionen
- Patienten i sådant tillstånd att ingreppet är meningsfullt

Komplikationer:

- Blödning per- och postoperativt och koagelbildning postoperativt som kan obstruera ventilationen
- Perforation med risk för fistlar
- Infektioner
- Bronkospasm beroende på retande gaser

Patienterna får per och postoperativt de första dagarna antibiotika samt inhalationsbehandling för att förebygga infektion och symtomgivande bronkospasm samt för att underlätta expektoration av nekrotiskt material.

Ingreppen kan behöva utföras i flera seanser och vid gott allmäntillstånd upprepas vid flera tillfällen.

### **Utifrån kommande kompression**

Kompression utifrån kan vara antingen från den primära tumören eller från metastaser t ex lymfkörtlar i anslutning till trachea eller huvudbronker.

Kompressionen behandlas med stentar – silikonstentar och täckta metallstentar. Dessa typer av stentar är möjliga att plocka ut vid eventuella komplikationer eller om tumörbehandling med kemo- och/eller radioterapi varit framgångsrik så att kompressionen minskat.

Otäckta metallstentar används endast i undantagsfall då dessa oftast ej är möjliga att plocka ut, tumör riskerar växa igenom samt risk för perforation till esofagus eller stora kärl.

Stentar läggs in i generell anestesi på operationsavdelning. Silikonstentar kräver rak bronkoskopi för att fås på plats. Silikonstents är mest vävnadsvänligt och dessutom den enda för närvarande möjligheten att sätta Y-stent över carina som är möjlig att plocka bort.

Tekniken dock svårare än för täckta metallstent. Silikonstentar har något högre risk för migration jämfört med de övriga. Silikonstent föredras till patienter med benigna orsaker till obstruktion och där lång överlevnad är att förvänta sig.

Täckta metallstents är lättare att lägga in och ingreppet kan utföras på intuberad patient om rak bronkoskopi ej är möjlig. Dessa stents är inte så skonsamma mot luftvägarna som silikonstent och är något svårare att extrahera än dessa.

Det finns Y-stents som är delvis täckta. Dessa är betydligt lättare att applicera än motsvarande i silikon men de är ej möjliga att extrahera och bör därför reserveras till patienter med avancerad sjukdom i ett rent palliativt skede.

Indikationer:

- Synlig betydande (>50%) kompression i trachea och/eller huvudbronker
- Symtom relaterade till obstruktion
- Öppetstående luftvägar perifert om obstruktionen – kan i vissa fall endast bedömas vid själva ingreppet

- Patienten har tillräcklig muskelstyrka och kan medverka till sekretmobilisering över stentet (se nedan)
- Patienten i sådant tillstånd att ingreppet är meningsfullt

#### Komplikationer:

- Migration – kan komma tidigt och sent. Misstänks vid akut ökad dyspné. Silikon- och täckta metallstentar kan relativt enkelt extraheras dock behövs rak bronkoskopi och därmed narkos.
- Infektioner – 80% av stentarna koloniserar av bakterier. Kan förutom symtomgivande infektioner ge upphov till en besvärande odör. Behandlingsförsök med antibiotika gärna efter resistensbestämning kan hjälpa ett tag. I besvärliga fall får man byta stentet.
- Sekretstagnation i stentet – kan i besvärliga fall ge betydande ocklusion. Kan komma tidigt i förloppet. Ofta kan sekretet sugas loss vid bronkoskopi i lokalanestesi men i besvärliga fall får detta ske i narkos med rak bronkoskopi. Som profylax ordineras patienten inhalation av fysiologisk koksalt 5 ml 4 ggr dagligen de första veckorna och sedan 2 ggr dagligen i nebulator. Instruktion av sjukgymnast angående huffing och PEP.
- Granulationer – ffa hos patienter med otäckta metallstent och men även täckta sådana. Minst förekommande om patienten fått silikonstent. Kan behandlas med diatermi eller laser om besvärande symtom och om det inte går att extrahera stentet.
- Perforation – ffa om patienten fått otäckt metallstent. Kan leda till blödning eller fistel till oesofagus. Risken ökar vid fraktur i stentet.

Det finns sålunda ett flertal potentiellt allvarliga komplikationer till stentbehandling. Patienten måste också vara införstådd med att han/hon får ett kvarstående problem med sekretmobilisering över stentet som kräver andningsgymnastik och inhalationer.

Intubation av patient med stent i trachea kräver särskilda överväganden. I första hand bör intubation undvikas med tanke på risken att dislocera stentet. Bedöms ändå intubation och intensivvård vara indicerad bör tuben vara så liten som möjligt – 6-6,5. Intubationen bör ske under bronkoskopisk övervakning.

### **Kombination av intraluminal växt och kompression utifrån**

Detta är en vanlig situation kanske den allra vanligaste. Det kan vara den primära tumören som växer igenom luftvägarna eller genomväxt av lymfkörtlar i anslutning till luftvägarna. Dessa patienter behandlas primärt med debulking dvs diatermi eller laser för att se hur pass stort lumen som kan öppnas. I många fall behöver patienten behandlas med stent dessutom. Vi försöker dock, om acceptabel lumen kan öppnas och att luftvägen är någorlunda intakt att undvika stentinläggning med tanke på risk för komplikationer. Detta kan i vissa fall ske i två seanser med inledande debulking och sedan kontroll efter någon månad för bedömning om stent behöver läggas.

