

Grundalgoritim för behandling av icke-småcellig lungcancer i Uppsala-Örebroregionen

Baserade på Svenska och Europeiska riktlinjer, tabellen är en anpassad version av Reck et al, Lancet 2013

Version 3.0 Gäller från 2017-04-01

Histologi	Molekylär diagnostik	PD-L1 uttryck >50%	Funktionsstatus	Uppfyller indikation för Bevacizumab (PS 0-1, biologisk ålder <70 år, ej hemoptys)	Första linjens behandling	Underhållsbehandling vid icke progressiv sjukdom efter induktion.	Andra linjens behandling hos patienter med behandlingsbar molekyllär markör med progress efter 1:a linjen. Rebiopsi skall eftersträvas, ctDNA möjligt vid EGFR-mutation	Andra linjens behandling hos patienter utan mutation PD-L1 >1%	Andra linjens behandling hos patienter utan mutation (eller efter progress på TKI utan behandlingsbar resistens oberoende av PD-L1 uttryck) PD-L1 <1%	
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Adenocarcinom NSCLC-NOS	EGFR - pos a	Oberoende	Oberoende	Ej relevant	1:a eller 2:a gen EGFR-TKI	1:a eller 2:a gen EGFR-TKI	3:e gen EGFR-TKI		Platinumdublett (överbäg rebiopsi eller ct-DNA)	
	ALK -pos b	Oberoende	Oberoende	Ej relevant	1:a gen ALK-TKI	1:a gen ALK-TKI	2:a eller 3:e gen ALK-TKI		Platinumdublett (överbäg rebiopsi eller ct-DNA)	
	ROS1-pos c	Oberoende	Oberoende	Ej relevant	1:a gen ALK-TKI	1:a gen ALK-TKI			Platinumdublett (överbäg rebiopsi eller ct-DNA)	
		Ja a	God PS 0-2	Ej relevant	Pembrolizumab	Pembrolizumab		Se 1:a linje för PD-L1 <50%		
				Ja	Carboplatin/Paclitaxel eller Cisplatin/Pemetrexed + Bevacizumab	Pemetrexed (om pemetrexed i induktion) + Bevacizumab				
				Nej	PS 0-1 Cisplatin/ Pemetrexed	Pemetrexed om PS 0-1 efter induktion Patienter med PS 2 som förbättras till PS 0-1 under induktion överbäg underhållsbehandling		PD-1 antikropp (val baseras på nationella riktlinjer) PS 0-1 utan kontraindikationer bör erbjudas behandling. Individuellt ställningstagande bör göras vid PS >1. EGFR-TKI till EGFR-mut+ som ej erhållit EGFR-TKI i tidigare linje	Docetaxel bör i första hand kombineras med Nintedanib. Pemetrexed om detta ej givits i första linjen. EGFR-TKI till EGFR-mut+ som ej erhållit EGFR-TKI i tidigare linje	
		Dålig PS>2		Oberoende	BSC överbäg monoterapi (Pem/Vin/Gem)	Behandlingsfritt intervall (följ med CT varannan månad) PS ≥2				
	Skivepitelcancer	Ej rutin	Ja a	God 0-2	Ej indikation	Pembrolizumab	Pembrolizumab		Se 1:a linje för PD-L1 <50%	
					Ej indikation	Platinumdublett, om möjligt Cisplatin	Behandlingsfritt intervall	Ej rutin	PD-1 antikropp (val baseras på nationella riktlinjer) Analys av PD-L1 ej obligatorisk.	PD-1 antikropp (val baseras på nationella riktlinjer) Analys av PD-L1 ej obligatorisk.
			Dålig PS>2		Ej indikation	BSC överbäg monoterapi (Vin/Gem)	Behandlingsfritt intervall			

Fotnoter (numreras vertikalt per kolumn enligt romersk siffra samt bokstav)

