

Riktlinjer för läkemedelsbehandling av lungcancer och malignt pleuramesoteliom

RCC Väst

Detta dokument är avsett som ett beslutsstöd till läkare som ordinerar läkemedelsbehandling till patienter med lungcancer och malignt pleuramesoteliom i Västra sjukvårdsregionen. Dokumentet ger endast vägledning avseende val av terapi och hantering av hematologisk toxicitet, och ordinerande läkare förutsätts på annat sätt ha tillskansat sig en fördjupad kunskap om läkemedel mot cancer, inkl verkningsmekanismer, toxicitet och interaktioner.

Dokumentet omfattar även vägledning för hantering av hematologisk toxicitet, men ej för antiemetikabehandling eller kontroll/uppföljning av behandlingseffekt. Viss vägledning för antiemetikabehandling finns i lokala doseringsscheman för respektive behandlingsregim.

Bengt Bergman och Jan Nyman
Regional processägare

Innehåll	Sid
Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)	
Preoperativ (neoadjuvant) behandling	2
Postoperativ adjuvant behandling	2
Stadium III – kombinerad kemoradioterapi	2
Stadium IV	3
Första linjens behandling	3
Underhållsbehandling	4
Behandling vid progression	4
Nya behandlingar	6
Småcellig lungcancer (SCLC)	7
Första linjens behandling	7
Behandling vid progression	7
Malignt pleuramesoteliom	9
Första linjens behandling	9
behandling vid progression	9
Tabell 1 – Prognosfaktorer av betydelse för terapival	9
Dosmodifiering och respons på hematologisk txicitet	10
Generella rutiner	10
Prover inför behandling	10
Nadirprover	10
Dosreduktion 1:a behandlingscykeln	11
Profylaktisk antibiotikabehandling	11
Hematologiska tillväxtfaktorer	11
Bilagor, läkemedelsregimer	
Första linjens behandling	12
Recidivbehandling	14

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Preoperativ (neoadjuvant) behandling

Det finns idag ingen etablerad generell indikation för preoperativ cytostatikabehandling.

Postoperativ adjuvant behandling

Indikation för postoperativ adjuvant kemoterapi finns vid komplett resecerad lungcancer stadium IB, IIA, IIB, IIIA eller IIIB. Behandlingen har ett kurativt syfte. Vid stadium IA är värdet av adjuvant kemoterapi osäkert, och vi rekommenderar att man här avstår från sådan behandling. Vid tveksam radikalitet, t.ex. mediastinal inväxt med små resektionsmarginaler eller mediastinal lymfkörtelmetastasering med periglandulär tumörväxt, bör patienten diskuteras för adjuvant kemoradioterapi enl samma principer som vid primär behandling av NSCLC stadium III.

Adjuvant kemoterapi bör initieras inom 6-8 veckor efter operationen, och förutsätter att patienten då har WHO performance status (PS) 0 eller 1. Adjuvant kemoterapi kan övervägas även i selekterade fall med PS 2, men då föreligger en ökad komplikationsrisk, inkl. en ökad risk för behandlingsrelaterad mortalitet.

Adjuvant kemoterapi ges i första hand med cisplatin + vinorelbin, fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor. Vid nedsatt tolerans för cisplatin och hos patienter i PS 2 där adjuvant behandling planeras ges karboplatin + vinorelbin. Det finns i dagsläget inget vetenskapligt stöd för att ge adjuvant behandling med pemetrexed eller EGFR-hämmare.

Stadium III – kombinerad kemoradioterapi

Patienter med lokoregionalt avancerad tumörutbredning motsvarande stadium IIIA eller IIIB (reviderat TNM-system version 7) och PS 0 eller 1, samt selekterade fall med PS 2, bör erbjudas kombinerad kemoradioterapi. Behandlingen ges här i kurativt syfte. Beslut om sådan behandling tas vid multidisciplinär konferens (MDK).

Cytostatikabehandling ges i första hand med cisplatin + vinorelbin, tre behandlingscykler, cykellängd 3 veckor. Hos patienter med nedsatt tolerans för cisplatin och hos patienter i PS 2 ges karboplatin + vinorelbin. Cytostatikabehandling inleds som regel med en cykel innan radioterapi startar, och fortsätter med två cykler samtidigt med radioterapi.