### **Hemoptys**

Hemoptyser kan framgångsrikt behandlas med diatermi eller YAG-laser framför allt om det är sivande blödningar av måttlig intensitet. Profusa blödningar kan sällan med framgång åtgärdas med dessa tekniker.

I undantagsfall kan ett stent sättas över det blödande stället.



## **Fistlar**

Fistlar hos tumörpatienter kan dels vara direkt beroende på tumörsjukdomen och då oftast fistlar till oesofagus och kan dels vara iatrogena efter kirurgi och är då i regel bronkopleurala.

Fistlar till oesofagus misstänks i första hand vid måltidsrelaterade symtom i form av produktiv hosta efter födointag. Fisteln bör kartläggas med CT och bronkoskopi. Vid fistlar till huvudbronker eller trachea kan försök göras att tätas dessa med stent antingen från oesofagussidan eller luftvägssidan. Mer perifera fistlar är svåra att täcka med stent i stället kan, om det inte går att tätas fisteln från oesofagus försök göras att ockludera segment eller lobbbronk med endobronkiella ventiler.

Postoperativa fistlar från bronkstumpar leder till bronkopleural fistel med utveckling av empyem. I första hand bör reoperation övervägas. Försök kan göras att limma fistlarna med Tisseel eller ocklusion med endobronkiell ventil. Det finns också särskilt framtagna stents som kan användas för att ockludera fistlar efter pulmektomi.

## **Brachyterapi**

Se kapitel Strålbehandling.

## 18. Palliativa åtgärder

### Palliativ vård

Ett fungerande samarbete med den palliativa medicinen är av största vikt för den svårt sjuke lungcancerpatienten.

Då de allra flesta lungcancerpatienter kommer att avlida i sin sjukdom kan det vara en fördel att tidigt knyta kontakten med palliativa konsultteam så att övergången till den rent palliativa fasen förenklas.

Det är viktigt att beslutet om att patienten övergår till den rent palliativa fasen dokumenteras i patientens journal. Beslutet tas av ansvarig läkare tillsammans med patient och anhöriga.

### Dyspné

Dyspne vid lungcancer kan ha en rad orsaker, både direkt tumörrelaterade som pleuravätska, pericardvätska, kompression av luftvägar, men även indirekt beroende på tumören som anemi, lungembolism, oro och ångest. Patienter med lungcancer har ofta interkurrenta sjukdomar som KOL, hjärtsvikt som också kan bidra till dyspnén.

Riktad behandling mot identifierade utlösande orsaker är naturligtvis det primära.

Vid dyspné med hypoxi kan syrgasbehandling medföra symtomlindring. Det är dock viktigt att försöka verifiera att syrgasbehandlingen har en pallierande effekt så att man inte i onödan låser patienten vid utrustningen.

Dyspne kan ofta lindras med opioider:

T. Morfin 10 mg ½ tablett 4-6 ggr dagligen till opioidnaiv patient.

Opioidbehandlade patienter med dyspné – höj dosen med 30%.

Inhalation av opioider har ej visats vara mer effektivt än oral eller parenteral administration utan ökar snarast risken för biverkningar som bronkospasm.

### Hosta

Hosta är vanligt och ofta ett debutsymtom vid lungcancer.

Produktiv hosta kan i vissa fall lindras med bronkdilaterande medel och sjukgymnastik (motståndsandning, huffing etc).

Torrhosta dämpas i första hand med antitussiva som Cocillana-Etyfin. Opioider är potenta atitussiva och kan ges i dosering som vid dyspné.

Inhalation av lokalanestetika kan prövas ex Lidokain 2% 5 ml inhaleras i nebulisator vid behov.

I terminalt skede kan aspiration av saliv och/eller sekretstagnation orsaka hosta. Ångest och dyspné är vanligt i denna situation.

Morfin-skopolamin 0,5 ml sc upp till 2 ml dagligen kan prövas. Hallucinationer vid höga doser kan förekomma.

### Hemoptys

Patienten insättes på Cyklokapron i dosen 2g x 3 initialt.

Vid stora hemoptyser kan endobronkiell terapi hjälpa. Laserbehandling eller diatermi kan dock vara tekniskt svår vid pågående hemoptys. Ansträngningar att stilla blödningen med Cyklokapron och Octostim (dos enligt FASS) bör göras i första hand.

Cytostatikaterapi och bestrålning av tumören kan ge lindring av hemoptys.

## **Hypercalcemi**

Hypercalcemi är vanligast förekommande vid skivepitelcancer och orsakas av PTH-relaterat protein.

### **Behandling:**

Rehydrering: NaCl 9 mg/ml 2–3000 ml det första dygnet.

Behandlas med bisfosfonater t ex Zometa 4 (–8) mg alt Bondronat 6 mg i form av 15 min infusion. Kan upprepas vid otillräcklig effekt, se Fass..