NSCLC(-NOS)	Icke småcellig lungcancer (-utan närmare specifikation)
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
NGS	Next Generation Sequencing
IHC	Immunhistokemi
PS	Performance Status (enligt World Health Organization)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
CT	Computed Tomography
ct-DNA	Circulating tumor DNA
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
Carb	Karboplatin
Cis	Cisplatin
Bev	Bevacizumab

Pem	Pemetrexed
BSC	Best Supportive Care
PD-L1	Programmed death-Ligand 1
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase (kodas av ROS1)
SCLC	Småcellig lungcancer
I	
I	Utifrån dagens diagnostik och behandlingsprinciper räcker en grövre indelning av histologi. Adenocarcinom och NSCLC-NOS behandlas enligt samma principer.
II	
II	Rutiner för molekylär diagnostik baseras på Svenska planeringsgruppen för lungcancers policydokument och uppdateras fortlöpande. Regionala arbetsgruppen förordar användandet av NGS för molekylär diagnostik.
Ila	EGFR-mutationsanalys i nuläget utförd med PCR eller NGS-metodik
Ilb	ALK-analys med IHC anses tillräckligt. Verifikation med FISH vid positiv IHC kan utföras men har mindre klinisk betydelse. Vid diskordans mellan IHC och FISH finns data som tyder på att IHC-positiv tumör är känslig för specifik behandling. Studien PROFILE 1014 har visat signifikanta vinster för behandling med Crizotinib i första linjen.
Ilc	Analys för ROS1 sker med FISH eller IHC. Då ROS1 abberationer är ovanliga rekommenderas lokalt ställningstagande till rutinmässig testning för ROS1. ROS1 analys bör alltid övervägas vid avsaknad av andra drivande mutationer.
III	
III	Analys av PD-L1 uttryck rekommenderas och skall utföras som en del av rutindiagnostiken inför val av första linjens terapi.
IIIa	Data från Keynote024 visar på markerat förbättrad progressionsfri- och total överlevnad när Pembrolizumab ges till patienter med PD-L1 uttryck över 50% (oberoende av histologi). Studierna är gjorda på PS 0-1 men patienter med PS 2 bör också erbjudas behandling. Observera att patienter med genetisk abberation i EGFR, ALK eller ROS1 skall behandlas med målriktad terapi mot drivande mutation i första hand (även om PD-L1 uttrycket är över 50%).
IV	
IV	Noggrann värdering av PS är avgörande för evidensbaserad terapi. Att gott PS definieras som 0-2 utgår från data som talar för att PS 2 patienter som överstår första kuren och fullföljer behandlingen enligt plan har liknande överlevnad som patienter med bättre PS (Jouveshomme et al, 2013)
IVa	Behandling med EGFR-TKI, ALK-TKI och ROS1-TKI kan påbörjas oberoende av patientens PS om det anses gagna patienten.
V	
V	För patienter med gott PS (0-1) utan kontraindikationer för Bevacizumab rekommenderar vårdprogramsguppen att första linjens behandling inkluderar Bevacizumab. Att i första hand patienter under 70 år bör behandlas med Bevacizumab baseras på post hoc analyser från ECOG 4599 där man ser en begränsad överlevnadsvinst för de äldre patienterna och ökad risk för toxicitet. I första hand bör därför patienter äldre än 70 år erbjudas terapi som inte inkluderar Bevacizumab. Gränsen skall inte ses som absolut utan en rekommendation utifrån tillgängliga analyser. Vårdprogramsguppen föreslår att radiologisk uppföljning av patienten sker med CT (thorax och övre buk) efter fjärde kuren eller vid tecken på progress under induktionsbehandlingen.
VI	
VI	Som första linjens behandling skall den behandling ges som bedöms optimal för patienten efter sammanvägning av faktorer såsom möjlighet till förlängd överlevnad, symtomlindring, livskvalitet och patientens önskemål.

