Region Stockholm

14

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för lungcancer

VKN 2021-0120

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-05-27

VKN 2021-0120

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för lungcancer

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för lungcancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remissrunda - Nationellt vårdprogram för lungcancer

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Lungcancer drabbar omkring 4000 patienter årligen i Sverige och utgör den vanligaste dödsorsaken i cancer. Omkring 950 patienter tas om hand i Region Stockholm årligen varav 5+ från Gotland. I den reviderade versionen föreslås ändrade utrednings- och uppföljningsrutiner som påverkar omhändertagandet av hela patientgruppen. Störst förändringar omfattar de svåraste fallen där Stockholm-Gotland har omkring 350 drabbade patienter årligen.

Överväganden
En genomgång har gjorts av underlagen med stöd av den regionala sakkunnigstrukturen avseende medicinskt innehåll och konsekvensbeskrivning. Den övergripande och generella bedömningen är att de ekonomiska effekterna av vårdprogram för lungcancer kan inte tydligt bedömas. Konsekvensanalyserna saknar hälsoekonomiskt underlag. Ändringarna i vårdprogrammet kommer sannolikt leda till ökade kostnader för lungcancersjukvården i form av förhöjda kostnader för immunterapi och målinriktad behandling. Det finns även en risk för undanträngningseffekter då antalet behandlingstillfällen ökar per patient.
Vårdprogrammet gäller patienter med ett sjukdomstillstånd med hög till mycket hög svårighetsgrad vilket innebär att det är en prioriterad grupp. Vissa nya terapier kan ge hopp om bot vilket är en stor förändring jämfört tidigare. Regionen noterar dock att ablationsbehandling inte nämns som kurativt syftande behandling. Regionen ser positivt på att analys av kostnadsökningar med immunterapi är med och att frågan om screening för sjukdom är under utarbetande i samråd med socialstyrelsen.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska konsekvenserna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för lungcancer kan inte tydligt bedömas. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-05-27

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för lungcancer

Den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer har nu reviderat det nationella vårdprogrammet. RCC är medveten om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t ex

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar **tillhanda senast 210615**

Skicka svaret till nvp@rccmellan.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkade eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt enligt er mening.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel. En stor förändring i 2021 års upplaga är ett helt omskrivet kapitel för omvårdnad och rehabilitering vid lungcancer samt ett nyskrivet kapitel om psykosocialt omhändertagande. Samtliga behandlingskapitel har uppdaterats och övriga kapitel genomgått revisioner av varierande omfattning.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Mikael Johansson

Ordförande, vårdprogramgruppen för lungcancer

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram lungcancer

Datum: 20210329

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Lungcancer drabbar ca 4000 patienter årligen i Sverige för närvarande (3968 patienter 2018 enligt NLCR). Dessa fördelades 2018 mellan regionerna enligt: Stockholm-Gotland 800, Uppsala-Örebro 900 Sydöstra 380, Syd 700, Väst 800 och Norr 350 patienter respektive). Förändringar i utrednings- och uppföljningsrutiner påverkar samtliga dessa fall. Av det totala antalet lungcancerfall fall utgörs 80% eller ca 3200 patienter av patienter med icke småcellig lungcancer (NSCLC). Småcellig lungcancer (SCLC) utgör ca 13% eller ca 520 patienter årligen.

Det nya vårdprogrammet innehåller framförallt förändrad behandling för patienter med avancerad NSCLC (stadium IV) samt för patienter med lokalt avancerad (stadium III) småcellig lungcancer (SCLC). Den patientgrupp där vårdprogramsförändringarna innebär störs konsekvenser för regionerna är patienter med avancerad NSCLC (stadium IV) vilket drabbar ca 1800 patienter årligen i Sverige fördelat per region: Stockholm-Gotland 350, Uppsala-Örebro 400, Sydöst 160, Syd 300, Väst 350 och Norr 160 patienter respektive. Lokalt avancerad (Stadium III) SCLC drabbar ca 1/3 av alla patienter med SCLC eller ca 170 patienter årligen.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Av Sveriges 4000 lungcancerpatienter är knappt 10 % i ett mycket påverkat allmäntillstånd (WHO PS 4) där utredningen blir begränsad, behandling sällan aktuell och palliativ vård ersätter uppföljning. Uppskattningsvis 70% av resterande patienter har ett gott eller lätt påverkat allmäntillstånd där full utredning och behandling oftast är aktuell. Resterande 20 % är i ett påverkat allmäntillstånd där behandling endast är indicerad vid SCLC eller vid specifika behandlingsbara mutationer. Sammanlagt är således knappt 3000 lungcancerpatienter aktuella för fullständig utredning, behandling och uppföljning årligen i Sverige.