Vid svår hypercalcemi där snabb effekt eftersträvas kan Miacalcic användas.

## **SIADH**

SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion) är ett vanligt paramalignt syndrom vid småcellig lungcancer.

Vid symtomgivande hyponatremi, i väntan på att kemoterapi ska ha effekt rekommenderas i första hand vätskerestriktion 500-1000 ml/dygn. Tillförsel av NaCl kan övervägas men det är viktigt att natriumvärdet inte stiger alltför raskt med tanke på risk för CNS skada.

## **Stämbandspares**

Orsakas av skada på n recurrens. Ger symptom i form av luftläckage vid tal och hes röst, aspirationstendens och försämrad hoststöt.

Många patienter kan ha glädje av behandling med injektion av teflon, fett eller hyaluronsyra-preparat i det paretiska stämbandet. Remiss till ÖNH-klinik.

Dubbelsidig recurrens pares är ovanligt men kan orsaka svår stridor. Handlägges i samarbete med ÖNH. Laterofixation eller tracheostomi kan övervägas.

## **Pleuravätska – Pleurodes**

Flera metoder och medel användes. Principen är att med pleuradränage tömma pleura så fullständigt som möjligt med självrinning och/eller aktivt sug. Efter röntgenkontroll instilleras det skleroserande medlet. Dränaget stänges c:a en timme och kopplas därefter på. När mindre än 100 ml/dygn kommer i dränaget och lungan är expanderad drages detta.

Frågan angående grovt eller tunt dränagekateter har studerats i flera studier, där man inte kunnat påvisa någon skillnad i resultat medan däremot bättre fördragsamhet för tunna katetrar.

Val av skleroserande medel har debatterats. Några säkerställda skillnader i resultat har ej säkert kunnat visas. I första hand används spolvätska mepakrinklorid 10 mg/ml 30 ml, alternativt kan talk användas. Talk kan ges i suspension 5 g/250 ml NaCl och instilleras i pleura.

Pleurodes kan också utföras med thoracoskopisk teknik. Talk pudras in i pleurahålan. Vilket sannolikt är den mest effektiva metoden att åstadkomma pleurodes.

Cytostatika har använts (Bleomycin, Novantrone etc.) men någon säker fördel har man inte kunnat visa.

## **Pericardcarcinomatos**

Små mängder pericardvätska som ej medför symptom behöver ej åtgärdas.

Vid hemodynamisk påverkan dräneras vätskan. Dränaget lägges under UKG- och hjärtrytmövervakning.

Pericardvätskan tömmes och när det slutat rinna kan Novantrone instilleras enligt behandlingsblad.

Dränageslangen stängd över natten och dagen därefter tömmes pericardiet ånyo och katetern avlägsnas.

Behandlingen kan vid behov upprepas.

Kirurgi kan, om denna behandling ej är effektiv, behöva tillgripas med fenestrering av pericardiet.

### **Cava superiorsyndrom**

Uppträder framför allt vid SCLC men även andra tumörer kan ge upphov till kompression eller direkt tumörinväxt i kärlet. Trombotisering i kärlet är vanligt.

Högdos steroidbehandling kan minska kompressionen och därmed symtomen.

Inläggning av stent/-ar kan ge en snabb minskning av symtomen.

Med tanke på risk för trombos i kärlet bör antitrombotisk behandling övervägas med i första hand lågmolekylärt heparin efter stentinläggning.

### **Trombos och tromboembolism**

Trombos och tromboembolism är vanligt vid maligna tumörsjukdomar. Waranbehandling är ofta ej tillräckligt effektiv.

Lågmolekylärt heparin har visats mer effektivt vid tromboembolism vid solida tumörer än Waranbehandling och rekommenderas i första hand som behandling (NEJM 2003 349;2 Lee et al).

## 19. Aktuella lungcancerstudier

Följande studier på lungcancer och malignt mesoteliom pågår inom Södra sjukvårdsregionen:

### **A Study of Standard Treatment +/- Enoxaparin in Small Cell Lung Cancer (RASTEN)**

---

En randomiserad internationell fas III studie vid småcellig lungcancer som inkluderar patienter med både begränsad och utbredd sjukdom, ingen övre åldersgräns, till standardbehandling, Platinum + Etoposide +/- molekylärt heparin (enoxaparin).

Primärt ska studien studera om tillägg av låg molekylär heparin, enoxaparin, förlänger den totala överlevnaden för patienter som behandlas med standard kemoterapi. Sekundärt endpoint är toxicitet.

Studien startade juni 2008 och planerar att inkludera 390 patienter. I Sverige deltar 16 centra (de flesta lungmediciska enheter i Södra sjukvårdsregionen) + 6 centra i Kanada.

Inklusionen skall pågå till 2013.

Huvudansvarig provare,

Lars Ek, Lung- och allergikliniken SUS

### **MAGE-A3 as Adjuvant Non Small Cell Lung Cancer Immuno Therapy - MAGRIT**

---

En dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, fas III studie för att utvärdera effekten av recMAGE-A3 + AS15, en antigenspecifik immuniserande cancerbehandling, jämfört med placebo hos patienter med operabel NSCLC, stadium IB, II or IIIA och som testats positiva för MAGE A3.