VIa	EGFR-TKI har en väldokumenterad roll som första linjens behandling till EGFR-muterade patienter. Val av TKI kan göras utifrån mutationstyp och patientens allmänna hälsotillstånd där toxicitetsprofil kan vara viktig att ta hänsyn till. Dock får evidensen anses bristfällig gällande skillnader mellan TKI varför inget preparat rekommenderas framför de andra i nuläget. Patienter som påbörjat cytostatikaterapi innan svar på EGFR-mutationsanalys är tillgänglig bör fullfölja ordinerad cytostatikaterapi och påbörja EGFR-TKI behandling som tidig andra linjens behandling eller "switch maintenance".
VIb	Förmärvarande är Crizotinib det enda godkända läkemedlet för patienter med ALK-translokation eller ROS1 aberration i 1:a linjen. Flera preparat kommer sannolikt att godkännas relativt snart. ALK-TKI rekommenderas i 1:a linjen baserat på de goda resultaten i PROFILE 1014-studien. Vid progress på ALK-TKI bör rebiopsi övervägas för att om möjligt anpassa kommande behandlingar till aktuell resistensmekanism.
VIc	För patienter med PD-L1 uttryck >50% utan kontraindikationer bör behandling inledas med PD-1 antikropp. Data från Keynote-024 studien visar på påtagligt förlängd medianöverlevnad samt mindre biverkningar. Studien inkluderade patienter i PS 0-1 men även patienter i PS2 bör erhålla PD-1 terapi om inga kontraindikationer föreligger.
VI d	För patienter med gott PS (0-1) utan kontraindikationer för Bevacizumab rekommenderar vårdprogramsguppen att första linjens behandling inkluderar Bevacizumab. Bäst dokumenterad är behandling med ECOG 4599-konceptet (Carboplatin - Paclitaxel + Bevacizumab) i induktion. Konceptet ger på populationsnivå bättre överlevnad jämfört med klassisk induktionsbehandling (Schiller et al) och möjliggör andra linjens behandling med Pemetrexed efter progress. Induktionsbehandling med Cisplatin - Pemetrexed + Bevacizumab har förutsättning att representera det effektivaste alternativet hos patienter utan mutationer. I AVAPERL studien sågs en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad, dock ingen signifikant förlängd totalöverlevnad. Sett till numerär överlevnad har AVAPERL-studien inte överträffats av annat än TKI-behandling hos muterade/translokerade patienter eller PD-1 terapi vid PD-L1 uttryck >50%.
VIe	För patienter med gott PS (0-1) med kontraindikationer för Bevacizumab eller biologisk ålder över 70 år rekommenderar vårdprogramsguppen behandling med Cisplatin - Pemetrexed som induktionsbehandling. Detta främst utifrån resultaten från JMDB-studien samt möjlighet till maintenance-terapi enligt Paramount-konceptet. Post hoc analyser från Paramount-studien har visat på likvärdiga vinster för patienter över 70 år som för de under 70 år.
VI f	För patienter med PS 2 finns evidens för platinumbaserad terapi dock är valet av kompletterande tredje generationens cytostatikum upp till behandlande läkare. Carboplatin bör företrädesvis ges till denna grupp med hänsyn taget till mildare biverkningsprofil. Även för denna patientgrupp kan underhållsbehandling diskuteras som ett alternativ om PS förbättras under induktionsfasen till 0-1.
VIg	För patienter med PS >2 är indikationen för cytostatika relativ. I första hand skall BSC säkerställas men enskilda patienter kan ordinerar cytostatika. I dessa fall rekommenderas singelterapi med det preparat som kan anses ha störst vinster för patienten (t.ex. kapsel Navelbine för administration i hemmet).
VIh	Cisplatin har visat sig ha något effektivare antitumoral effekt än Carboplatin. För patienter med gott PS (0-1) rekommenderas därför Cisplatin i kombination med ett tredje generationens cytostatikum (ej Pemetrexed). För patienter med kontraindikationer mot Cisplatin eller PS >1 rekommenderas Carboplatin i kombination med ett tredje generationens cytostatikum (ej Pemetrexed).
VIi	För patienter med PS >2 är indikationen för cytostatika relativ. I första hand skall BSC säkerställas men enskilda patienter kan ordinerar cytostatika. I dessa fall rekommenderas singelterapi med det preparat som kan anses ha störst vinster för patienten (tex kapsel Navelbine för administration i hemmet). Pemetrexed saknar indikation vid skivepitelcancer.
VII	