På SU ges cytostatikabehandling i kombination med thorakal radioterapi som regel på JK. I enstaka fall, och efter gemensamt beslut på MDK kan behandlingen inledas på lungonkologiska mottagningen. På SÄS ges all cytostatikabehandling i kombination med thorakal radioterapi på lungdagvården, efter beslut om behandlingsupplägg på MDK. Patienter från SKAS och NÄL remitteras till JK för behandling om inget annat bestäms på MDK.

Stadium IV - Första linjens behandling

Indikation för första linjens kemoterapi vid NSCLC stadium IV föreligger hos patienter med PS 0, 1 eller 2. Behandlingen har här ett palliativt/livsförlängande syfte.

Hos patienter utan påvisad EGFR-mutation eller ALK-rearrangemang ges kombinationskemoterapi med två preparat, varav det ena är ett platinumpreparat.

Till patienter med gynnsam prognostisk profil (Tab. 1), samt histologisk tumörtyp adenocarcinom eller storcellig cancer, ges i första hand cisplatin + pemetrexed. Till patienter med skivepitelcancer, eller där det diagnostiska underlaget är otillräcklig för säker subtypning av tumören, ges cisplatin + vinorelbin. I båda fallen ges fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor.

Till patienter med en eller flera ogynnsamma prognostiska faktorer (Tab 1) eller nedsatt tolerans för cisplatin, ges oavsett histologisk typ karboplatin + vinorelbin, fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor. Det finns inget stöd för att välja pemetrexed framför vinorelbin i tillägg till karboplatin eller vid PS 2.

Patienter med påvisad EGFR-mutation i exon 18, 19 eller 21 bör i första hand erbjudas behandling med en per oral EGFR-hämmare (erlotinib, gefitinib, afatinib). Om patienten redan har påbörjat konventionell cytostatikabehandling när EGFR-mutationen kommer till behandlande läkares kännedom, och man bedömer att patienten har nytta av pågående behandling (tumörrespons, palliation) bör denna genomföras, och sedan följas av underhållsbehandling med EGFR-hämmare.

Det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att välja en EGFR-hämmare framför en annan. Biverkningsprofil och behandlingstkostnader skiljer sig inte mellan preparaten. I en direkt jämförande studier har afatinib visat något bättre effekt än gefitinib avseende responser och progressionsfri överlevnad (Park, ESMO Asia, Singapore 2015). I en jämförelse mellan gefitinib och erlotinib ses liknande men statistiskt ej signifikanta skillnader till förmån för erlotinib (Yang, 16th WCLC, Denver 2015). Gefitinib rekommenderas därför ej som förstahandspreparat, men kan övervägas vid intolerans för övriga preparat. Någon direkt jämförande undersökning av afatinib och erlotinib hos EGFR-muterade patienter finns ej redovisad. Såväl afatinib som erlotinib har dokumenterat bäst effekt vid exon 19-deletion. Afatinib har i jämförelse med cytostatika (cisplatin + pemetrexed) också givit förlängd total överlevnad hos dessa patienter (Yang, Lancet Oncol 2015), något som inte har visats för övriga preparat. Afatinib rekommenderas därför som förstahandsval vid påvisad exon 19-deletion, medan erlotinib kan väljas vid övriga aktiverande mutationer, främst på basen av en bredare dokumentation.

Såväl afatinib som erlotinib ges per oralt dagligen utan behandlingsuppehåll, och fortsätter som regel till tumörprogression, eller intolerans mot biverkningar. I fall med långvarig remission (>6 mån) kan man ibland motivera att fortsätta behandling även efter påvisad tumörprogression, om man bedömer att detta minskar progressionshastigheten och är till gagn för patienten.

Patienter med påvisat ALK-rearrangemang (EML4-ALK-fusionsgen i FISH-test) bör erbjudas behandling med crizotinib, som från nov 2015 är godkänt även för behandling i 1:a linjen. EML4-ALK-fusionsgen förekommer hos mindre än 5% av alla med NSCLC, och ses i praktiken aldrig samtidigt med EGFR- eller KRAS-mutationer. Crizotinib ges per oralt

dagligen utan behandlingsuppehåll, och fortsätter som regel till tumörprogression, eller intolerans mot biverkningar. Om patienten redan har påbörjat konventionell cytostatika-behandling när ALK-rearrangemanget kommer till behandlande läkares kännedom, och man bedömer att patienten har nytta av pågående behandling (tumörrespons, palliation) bör denna genomföras, och sedan följas av underhållsbehandling med crizotinib.