Frågeställning: Sjukdomsfri överlevnad, total och lungcancerspecifik överlevnad.

2 270 patienter kommer att inkluderas i studien från 400 centra i 35 länder vilket gör MAGRIT till den största lungcancerstudien hittills. Studien började inkludera oktober 2007. I Sverige deltar 3 centra och ska inkludera 25 patienter. I Södra sjukvårdsregionen deltar Lung- och allergikliniken SUS. Studien beräknas att stänga år 2015.

Ansvarig provare på SUS,

Ronny Öhman, Lung- och allergikliniken SUS

### **H3E-EW-S125**

---

En europeisk, enarmad, fas II studie på patienter med NSCLC, stadium IV, som initialt behandlas med 4 cykler Cisplatin + Pemetrexed + Bevacizumab, och där de som inte progredierat ges en underhållsbehandling med Pemetrexed + Bevacizumab till progress eller oacceptabel toxicitet.

Frågeställning: progressionsfri överlevnad. Sekundära endpoints: överlevnad, respons, säkerhet och tolerabilitet.

110 patienter planeras att inkluderas i studien i flera europeiska länder. I Sverige deltar 2 centra: Lung- och allergikliniken SUS och KS. Inklusionen pågår till början av 2011.

Huvudansvarig provare,

Jaroslav Kosieradzki, Lung- och allergikliniken SUS

### **Stimulating Targeted Antigenic Responses To NSCLC - START**

---

En multicenter, fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som ska utvärdera om cancertvaccin Stimuvax förlänger överlevnad hos patienter med icke operabel NSCLC, stadium III, som har svarat på eller har stabil sjukdom efter minst 2 cykler av platinumbaserad kemoterapi och strålbehandling  $\geq 50$  Gy. Ca 67% av patienterna kommer att få Stimuvax och 33% får placebo.

Studien ska att studera överlevnad; tid till symtom progression (TTSP) mätt med lungcancer symtom skala (LCSS), tid till progression, ett-, två- och treårsöverlevnad.

Studien som startade december 2006 ska inkludera 1 300 patienter i ca 30 länder och beräknas att pågå till december 2011. I Sverige startade studien i augusti 2007. I Södra sjukvårdsregionen deltar SOK.

Ansvarig prövare,  
Sven-Börje Ewers, Skånes onkologiska klinik, SUS

### **VORINOSTAT-studie**

---

En multinationell, dubbelblind, placebokontrollerad fas III studie, där patienter med MPM (malignt pleuralt mesoteliom) som sviktat på/progredierat efter första linjes kemoterapi randomiseras till behandling med Vorinostat + BSC eller placebo + BSC.

Studien studerar total överlevnad som primär endpoint. Sekundära endpoints: progressionsfri överlevnad, respons, påverkan på dyspne och FVC.

660 patienter skall inkluderas i studien. 5 centra från Sverige deltar. I Södra sjukvårdsregionen deltar Lung- och allergikliniken SUS Lund. Flera patienter har inkluderats från hela regionen.

Huvudansvarig prövare,  
Ronny Öhman, Lung- och allergikliniken, SUS

### **Lung Cancer Economics and Outcomes Research 1 and 2 (LUCEOR-1 and 2)**

---

En internationell (9 europeiska länder + Kanada) retrospektiv genomgång av journaler på patienter som avlidit i avancerad NSCLC t o m mars 2010 (LUCEOR-1).

Studien skall kartlägga kemoterapi (antal linjer och kostnader) och överlevnad hos patienter med avancerad NSCLC.

I LUCEOR-2 skall man prospektivt studera livskvalitet hos patienter med avancerad NSCLC som behandlas med olika linjers kemoterapi och BSC. Patienterna skall fylla i livskvalitetsformulär efter 2 cykler innan dem fått besked om terapirespons.

I studien skall i Sverige 200 patienter inkluderas i Luceor-1 och 80 patienter i Luceor-2 jämnt fördelat mellan 3 deltagande centra: Linköping, Lungkliniken SUS Lund och Lungkliniken SUS Malmö.

Huvudansvarig prövare,  
Lars Ek, Lung- och allergikliniken, SUS

### **Monotherapy administration of Sorafenib in patients with non-small cell lung cancer-MISSION**

---

En internationell multicenter fas III studie där man jämför Sorafenib + BSC versus placebo + BSC hos patienter med en avancerad, icke småcellig, icke skivepitelcancer som behandlats med 2 eller 3 linjers kemoterapi.

Studien studerar total överlevnad som primär endpoint. Sekundära endpoints: progressionsfri överlevnad, response rate, disease control rate, tid till progression och livskvalitet.

700 patienter skall inkluderas i studien (ca 150 centra över hela världen, 5 centra i Sverige).

Planerad inklusionstid: t o m 20101231.

I Södra sjukvårdsregionen deltar Lung- och allergikliniken SUS.