VII	Underhållsbehandling är idag ett etablerat koncept som används inom flera tumörgrupper. Underhållsbehandling bör diskuteras med patienten redan vid planering av första linjens behandling då patientens inställning till underhållsbehandling påverkar val av induktionsterapi. Evidens för positiv effekt med underhållsbehandling föreligger endast för patienter i PS 0-1 vid start av induktionsbehandling. Vårdprogramsgruppen rekommenderar radiologisk uppföljning med CT (thorax och övre buk) var tredje månad eller vid kliniska tecken på progress under underhållsbehandling.
VIIa	TKI-behandling ges till progression eller oacceptabel toxicitet. För TKI-behandling bör progressionen vara av den grad att påtaglig radiologisk tillväxt uppträder eller kliniska symtom ger sig till känna innan behandlingen avbryts. Prioritera rebiopsi inför val av andra linjens behandling.
VIIb	Pembrolizumab ges till progress eller oacceptabel toxicitet. Vid 24 månader avbryts behandlingen och terapifritt intervall påbörjas under regelbunden radiologisk monitorering (första radiologi efter uppehåll rekommenderas efter 8 v). Vid tecken till progress/recidiv efter utsättning återinsättes behandling med PD-1 antikropp.
VIIc	I ECOG 4599 åtföljdes induktionsbehandling (Carb-Pac+Bev) av underhållsbehandling med Bevacizumab till progress. Vid val av induktionsbehandling enligt ECOG 4599 rekommenderas därför Bevacizumab som underhållsbehandling till progress. I AVAPERL-studien gavs induktionsbehandling med Cisplatin och Pemetrexed samt tillägg av Bevacizumab. Underhållsbehandling gavs med kombinationen Pemetrexed + Bevacizumab.
VIIId	Paramount-konceptet har visat god tolerabilitet samtidigt som behandlingen förlänger överlevnaden. Effekten ter sig vara oberoende av ålder. Evidens finns endast för patienter som är i PS 0-1 efter induktionsbehandling.
VIIe	För patienter med PS >1 efter induktionsbehandling rekommenderas behandlingsfritt intervall då evidens för underhållsbehandling för denna patientgrupp saknas. Radiologisk uppföljning rekommenderas med CT varannan månad eller vid kliniska tecken på progress.
VIIIf	Underhållsbehandling har för närvarande ingen indikation vid skivepitelcancer. Radiologisk uppföljning rekommenderas med CT varannan månad eller vid kliniska tecken på progress.
VIII	
VIIIa	Osimertinib är godkänt för behandling av T790M positiv tumör. I dagsläget finns data för god effekt i andra linjen vid påvisad T790M-mutation efter tidigare generationers EGFR-TKI enligt data från AURA-studieprogrammet.
VIIIb	Vid progress på ALK-TKI bör rebiopsi övervägas för att om möjligt anpassa kommande behandlingar till aktuell resistensmekanism. Ceretinib och Alectinib är idag godkänt för patienter som progredierat på behandling med crizotinib.
VIIIc	Patienter med ROS1 aberration har visat sig svara väl i klass med ALK-translokerade patienter på Crizotinibterapi. (Shaw, et al., NEJM, 2014) Utifrån avsaknad av snabb testlogistik för ROS1 i dagsläget bör patienter som inte har någon annan drivande mutation påvisad testas för ROS1 aberration inför övergång till andra linjens terapi.
IX	
IXa	Vid progress på TKI-behandling bör rebiopsi alltid utföras inför terapival i senare linje. Utförs NGS (på plasma eller rebiopsi) kan resistensmutationer i EGFR-receptorn påvisas liksom andra resistensmutationer. Vid avsaknad av behandlingsbar resistensmekanism är cytostatika förstahandsval enligt första linjens behandling för icke muterad, PD-L1 <50%.
IXb	Vid progress på PD-1 antikropp given i första linjen rekommenderas cytostatikabehandling enligt algoritmen för icke muterad, PD-L1 <50%