Bevacizumab är ett preparat (antikropp mot VEGF) som, i tillägg till platinabaserad kemoterapi, är godkänt för behandling av NSCLC (ej skivepitelca). Effekten på överlevnaden är dock ej entydig, och har enbart visats i kombination med karboplatin + paklitaxel. Preparatet har 2 gånger (senast 2014) nominerats för s.k. ordnat införande i VGR, men båda gångerna fått låg prioritet och ej tilldelats introduktionsfinansiering. Vi rekommenderar f.n. inte rutinmässig behandling med bevacizumab.

Underhållsbehandling

Med underhållsbehandling (eng. maintenance therapy) menas att man efter genomförd induktionsbehandling med en kombinationsregim i 1:a linjen (som regel fyra cykler), fortsätter behandling med ett preparat till tumörprogression eller behandlingsintolerans. Detta preparat kan ha ingått i induktionsregimen ("continuation maintenance") eller vara ett annat preparat ("switch maintenance"). En förutsättning för underhållsbehandling är att tumörprogression ej har påvisats under induktionskemoterapin.

Det finns ett visst vetenskapligt stöd för att erbjuda selekterade patienter med NSCLC underhållsbehandling med pemetrexed efter genomförd platinumbaserad induktionskemoterapi. Sådan behandling har i ett par studier (Ciuleanu, Lancet 2009; Paz-Ares, J Clin Oncol 2013) medfört förlängd progressionsfri och total överlevnad i jämförelse med ingen eller placebobehandling i underhållsfasen, men har inte utvärderats i jämförelse med att systematiskt ge samma behandling vid tumörprogression.

Underhållsbehandling med pemetrexed kan övervägas hos patienter med adenocarcinom eller storcellig cancer, gynnsam prognostisk profil (Tab 1), samt god tolerans för given cytostatikabehandling i induktionsfasen. Tumörprogression skall ej ha påvisats vid reevaluering, och om induktionsbehandlingen har inkluderat pemetrexed bör någon grad av tumörremission ha påvisats för att motivera fortsatt behandling med samma preparat. Underhållsbehandlingen fortsätter som regel till påvisad tumörprogression, eller intolerans mot biverkningar.

Underhållsbehandling med afatinib eller erlotinib bör väljas vid påvisad sensiterande EGFR-mutation i exon 18, 19 eller 21 (se ovan). Behandlingen fortsätter som regel till tumörprogression, eller intolerans mot biverkningar. I fall med långvarig remission (>6 mån) kan man ibland motivera att fortsätta behandling även efter påvisad tumörprogression, om man bedömer att detta minskar progressionshastigheten och är till gagn för patienten.

Behandling vid progression

Förnyad kemoterapi (kallas här även recidivbehandling) bör övervägas hos patienter med PS 0, 1 eller 2 som har progression av tumörsjukdomen efter 1:a linjens kemoterapi. Behandlingen har ett palliativt/livsfrörlängande syfte.

Preparat som på gruppnivå har ett dokumenterat värde vid recidivbehandling inkluderar docetaxel som singelterapi eller i kombination med nintedanib, pemetrexed, erlotinib, samt nyligen även nivolumab.

Till patienter med NSCLC av annan typ än skivepitelcancer (adenocarcinom, storcellig cancer) väljer man i första hand recidivbehandling med pemetrexed om detta ej har givits tidigare. Till patienter som i 1:a linjen erhållit behandling med platinum + pemetrexed, eller där pemetrexed givits som underhållsbehandling, ges recidivbehandling med docetaxel. I båda fallen ges fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor.

Hos selekterade patienter med adenocarcinom och god prognosprofil (Tab. 1) samt god tolerans för tidigare given kemoterapi kan man överväga recidivbehandling med en kombination av docetaxel och nintedanib, en per oral angiogeneshämmare (se nya behandlingar). Nintedanib ges per oralt dagligen D 2-21 i varje behandlingscykel (dvs ej samma dag som docetaxel) och fortsätter efter avslutad docetaxelbehandling som daglig underhållsbehandling så länge detta bedöms vara till gagn för patienten och toxiciteten är acceptabel.

Till patienter med skivepitelcancer ges nivolumab (ny rekommendation 2016) eller docetaxel i 2:a linjen. Patienter med skivepitelcancer skall ej behandlas med pemetrexed.