Ansvarig prövare,  
Ronny Öhman, Lung- och allergikliniken, SUS

**Södra Lungcancerstudien - biobanks-/molekylärbiologisk studie**

---

Sedan 2004 pågående insamling av blodprover preoperativt, postoperativt och under uppföljningsbesök samt nedfrysning av biopsi från primär tumör och normal vävnad från patienter som primäropereras pga NSCLC och SCLC.

Molekylärbiologiska klassifikationer för förbättrad diagnostik och prognostik studeras.

Ansvariga prövare,

Maria Planck Sturegård, Skånes onkologiska klinik, SUS, Lund

Per Jönsson, Thoraxkirurgen, SUS

## 20. Svenska lungcancerregistret

Under 2001 beslutade svenska planeringsgruppen för lungcancer att införa ett nationellt kvalitetsregister för lungcancer i syfte att få utökad kunskap om hur diagnostik och stadieindelning går till i Sverige samt vilka behandlingsmetoder som används. Utöver detta ville man också se på en del bakgrundsfakta vad gäller patienten, utredningsgång, studiedeltagande och uppföljning.

Registreringen startade år 2002 och omfattar hela landet. Regionalt Onkologiskt Centrum i Uppsala/Örebroregionen har det nationella ansvaret för registret.

Registrets avsikt är att bidra till ett enhetligt omhändertagande av patienter med lungcancer och utgöra underlag för kvalitetssäkringsarbete, årlig nationell rapport och studier. Registret möjliggör, genom samkörning med befolkningsregistret, analys av överlevnad. Tidstrender och geografiska skillnader kan avläsas. Därigenom är registreringen en del i kvalitetsarbetet som syftar till att utvärdera om patienter med lungcancer handläggs på ett liknande sätt i olika delar av landet. Materialet kan också tjäna som jämförelse med andra länder.

En ansvarig onkolog och lungläkare har utsetts från varje sjukvårdsregion till att ingå i den nationella styrgruppen för registret.

Nydiagnostiserade fall av invasiv primär lungcancer ska inkluderas i kvalitetsregistret. Ca in situ, pleuratumörer (mesotheliom) och obduktionsupptäckta fall eller där enbart misstanke föreligger omfattas inte av det nationella registret.

Nationella data redovisas en gång per år. Rapporten publiceras på ROC:s hemsida.

Lungcancerregistret registrerar via INCA-systemet sedan 1 september 2008.

För regional INCA-support kontakta

Anna Lendl OCsyd – [anna.lendl@skane.se](mailto:anna.lendl@skane.se)

Lars EK, Kliniken för Lung och Allergisjukdomar, SUS/Lund – [lars.ek@skane.se](mailto:lars.ek@skane.se)

Sven-Börje Ewers, Skånsk Onkologisk Klinik, SUS/Lund – [sven-borje.ewers@med.lu.se](mailto:sven-borje.ewers@med.lu.se)



## 21. Förteckning över kliniker i södra Sverige som utreder och behandlar patienter med lungcancer

### Thoraxkirurgi

Verksamhetsområde Thorax-  
Anestesi- och Intensivvård  
Sektionen för  
allmän thoraxkirurgi  
SUS/LUND

Thoraxkirurgiska kliniken  
Blekingesjukhuset  
KARLSKRONA

### Lungkliniker

Kliniken för lung- och  
allergisjukdomar  
SUS/LUND och Malmö

### Medicinkliniker med lungspecialister

Medicinkliniken  
Helsingborgs sjukhus  
HELSINGBORG

Medicinkliniken  
Centralsjukhuset  
KRISTIANSTAD

Medicinkliniken  
Sjukhuset i Halmstad  
HALMSTAD

Medicinkliniken  
Sjukhuset  
YSTAD

Medicinkliniken  
Sjukhuset i Växjö  
VÄXJÖ

Medicinkliniken  
Sjukhuset  
TRELLEBORG

Medicinkliniken  
Blekingesjukhuset  
KARLSKRONA och  
KARLSHAMN

### Onkologiska kliniker

Skånses Onkologiska klinik  
SUS/Lund och Malmö

Onkologiska kliniken  
Centrallasarettet  
VÄXJÖ

Bilaga 1

## 22. PM – uppföljning/utredning av accidentellt funna prickar i lunga

PM:et gäller personer >35 års ålder. För yngre personer får man ta i beaktande dels den mycket låga incidensen av malignitet i lungorna och överväga skadliga effekter av upprepade datortomografier.

### ”Högrisk”:

- rökare (>20 packår)
- 50 år
- malignt utseende (corona radiata, spikulering etc)
- tidigare malignitet

Övriga betraktas som ”låggrisk”.

### Låggrisk

- <5 mm inga ytterligare kontroller
- 5-9 mm CT 6 + 24 månader
- ≥10 mm sedvanlig utredning

### Högrisk

- <5 mm CT 12 månader
- 5-9 mm CT 4, 12 och 24 månader
- ≥10 mm sedvanlig utredning

24 månaders observationstid rekommenderas sålunda för de flesta som skall kontrolleras. Glöm inte att kontrollera om det finns äldre lungröntgen eller datortomografier!