Huvudsakliga förändringar

Vid den nu föreliggande uppdateringen av vårdprogrammet har samtliga kapitel reviderats något. De största revideringarna som kan få konsekvenser för verksamheten redovisas nedan.

LÄKEMEDELSBEHANDLING OCH STRÅLBEHANDLING

Läkemedelsbehandlingskapitlet har genomgått revision som kan ha betydelse för regionernas ekonomi. Ytterligare preparat för målriktad behandling av avancerad lungcancer flyttar fram till första behandlingslinjen och andelen patienter som skall erbjudas immunterapi ökar. Konsekvenserna av läkemedelsbehandling vid lungcancer redovisas i korthet nedan:

NSCLC stadium IV

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Målriktad behandling. Uppskattningsvis 360 patienter har vid diagnos en prediktiv markör som möjliggör målriktad behandling (EGFR+, ALK+,ROS1 eller BRAF+). För patienter med metastaserad EGFR+ eller ALK+ lungcancer rekommenderas sedan 2020 års vårdprogram första linjens behandling med en andra eller tredje linjens EGFR respektive ALK tyrosinkinashämmare. Dessa preparat är dyrare än de äldre första och andra generationens preparat. För Sveriges ca 160 patienter med EGFR+ lungcancerpatienter beräknades inför 2020 års konsekvensbeskrivning att läkemedelskostnaden kommer att öka till knappt det dubbla. Några nya preparat för första linjens behandling av EGFR+ lungcancer har inte lagts till i 2021 års uppdatering av vårdprogrammet och förra årets prognos kvarstår.

För Sveriges ca 80 ALK+ lungcancerpatienter finns nu ytterligare ett tredje generationens preparat i första linjen och ytterligare ett preparat i andra linjen. Den ökade tillgången till effektiv behandling för denna patientgrupp kommer att bidra till ytterligare något ökade läkemedelskostnader.

För patienter med metastaserande ROS1+ och BRAF+ lungcancer kommer behandling med signatransduktionshämmare (crizotinib respektive dabrafenib/trametinib) att fortsätta utgöra första linjens behandling vilket rapporterades redan i 2020 års nationella konsekvensbeskrivning. Antalet patienter är dock förhållandevis lågt varför den totala kostnadsökningen inte kommer att bli särskilt stor. Gruppen patienter med metastaserande ROS1+ och BRAF+ lungcancer är ca 30 patienter årligen i Sverige.

Immunterapi. Immunterapi blev i och med 2020 års vårdprogram den vanligaste och viktigaste behandlingsmodaliteten vid metastaserad NSCLC. Den största konsekvensen av 2020 års vårdprogram var att immunterapi flyttade in i första linjens lungcancerbehandling för de flesta patienter med metastaserad sjukdom. För Sveriges 1300 patienter med metastaserad NSCLC i WHO PS 0-2 kommer immunterapi att vara en förstalinjens behandling i kombination med cytostatika (uppskattningsvis för 80% av gruppen) eller som monoterapi (uppskattningsvis för 20% av gruppen). I 2021 års vårdprogram rekommenderas för första gången en dubbelimmunterapi (ipilimumab + nivolumab) i kombination med cytostatika. Denna regim jämställs med tidigare rekommenderade kemoimmunterapikombinationer i enlighet med NT rådets bedömning. Introduktionen av dubbelimmunterapi i kombination med cytostatika kommer att leda till en ökad belastning på regionernas läkemedelsbudget. Det är i dagsläget oklart hur stor andelen patienter som kommer att behandlas med denna regim blir under kommande år.

SCLC stadium IV

För lokalt avancerad småcellig lungcancer rekommenderas nu accelererad strålbehandling till en slutdos om 60 Gy istället för tidigare rekommenderade slutdos 45 Gy. Detta innebär ytterligare en behandlingsvecka (eller 10 fraktioner) för de patienter detta berör (ca 170 patienter årligen).

UPPFÖLJNING

I kapitlet uppföljning efter cancerbehandling finns nu rekommendationer om uppföljningsintervall och vad som bör ingå vid uppföljning efter avslutad kurativ behandling eller vid monitorering av pågående behandling för avancerad sjukdom. I kapitlet rekommenderas DT thorax och för särskilda fall även DT eller MRT hjärna (NSCLC med behandlingsprediktiva mutationer och SCLC).

Då uppföljning efter cancerbehandling tidigare varierat stort i landet kan detta innebära att de föreliggande rekommendationerna leder till en ökad användning av DT och MRT i vissa regioner.

Vidare rekommenderas en strukturerad inrapportering i det nationella kvalitetsregistrets (NLCR) individuella patientöversikt (IPÖ). Detta kommer att leda till ett behov för förstärkt inrapporteringsstöd i vissa regioner.