Nivolumab, en monoklonal PD-1-antikropp, har i en jämförande studie givit bättre effekt än docetaxel vid recidivbehandling av skivepitelcancer (se även nya behandlingar), och rekommenderas i första hand till patienter med gynnsamma prognosfaktorer (Tab. 1) oberoende av PD-L1-uttryck (utförs f.n. ej i klinisk rutin). Nivolumab ges som i.v. infusion varannan vecka så länge detta bedöms vara till gagn för patienten och toxiciteten är acceptabel. Preparatet är nominerat för ordnat införande i VGR med förväntat beslut om introduktionsfinansiering under VT 2016.

Hos patienter med skivepitelcancer och PS 2 eller CNS-metastaser finns idag otillräckligt vetenskapligt stöd för att rekommendera nivolumab som förstahandsval. Recidivbehandling ges här i första hand med docetaxel. Nivolumab kan dock övervägas för recidivbehandling hos selekterade patienter med PS 2 och nedsatt tolerans för cytostatika. Beslut om sådan behandling bör ske i MDK eller intern konferens.

Nivolumab bör t.v. ej ges till patienter med annan tumörtyp än skivepitelcancer.

Patienter där man efter avslutad 1:a linjens behandling påvisat EGFR-mutation i exon 18, 19 eller 21 bör vid tumörprogression erbjudas behandling med afatinib eller erlotinib, som då ges enligt samma principer som vid induktions/underhållsbehandling (se ovan).

Hos patienter med påvisad EML4-ALK-fusionsgen i tumörvävnad bör man ge behandling med crizotinib, om detta inte redan påbörjats i 1:a linjen. Hos patienter med påvisat ALK-rearrangemang som progredierar under behandling med crizotinib bör man överväga behandlingsbyte till ceritinib, en ny per oral ALK-hämmare (se nya behandlingar).

Det finns inget vetenskapligt stöd för att ge konventionell cytostatikabehandling i 3:e linjen eller senare. Hos patienter där det diagnostiska materialet inte har medgivit EGFR-mutationsbestämning, t.ex. vid cytologisk diagnos, och där den kliniska profilen kan prediktera gynnsamma effekter av behandling med EGFR-hämmare (adenocarcinom, aldrig/sällanrökare), kan man överväga behandling med erlotinib i 3:e linjen.

Behandling med erlotinib eller andra EGFR-hämmare bör ej ges till patienter där EGFR-mutationsanalys utförts utan påvisande av sensiterande mutationer. På samma sätt bör man inte ge behandling med ALK-hämmare till patienter utan påvisat ALK-rearrangemang i FISH-test.

Palliativ strålbehandling kan övervägas som alternativ eller komplement till kemoterapi vid symtomgivande recidiv/metastas.

Nya behandlingar

Nintedanib (Vargatef, saluförs även som Ofev på indikationen IPF) är en per oral angiogeneshämmare som i kombination med docetaxel har givit överlevnadsvinster (+2.3 mån i median; HR 0.83) jämfört med enbart docetaxel vid behandling av patienter med adenocarcinom i 2:a linjen, men till priset av ökad toxicitet (Reck, Lancet Oncol 2014). Preparatet fick 2015-05-22 beslut i TLV om subvention och finns sedan juni 2015 för förskrivning. Preparatet nominerades för ”ordnat införande” i VGR hösten 2015, men fick låg prioritet då den tillkommande totala kostnaden inte bedömdes tillräckligt hög.

Ceritinib (Zykadia) är en ny per oral ALK-hämmare som i maj 2015 godkändes för behandling av ALK-pos NSCLC där man tidigare givit behandling med crizotinib. Preparatet är alltså inte förstahandsval vid påvisat ALK-rearrangemang, men kan övervägas vid tumörprogress på crizotinib. Godkännandet är baserat på okontrollerade studier, där man sett effekt hos 44% (inkl CNS-respons) av tidigare crizotinibbehandlade patienter (FDA Approval. Khozin, Clin Cancer Res 2015). Preparatet fick i maj 2015 godkännande i EMA, och ingår fr.o.m. 15 dec 2015 i läkemedelsförmånen. Läkemedlet nominerades för ordnat införande i VGR under hösten 2015, men beslut har skjutits på till våren 2016.