Detta PM är en modifikation av Fleischner societys rekommendationer (Radiology 2005;237:395-400). PM:et diskuterat vid Sydsvenska Lungcancermötet vid två tillfällen och förankrat hos rtg i Lund och Malmö.

Lund 2006-11-10

Lars Ek  
För Sydsvenska Lungcancergruppen

Bilaga 2

## 23. PM – handläggning av accidentellt funna förstorade lymfkörtlar i mediastinum

Detta PM avser handläggning av förstorade lymfkörtlar (>1 cm short axis) i mediastinum funna vid trauma-CT, lungemboli-CT etc. PM:et gäller **inte** vid CT-thorax som utförs vid malignitetsutredning (lungcancer, lymfom etc), vid känd sjukdom med lymfkörtelförstoring (sarcoidos, inflammatoriska sjukdomar, annan känd lymfadenopati).

### Lymfadenopati mediastinalt >1 cm short axis

- Noggrann anamnes – tidigare sjukdom som kan ge lymfkörtelförstoring – tbc, sarcoidos etc
- Status: perifer lymfadenopati? Förstorad lever/mjälte?
- Finns kalk i körtlarna talar detta för att lymfkörtlarna funnits en längre tid
- Basal labutredning: Hb, CRP, v + diff, leverstatus, alb, ca, LD

### Lymfkörtlar >1 ≤ 2 cm short axis

Om ovanstående utfaller negativt: expektans

Om positivt: utredning enligt nedan

### Lymfkörtlar >2 cm short axis

- Komplet CT-thorax + buk om ej aktuell finns.
- (CT-PET)
- EBUS-TBNA (och)/eller
- Mediastinoskopi

## Bilaga 3

# 24. Molekylärpatologiska biomarköranalyser vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Riktlinjer utfärdade av Svenska Lungcancer StudieGruppen (SLUSG)

## EGFR analyser

### Inför första linjens behandling

Som molekylärpatologisk analys av EGFR rekommenderas i första hand en mutationsanalys. Rekommendationen är att alla patienter med NSCLC – icke skivepitelcancer där medicinsk behandling kommer ifråga **skall** genomgå EGFR mutationsanalys. Om möjligt **bör** alla patienter med NSCLC genomgå EGFR mutationsanalys för att vinna erfarenhet och kunskap. Genomförd mutationsanalys **skall** registreras i det nationella lungcancerregistret.

### Vävnad för EGFR mutationsanalys

Formalinfixerat paraffin inbäddat material

1. bronkbiopsi, mellannål, VATS biopsi, operationsmaterial
2. cellblock preparerat från pleuravätska
3. cellblock preparerat från bronkborstar, nålbiopsier m.m. avsköljt i cytolyt

### Inför andra linjens behandling

Om EGFR mutationsanalys ej är utförd inför första linjens behandling **bör** sådan om möjligt, alternativt EGFR fluorescens in situ hybridisering (FISH), i första hand övervägas inför val av andra linjens behandling. EGFR immunhistokemi (IHK) rekommenderas i andra hand.

1. EGFR mutationsanalys och/eller EGFR FISH
2. EGFR IHK betraktas tills vidare som rådgivande inför behandling.

### Vävnad för EGFR analys inför andra linjens behandling

1. Formalinfixerat paraffininbäddat material
  - a. bronkbiopsi, mellannål, thorakoskopisk biopsi, operationsmaterial
  - b. cellblock från pleuravätska
  - c. cellblock preparerat från bronkborstar, nålbiopsier m.m. avsköljt i cytolyt
2. För FISH även lufttorkat cytologiskt material (+/- tidigare Giemsa-färgning)
  - a. pleuravätska
  - b. bronkborstar
  - c. nålbiopsier m.m.

## Bakgrund

Tyrosinkinashämmarna (TKI) gefitinib och erlotinib har använts på selekterade patientmaterial med avancerad NSCLC med variabelt behandlingssvar. För att prediktera svaret på behandlingen har flera randomiserade placebokontrollerade studier (RCT) och andra studier evaluerat EGFR-uttryck på proteinnivå med IHK, samt på gennivå med bestämning av antalet kopior av EGFR-genen med FISH och med påvisande av mutationer i EGFR-genen (mutationsanalys). Klinisk validitet och applicerbarhet av dessa test har emellertid varit kontroversiella.

### Första linjens behandling

I en asiatisk fas III studie (IPASS) av avancerad NSCLC (Mok, Wu et al. 2009) randomiserades 1217 patienter (icke rökare/light smokers, adenocarcinom) till gefitinib eller carboplatin/paclitaxel (C/P). PFS för gefitinib vs. C/P; 261 mut+ patienter (HR 0.48;

P<0.001), 176 mut- patienter (HR 2.85; P<0.001). Den japanska delen av studien redovisades vid ASCO 2009 (Ohe, Ichinose et al. 2009). Preliminär OS (25% analyserade) var samma för gefitinib som för C/P (HR 0.89; 95% KI 0.53-1.48). Slutsats: gefitinib visar förbättrad PFS men samma OS.