IXc	Efter positiva data i Checkmate och Keynote studierna anses PD-1 antikropp vara förstahandsval i andra linjens behandling. PD-L1 test bör eftersträvas inför start av behandling då nyttan är tveksam hos patienter med PD-L1 uttryck <1%. I avsaknad av jämförande studier får val av läkemedel göras utifrån nationella rekommendationer samt medicinska ställningstaganden. Studierna är utförda med PS 0-1 som inklusionskriterium. Dock kan även PS 2 patienter antas ha nytta av behandling efter individuellt ställningstagande till riskprofil.
IXd	Efter positiva data i Checkmate och Keynote studierna anses PD-1 antikropp vara förstahandsval i andra linjens behandling. PD-L1 test behöver inte göras då nytta med PD-1 antikropp ses hos skivepitelcancer även utan PD-L1 uttryck när den jämförs med Docetaxel. I avsaknad av jämförande studier får val av läkemedel göras utifrån nationella rekommendationer samt medicinska ställningstaganden. Vid användande av Pembrolizumab bör PD-L1 analys alltid utföras och patienter utan PD-L1 uttryck rekommenderas inte behandlingen.
X	
Xa	Vid progress på EGFR-TKI bör rebiopsi eller ct-DNA analys alltid utföras inför terapival i andra linjen. I studier har transformation till SCLC setts i en liten andel av patienterna. Den vanligaste resistensmutationen är T790M vilket ses hos ca 60% av patienterna. Dessa skall behandlas med 3:e generationens EGFR-TKI. Utförs NGS (på plasma eller rebiopsi) kan resistensmutationer i ALK-receptorn påvisas liksom andra resistensmutationer. Progress vid EGFR-TKI bör vara av påtaglig art (radiologiskt eller kliniskt) innan TKI-behandlingen seponeras till förmån för cytostatika.
Xb	Vid progress på ALK-TKI bör rebiopsi alltid utföras inför terapival i andra linjen. Utförs NGS (på plasma eller rebiopsi) kan resistensmutationer i ALK-receptorn påvisas liksom andra resistensmutationer. Progress skall bedömas som klinisk betydelsefull innan terapibyte görs.
Xc	Beroende på induktionsterapi och eventuell underhållsbehandling får andra linjens behandling anpassas till patienten. Delta-studien visar på bättre resultat med cytostatika (Docetaxel) i andra linjen än med EGFR-TKI (Erlotinib). Rekommendationen från vårdprogramsgruppen blir därför att i första hand erbjuda patienten cytostatika i andra linjens behandling. Data från LUME-Lung 1 studien visar förlängd överlevnad för patienter som erhåller kombinationen Docetaxel och Nintedanib. För patienter med EGFR-mutation som inte fått EGFR-TKI bör sådan behandling inledas i samband med avslutad första linjens behandling. Reinduktion med platinumdublett bör övervägas vid sen progress och gott svar på initial behandling.
Xd	Efter att nivolumab godkänts i 2:a linjen för skivepitelcancer oberoende av PD-L1 uttryck är den regionala rekommendationen att immunterapi skall användas baserat på resultat från CheckMate studien. Observera att behandling med pembrolizumab endast rekommenderas till patienter med PD-L1 uttryck (dvs 1% och mer).