Nivolumab (Opdivo) är en PD-1-antikropp (programmed death-1 immune checkpoint inhibitor) som godkändes av FDA mars 2015 för behandling av metastaserad NSCLC (skivepitelcancer) som progredierat efter tidigare platinumbaserad kemoterapi. Nivolumab ges som i.v. infusion varannan vecka till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. I en randomiserad studie av patienter med avancerad skivepitelcancer (CheckMate 017) visades förlängd totalöverlevnad (HR 0.59), PFS och response rate i jämförelse med docetaxel (Brahmer, N Engl J Med 2015). Behandlingseffekter var oberoende av PD-L1-uttryck i tumören. Efter nationell samordning rekommenderar NT-rådet i ett yttrande 2015-12-22 landstingen ”att använda Opdivo vid behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp enligt godkänd indikation ... och i enlighet med avtalet från den landstingsgemensamma upphandlingen”. Preparatet finns sedan dec 2015 tillgängligt för förskrivning/rekvisition på denna indikation. Nivolumab är nominerat för ordnat införande i VGR där förväntad prioritering/beslut sker under VT 2016.

Nivolumab har också jämförts med docetaxel vid recidivbehandling av NSCLC av annan typ än skivepitelcancer (CheckMate 057). Överlevnadsfördelen var här mer modest (HR 0.73) och var delvis beroende av PD-L1-uttryck i tumören (Borghaei, N Engl J Med 2015). Vi avvaktar godkännande på denna indikation innan behandlingsrekommendationer kan ges.

Osimertinib (Tagrisso) är en ny EGFR TKI med dokumenterade effekter hos patienter som utvecklat T790M-mutation i EGFR, vilket är den vanligaste resistensmekanismen under behandling med etablerade EGFR TKI. Preparatet fick europeiskt marknadsgodkännande 2016-02-03, och TLV-beslut om subventionering inväntas. Preparatet kommer att nomineras för ”ordnat införande”, men finns ännu ej (feb 2016) tillgängligt för förskrivning.

Småcellig lungcancer

Stadieindelning av småcellig lungcancer (SCLC) har tidigare gjorts enligt ett förenklat system, där man indelade tumörutbredningen i begränsad och utbredd sjukdom (eng. limited disease, LD, och extensive disease, ED). Fr.o.m. 2010 tillämpas vid SCLC samma TNM-system som vid NSCLC (reviderad version 7). Begränsad sjukdom motsvarar i stort sett stadium I-III och utbredd sjukdom stadium IV i det reviderade TNM-systemet.

SCLC är generellt mer kemosensitiv (och radiosensitiv) än NSCLC, varför man som regel ger cytostatikabehandling även till patienter med PS 3, och i selekterade fall med PS 4 (dock ej moribunda patienter).

Första linjens behandling

Vid SCLC stadium I-III (motsv. begränsad sjukdom) ges karboplatin + etoposid, fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor. Det finns vid SCLC ej vetenskapligt stöd för att cisplatin skulle erbjuda överlevnadsfördelar i jämförelse med karboplatin. Etoposid kan ges per oralt till patienter med förväntad god compliance.

Vid tolerans för thorakal bestrålning (spirometri och CO-diff bör utföras) och gott funktionsstatus (PS 0, 1 eller 2) bör kemoterapin kombineras med thorakal strålbehandling. Radioterapin ges samtidigt med kemoterapin, med start under 2:a eller senast 3:e behandlingscykeln. Beslut om kombinerad kemoradioterapi fattas på MDT snarast möjligt i anslutning till behandlingsstart.

Reevaluering med DT thorax + hjärna bör utföras efter genomförd kemo- eller kemoradioterapi. Vid komplett eller partiell remission bör patienten erbjudas profylaktisk hjärnbestrålning (PCI).

Vid SCLC stadium IV (motsv. utbredd sjukdom) ges i första hand karboplatin + irinotekan, fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor. Thorakal bestrålning ges ej rutinemässigt i den primära behandlingen, men kan övervägas som konsoliderande behandling i selekterade fall med begränsad metastasering och god respons på kemoterapi.

Reevaluering med hänsyn till den primära sjukdomsutbredningen, inkl DT hjärna, bör utföras efter genomförd kemoterapi. Vid komplett eller partiell tumörremission och avsaknad av manifesta CNS-metastaser bör även patienter med SCLC stadium IV erbjudas profylaktisk hjärnbestrålning (PCI).