West Japan Oncology Group studerade i en fas III studie (WJTOG3405) effekten av gefitinib jämfört med cisplatin plus docetaxel i 177 kemoterapinaiva EGFR mut+ patienter med NSCLC (Mitsudomi, Morita et al.). Gefitinibgruppen uppvisade signifikant längre PFS (9,2 vs. 6,3 mån; HR 0.489; 95% KI 0.336–0.710, p<0.0001).

North-East Japan Study Group randomiserade 230 patienter med avancerad NSCLC och aktiverande EGFR-mutation till behandling med gefitinib alternativt carboplatin/paclitaxel (Maemondo, Inoue et al.). Gefitinibgruppen uppvisade en signifikant längre PFS (10,8 månader jämfört med 5,4 månader; HR 0.30; 95% KI 0.22-0.41; P<0.001). Ingen vinst sågs i totalöverlevnad (30,5 månader i gefitinibgruppen och 23,6 månader i kemoterapigruppen (p = 0,31)).

I en studie från Taiwan av 328 patienter med NSCLC, stadium IIIb eller IV, bestämdes EGFR- mutationsstatus (Wu, Yu et al. 2008). Mut+ behandlades med gefitinib och klassades sedan som kemonativa ("first line", n = **91**) eller kemobehandlade ("second line", n = **61**). Varken OS efter start av terapi eller PFS efter start av gefitinibterapi skiljde sig signifikant åt.

En studie avseende screening för EGFR-mutationer av över 2000 patienter (Rosell, Moran et al. 2009) visade att mut+ som behandlades med erlotinib i första eller senare linjen hade en betydligt bättre överlevnad än historiska kontroller (PFS och OS 14 respektive 27 månader).

### **Slutsats första linjens behandling**

EGFR mut+ patienter har bättre behandlingssvar och ökad PFS (Mok, Wu et al. 2009) (Ohe, Ichinose et al. 2009) (Mitsudomi, Morita et al.). Data angående OS är fortfarande ofullständiga men ett par studier tyder på bättre OS för mut+ patienter med såväl erlotinib (Rosell, Moran et al. 2009) som gefitinib (Wu, Yu et al. 2008). I båda dessa studier var OS samma i första och andra linjen.

Mot bakgrund av detta rekommenderas i första hand EGFR-mutationsanalys inför första linjens behandling om EGFR TKI är ett alternativ för behandling.

### **Andra och tredje linjens behandling**

Studier angående EGFR TKI antyder högre responsfrekvens och medianöverlevnad för kvinnor, icke rökare, adenocarcinom och asiater (Shepherd, Rodrigues Pereira et al. 2005). Betydelsen av mut+ och EGFR+ samt k-ras mut+ vid behandling med EGFR TKI har blivit belyst (Toschi and Cappuzzo 2007). Det finns få prospektiva RCT, dock en meta-analys av nästan 5000 fall (Gupta, Dastane et al. 2009) som talar för att samtliga test (immunohistokemi, FISH, mutationsanalys) signifikant predikterar för svar på gefitinib-behandling hos patienter med adenocarcinom.

Registreringsstudien för erlotinib "second line", fas III-studien BR.21 (n = 731), jämförde erlotinib med "best supportive care" (Shepherd, Rodrigues Pereira et al. 2005). Erlotinib medförde signifikant längre medianöverlevnad (6,7 vs. 4,7 månader) och PFS (2,2 vs. 1,8 månader). Slutliga biomarkördata från BR.21 har nyligen rapporterats (Zhu, da Cunha Santos et al. 2008). Behandlingssvar för mut+ var 27% och för mut- 7% (p=.03). Behandlingssvar för FISH+ var 21% och för FISH- 5% (p=.02). Skillnaden i OS för mut+ vs. mut- var inte signifikant medan FISH+ gav en signifikant överlevnadsvinst (HR=0.43, p=.004). Vid

multivariat analys var endast FISH+ signifikant ( $p=0.005$ ). Detta talar starkt för en behandlingsvinst med erlotinib för FISH+ patienter, åtminstone i andra linjen.

SATURN ( $n = 889$ ) är en fas III-studie som jämför underhållsbehandling med erlotinib med placebo för patienter som inte progredierat på initial platinumbehandling. Erlotinib-behandlade patienter visade en signifikant ökad PFS med tydligast effekt hos EGFR mut+ patienter (Cappuzzo, Ciuleanu et al. 2009) (HR=0.10; 95% KI 0.04-0.25,  $p<0.0001$ ) samt med en ökad OS oavsett mutationsstatus (HR=0.81; 95% KI 0.70-0.95,  $p=0.0088$ ).

I fas III-studien ISEL studerades gefitinib, men ingen signifikant skillnad i överlevnad påvisades jämfört med placebo (Thatcher, Chang et al. 2005). I fas III-studien INTEREST med 1466 patienter, "second line" efter platinumbaserad terapi, jämfördes gefitinib med docetaxel. Ingen signifikant skillnad i överlevnad noterades (non-inferiority-analys), men gefitinib hade en mer fördelaktig toxicitetsprofil. En subgruppsanalys visade bättre ORR för gefitinib hos mut+ ( $p=0.0361$ ), (Douillard, Shepherd et al. 2009).