Behandling vid progression

Vid påvisad tumörprogression hos patienter med tidigare cytostatikabehandlad SCLC bör man som regel överväga förnyad behandling med någon cytostatikaregim, även om det vetenskapliga stödet för denna princip är mycket begränsat. Förnyad cytostatikabehandling i detta skede förutsätter att patienten är i PS 0, 1 eller 2. Behandlingsdurationen vid recidivbehandling av SCLC bör begränsas till 4-6 cykler.

Hos patienter med partiell eller komplett tumörremission efter 1:a linjens behandling, god behandlingstolerans, och påvisad tumörprogression >3 mån efter avslutad behandling, kan man överväga återupptagande av samma regim (reinduktionsbehandling). Denna princip är otillräckligt studerad, men har i praktiken tillämpats med delvis gynnsamt resultat.

Hos patienter som inte responderat på primär behandling eller progredierat ≤ 3 månader efter avslutad behandling kan monoterapi med topotekan övervägas. Topotekan är det enda preparat som i dagsläget är godkänt på indikationen recidiverande SCLC, men har inte studerats systematisk hos patienter som i 1:a linjen erhållit behandling med irinotekan (båda är topoisomeras I-hämmare).

Recidivbehandling med en kombination av topotekan + paklitaxel har givits i selekterade fall med varierande resultat, men rekommenderas f.n. ej som standardbehandling.

Kombinationsbehandling med karboplatin + etoposid, alternativt monoterapi med etoposid, kan övervägas som alternativ till topotekan hos patienter som i 1:a linjen erhållit behandling med irinotekan och som inte responderat på denna, eller har tumörprogression ≤ 3 månader efter avslutad primär behandling.

Det finns inget vetenskapligt stöd för att vid SCLC ge cytostatikabehandling i 3:e linjen eller senare. Om denna frågeställning ändå skulle bli aktuell bör patienten diskuteras vid interkonferens för behandlingsbeslut.

Palliativ strålbehandling kan övervägas som alternativ eller komplement till kemoterapi vid symtomgivande recidiv/metastas.

Det finns f.n. inget stöd för att ge s.k. målriktad terapi (erlotinib, gefitinib, bevacizumab, crizotinib) eller immunterapi (nivolumab) vid SCLC.

Maligt pleuramesoteliom

Det vetenskapliga stödet för cytostatikabehandling vid maligt pleuramesoteliom är mycket begränsat, varför rekommendationerna skall ses som ett pragmatiskt förhållningssätt i skenet av bristande evidens.

Första linjens behandling

Indikation för cytostatikabehandling vid mesoteliom föreligger hos patienter med PS 0, 1 eller 2. Behandlingen har ett palliativt/livsfrörlängande syfte.

Hos patienter med gynnsam prognostisk profil (Tab 1) ges i första hand kombinationsbehandling med cisplatin + pemetrexed, 4-6 behandlingscykler, cykellängd 3 veckor. Vid nedsatt tolerans för cisplatin, men i övrigt gynnsam prognostisk profil, kan cisplatin ersättas med karboplatin.

Hos patienter med en eller flera ogynnsamma prognosfaktorer (Tab 1) ges karboplatin + vinorelbin, alternativt vinorelbin i monoterapi, i båda fallen fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor.

Det finns ingen indikation för cytostatikabehandling hos patienter med PS 3 eller 4.

Det finns f.n. inget stöd för att ge s.k. målriktad terapi (erlotinib, gefitinib, bevacizumab, crizotinib) vid pleuramesoteliom.

Behandling vid progression

Det finns inget vetenskapligt stöd för att ge recidivbehandling vid maligt pleuramesoteliom. Sådan behandling kan dock övervägas i selekterade fall med god palliation och/eller tumörremission under första linjens behandling. Recidivbehandling vid pleuramesoteliom förutsätter fortsatt PS 0, 1 eller 2.

Vid tumörprogression >6 månader efter avslutad behandling i 1:a linjen kan denna återinsättas (reinduktionsbehandling) och ges under 4-6 behandlingscykler. Vid progression ≤3 månader efter avslutad behandling med platinum + pemetrexed kan man överväga recidivbehandling med vinorelbin i monoterapi eller i kombination med karboplatin, i båda fallen fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor.

Hos patienter där man varken dokumenterat någon tumörremission eller palliation under 1:a linjens behandling finns ingen indikation för recidivbehandling – dessa fall bör betraktas som kemoresistenta, och erbjudas god palliativ vård.

Tabeller

Tabell 1 – Prognosfaktorer av betydelse för terapival vid lungcancer och maligt pleuramesoteliom

Faktor	Gynnsam	Ogynnsam
WHO Performance status	0 eller 1	≥2
CNS-metastas(er)	Nej	Ja
Viktnedgång	<10 %	≥10 %

Dosmodifiering och respons på blodprover/hematologisk toxicitet under cytostatikabehandling

Generella rutiner

Som grundregel gäller att patienterna informeras om den ökade infektionsrisken, och uppmanas kontakta sjukvården vid tecken på infektion eller allmänpåverkan under pågående cytostatikabehandling. Särskild uppmärksamhet på följande symtom, som bör föranleda akut/subakut besök för provtagning och läkarbedömning:

- Feber
- Nyttillkomna luftvägssymtom (ont i halsen, hosta)
- Diarréer
- Muskelvärk
- Extrem trötthet

Prover inför behandling

Grundregel för behandlingsstart:

- LPK >3,0 (Neutrofila >1,5) och TPK >100
- ASAT och ALAT <3 ggr övre referensvärde

För karboplatin dessutom:

- GFR (beräknat eller uppmätt) >40 ml/min/1,73m²

För cisplatin dessutom:

- GFR (beräknat eller uppmätt) >50 ml/min/1,73m²

Nadirprover

Blodstatus (Hb, LPK/Neutrofila, TPK) vid beräknad nadir, som regel 10-14 dgr efter given cytostatikabehandling, kontrolleras alltid under första behandlingscykeln, samt efter dosjustering i följande cykler.

Hematologisk toxicitet graderas enl CTC version 3.0. LLN = nedre gräns för ref.område.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hb (k/m)	≥LLN (117/134)	100 – LLN	80 – 99	65 – 79	<65
LPK	≥3,5	3,0 – 3,4	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	<1,0
Neutrofila	≥1,8	1,5 – 1,7	1,0 – 1,4	0,5 – 0,9	<0,5
TPK (k/m)	≥LLN (165/145)	75 – LLN	50 - 74	25 - 49	<25

Hematologisk toxicitet motsvarande grad 1, 2 och 3 i nadirvärden utan associerad klinisk komplikation (infektion eller blödning) accepteras utan dosmodifiering i följande behandlingscykel.

Vid hematologisk toxicitet motsvarande grad 4 i mellanprover/nadirvärden bör patienten kontaktas per telefon angående aktuellt hälsotillstånd (infektionssymtom, blödningar).

Doserna av cytostatika reduceras i följande behandlingscykler till 75%.

Vid leukopeni eller neutropeni av minst grad 2 associerad med infektion, eller trombocytopeni av minst grad 2 associerad med signifikant blödning, reduceras doserna i följande behandlingscykler till 75%.

Dosreduktion 1:a behandlingscykeln

Dosreduktion till 75% i 1:a behandlingscykeln kan motiveras hos patienter >75år eller med PS 2. Vid hematologisk toxicitet grad 0 och i övrigt god behandlingstolerans bör man höja dosen till 100% i följande behandlingscykler.

Profylaktisk antibiotikabehandling

Till patienter med behandling av småcellig lungcancer rekommenderas profylaktisk antibiotikabehandling under 1:a behandlingscykeln. I första hand ges en kinolon, t.ex. levofloxacin 500 mg x 1 eller ofloxacin 200 mg x 2 dag 5-14 under första behandlingscykeln.

Hematologiska tillväxtfaktorer

Vid uttalad eller långdragen leuko- eller neutropeni rekommenderas i första hand dosreduktion av cytostatika. Rutinmässig understödande behandling med granulocytstimulerande läkemedel (G-CSF) rekommenderas ej, men kan övervägas i fall med långdragen benmärgssuppression där man vill upprätthålla behandlingsintensiteten. Uttalad (CTC grad 3-4) och symtomgivande cytostatikainducerad anemi behandlas i första hand med erytrocyttransfusion. Rutinmässig understödande behandling med erytropoietin rekommenderas ej.