I en nyligen publicerad screeningstudie från den spanska lungcancergruppen avseende 2105 patienter fann man 16 procent EGFR mut+. Dessa patienter behandlades med erlotinib och visade en median PFS på 14 mån och OS på 27 mån, vilket är betydligt bättre än kemoterapibehandlade patienter utan mutation som har en median totalöverlevnad på 12 mån (Rosell, Moran et al. 2009).

I en studie från Taiwan av 328 patienter med NSCLC, stadium IIIb eller IV, bestämdes EGFR mutationsstatus (Wu, Yu et al. 2008). Mut+ behandlades med gefitinib och klassades sedan som kemonäva ("first line",  $n = 91$ ) eller kemobehandlade ("second line",  $n = 61$ ). Varken OS efter start av terapi eller PFS efter start av gefitinibterapi skiljde sig signifikant åt.

### **Slutsats andra och tredje linjens behandling**

En meta-analys (Gupta, Dastane et al. 2009) talar för att immunohistokemi+, FISH+, och mut+ predikterar behandlingssvar på gefitinib för patienter med adenocarcinom. Biomarkördata från BR.21 (Zhu, da Cunha Santos et al. 2008) talar starkt för en behandlingsvinst av erlotinib för FISH+ patienter i andra linjen. SATURN-studien visar signifikant ökad PFS för erlotinib, fr.a. för EGFR mut+ patienter men även för FISH+ och immunohistokemi+ patienter (Cappuzzo, Ciuleanu et al. 2009). Slutligen, mut+ patienter behandlade med erlotinib visade en OS på 27 mån, vilket är betydligt bättre än historiska kontroller (Rosell, Moran et al. 2009).

Således rekommenderas i första hand EGFR-mutationsanalys och/eller EGFR FISH inför andra linjens behandling om EGFR TKI är ett behandlingsalternativ. I andra hand rekommenderas EGFR IHK alternativt användandet av kliniska responsmarkörer.

I och med molekylärbiologiska studier av nya potentiella biomarkörer i lungcancer kan man förvänta sig att det inom snar framtid tillkommer ytterligare biomarkörer som bör/skall analyseras i klinisk rutin. Det är därför av stor betydelse att försöka erhålla ett så rikligt diagnostiskt material som möjligt vid primärdiagnostiken.

### **Utvärdering**

Det är av stor vikt att utfallet av alla nya molekylärpatologiska analyser följs upp för att möjliggöra en retrospektiv analys av förekomsten av EGFR-mutationer, EGFR-amplifiering och EGFR IHK-uttryck i ett nationellt kliniskt material. Ett första steg mot detta är införandet av frågan huruvida EGFR-analys är genomförd eller ej i registreringsblanketten i Svenska Lungcancerregistret. Detta skall dock byggas ut med ett ytterligare register på laboratorienivå

där samtliga EGFR-analyser och utfallet av dessa registreras. Arbete med ett sådant register har inletts i samarbete med nätverket för molekylärpatologi i Sverige. Den slutgiltiga utformningen av ett sådant register är ännu ej fastställt.

### Referenser

- Cappuzzo, F., T. Ciuleanu, et al. "SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC." *J Clin Oncol* 2009;27((suppl; abstr 8001)): 15s.
- Douillard, J. Y., F. A. Shepherd, et al. "Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib and Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From the Randomized Phase III INTEREST Trial." *J Clin Oncol* 2009.
- Gupta, R., A. M. Dastane, et al. "The predictive value of epidermal growth factor receptor tests in patients with pulmonary adenocarcinoma: review of current "best evidence" with meta-analysis." *Hum Pathol* 2009;40(3): 356-65.
- Maemondo, M., A. Inoue, et al. "Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR." *New England Journal of Medicine* 362(25): 2380-2388.
- Mitsudomi, T., S. Morita, et al. "Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 11(2): 121-128.
- Mok, T. S., Y. L. Wu, et al. "Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma." *N Engl J Med* 2009;361(10): 947-57.
- Ohe, Y., Y. Ichinose, et al. "Phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib (G) versus carboplatin/paclitaxel (C/P) in selected patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (IPASS): Evaluation of recruits in Japan." *J Clin Oncol* 2009;27((suppl; abstr 8044^)): 15s.
- Rosell, R., T. Moran, et al. "Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer." *N Engl J Med* 2009.
- Shepherd, F. A., J. Rodrigues Pereira, et al. "Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med* 2005;353(2): 123-132.
- Thatcher, N., A. Chang, et al. "Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)." *Lancet* 2005;366(9496): 1527-37.
- Toschi, L. and F. Cappuzzo. "Understanding the New Genetics of Responsiveness to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors." *Oncologist* 2007;12(2): 211-220.
- Wu, J. Y., C. J. Yu, et al. (2008). "First- or second-line therapy with gefitinib produces equal survival in non-small cell lung cancer." *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(8): 847-53.
- Zhu, C. Q., G. da Cunha Santos, et al. "Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21." *J Clin Oncol* 2008;26(26): 4268-75.