Bilagor

Läkemedelsregimer, första linjens behandling

Cisplatin 75 mg/m² i.v. D1
Vinorelbin 30 mg/m² i.v. D1
Vinorelbin 60/80 mg/m² p.o. D8
(alt. Vinorelbin 30 mg/m² i.v. D8)
Fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor

Indikationer:

- Adjuvant behandling vid resecerad NSCLC stadium I-III
- Kombinationsbehandling med strålbehandling vid NSCLC stadium III¹
- 1:a linjens behandling vid NSCLC (skivepitelcancer, NSCLC UNS) stadium IV, gynnsam prognosprofil

Cisplatin 75 mg/m² i.v. D1
Pemetrexed 500 mg/m² i.v. D1
Fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor

Indikationer:

- 1:a linjens behandling vid NSCLC (adenocarcinom, storcellig ca) stadium IV, gynnsam prognosprofil
- 1:a linjens behandling vid malignt pleuramesoteliom, gynnsam prognosprofil

Karboplatin AUC5² D1
Vinorelbin 25 mg/m² i.v. D1
Vinorelbin 60 mg/m² p.o. D8
(alt. Vinorelbin 25 mg/m² i.v. D8)
Fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor

Indikationer:

- Adjuvant behandling vid resecerad NSCLC stadium I-III, nedsatt tolerans för cisplatin
- Kombinationsbehandling med strålbehandling vid NSCLC stadium III, nedsatt tolerans för cisplatin¹
- 1:a linjens behandling vid NSCLC (skivepitelcancer, NSCLC UNS) stadium IV, nedsatt tolerans för cisplatin
- 1:a linjens behandling vid NSCLC (alla subtyper) stadium IV, ogynnsam prognosprofil
- 1:a linjens behandling vid malignt pleuramesoteliom, ogynnsam prognosprofil

¹ Endast tre behandlingscykler

² Beräknat med Calverts formel

Pemetrexed 500 mg/m² i.v. D85
Behandling till progression eller intolerans, cykellängd 3 veckor

Indikation:

- Underhållsbehandling vid NSCLC (adenocarcinom, storcellig ca)

Afatinib 40 mg p.o.dagligen
eller
Erlotinib 150 mg p.o. dagligen från D1 (induktionsbeh)
från D85 (underhållsbeh)
Behandling till progression eller intolerans

Indikation:

- Induktions/underhållsbehandling vid NSCLC med sensiterande EGFR-mutation

Crizotinib 250 mg p.o. 2 ggr/dag från D1 (induktionsbeh)
från D85 (underhållsbeh)
Behandling till progression eller intolerans

Indikation:

- Induktions/underhållsbehandling vid NSCLC med ALK-rearrangemang

Karboplatin AUC5 i.v. D1
Etoposid 120 mg/m²/dag p.o. D1,2,3,4,5
(alt. Etoposid 100 mg/m² i.v. D1,2,3)
Fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor

Indikation:

- 1:a linjens behandling vid SCLC, stadium I, II och III³

Karboplatin AUC5 i.v. D1
Irinotekan 175 mg/m² i.v. D1
Fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor

Indikation:

- 1:a linjens behandling vid SCLC, stadium IV

³ Som regel i kombination med thorakal strålbehandling

Läkemedelsregimer, recidivbehandling

Pemetrexed 500 mg/m² i.v. D1
Fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor

Indikation:

- NSCLC (adenocarcinom, storcellig ca) som progredierat efter induktionsbehandling

Nivolumab 3 mg/kg i.v. D1
Cykellängd 2 veckor, behandling till progression eller intolerans

Indikation:

- NSCLC (skivepitelcancer) PS 0-1 som progredierat efter induktionsbehandling

Docetaxel 75 mg/m² i.v. D1
Fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor

Indikationer:

- NSCLC (alla subtyper) som progredierat efter induktionsbehandling

Docetaxel 75 mg/m² i.v. D1
Fyra behandlingscykler, cykellängd 3 veckor
Nintedanib 200 mg p.o. 2 ggr/dag D 2-21 i varje docetaxelcykel, sedan dagligen till progression eller intolerans

Indikationer:

- NSCLC (adenocarcinom) som progredierat efter induktionsbehandling

Topotekan 2,3 mg/m² p.o. D1,2,3,4,5
(alt. 1,5 mg/m² i.v.) D1,2,3,4,5
4-6 behandlingscykler, cykellängd 3 veckor

Indikation:

- SCLC som recidiverar efter tidigare behandling med platinumkombination
-