UTREDNING

Utredningskapitlet reviderades genomgående i samband med föregående uppdateringar av det nationella vårdprogrammet för lungcancer. Denna uppdatering innehåller inga betydelsefulla förändringar av rekommenderad utredningsgång vid misstanke om lungcancer. Vårdprogramsgruppen konstaterar dock att ledtiderna för lungcancerutredning vida överstiger de som specificeras i SVF lungcancer och snarast har en tendens att öka.

Vårdprogramsgruppens bedömning är att ytterligare resurser för utredning av misstänkta lungcancerfall behövs i flertalet regioner för att de faktiska utredningstiderna skall närmas de stipulerade intervallen i SVF lungcancer. Detta ställer krav på ökade resurser inom flera områden såsom lungmedicin, bild- och funktionsmedicin och molekylär patologi.

Förändringar av verksamhet och organisation

Det föreliggande vårdprogrammet ställer fortsatt stora krav på mediastinal staging som ett led i utredningen. Detta kommer att kräva en fortsatt utbyggnad av kapaciteten för avancerade utredningsmetoder som EBUS och navigationsledda biopsier. Vidare kommer utnyttjandet av molekylärpatologisk diagnostik att öka ytterligare. Kraven på utredning med multiplexa metoder ökar liksom behovet att genomföra analyser av cirkulerande DNA. Detta kommer att kräva ytterligare resurser för molekylärpatologisk diagnostik vid de centra som idag bedriver sådan verksamhet. Resurserna för basal lungcancerutredning behöver sannolikt förstärkas i flertalet regioner för att närma verklighetens ledtider de mål som definieras i SVF lungcancer. Förändringar i uppföljningsrutiner kan komma att leda till ett större utnyttjande av DT och MRT i vissa regioner. Ett utökat stöd i form av koordinatorer eller kontaktsjuksköterskor för inrapportering i IPÖ kan behövas i vissa regioner.

Centralisering och decentralisering

En del av utredning och behandling av lungcancerpatienter är centraliserad till universitetssjukhus och regionsjukhus. Kirurgisk behandling, kurativ strålbehandling och molekylärpatologisk diagnostik är centraliserad till framförallt universitetssjukhus och några regionsjukhus. Patienter med lungcancer är ofta äldre och inte sällan i ett påverkat allmäntillstånd och behöver åtminstone delar av vården på nära håll. Avancerade bronkskopiska utredningsmetoder som medistinal staging kommer att behöva vara centraliserade till ett eller två centra per region av kompetensförsörjningsskäl. Några vinster med ytterligare centralisering av den svenska lungcancersjukvården bedöms i dagsläget ej vara till gagn för patientgruppen.

Ökade kostnader

Det nu föreliggande vårdprogrammet kommer framförallt att leda till ökade kostnader för lungcancersjukvården i form av förhöjda kostnader för immunterapi och målriktad behandling vilket beskrivs närmare ovan. Behoven för avancerade utredningsmetoder som EBUS och navigationsledda bronkoskopiska biopsier kommer även fortsättningsvis att öka vilket kommer att kräva en utbyggnad av den avancerade utredningsverksamheten i de flesta regioner.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Efter implementering av det föreliggande vårdprogrammet kan ytterligare förbättring av överlevnaden vid lungcancer förväntas. Störst kommer skillnaden att bli för patienter med metastaserad sjukdom där den förväntade överlevnaden kommer att öka ytterligare. En del av de behandlingar som introduceras har färre allvarliga biverkningar än konventionella cytostatikabehandlingar vilket kan minska kostnaderna för understödjande behandling.

Etiska aspekter

Rekommendationerna för behandling i föreliggande vårdprogram kan medföra förlängd överlevnad och bättre hälsotillstånd vilket innebär ökad autonomi och integritet i vardagslivet för lungcancerpatienter. Baksidan är möjligen att en längre tids behandling medför ökad kontakt med sjukvården.

Nationellt vårdprogram

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2015-03-10	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2015-03-19	Rättelse i 15.1.1
2018-08-21	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-04-09	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-06-02	Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan
	Version 5.0 fastställd av RCC i samverkan

Remissversio

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Mellansverige

Nationellt vårdprogram Lungcancer

XXXXXXXXXX (Datum)

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **8**
Inledning **8**

1.1 Syfte 8
1.2 Förändringar och nyheter 8
1.3 Nationella riktlinjer 9
1.4 Standardiserat vårdförlopp 9
1.5 Lagstöd 10
1.6 Evidensgradering 10

Kapitel 2 ..... **11**
Epidemiologi **11**

2.1 Förekomst och prognos 11
2.2 Förekomst över tiden 12
2.3 Internationellt perspektiv 14

Kapitel 3 ..... **17**
Etiologi **17**

3.1 Tobaksrökning 17
3.2 Yrkesexponering 18
3.3 Radon 19
3.4 Ärftlighet 19
3.5 Lungcancer hos aldrig rökare 19

Kapitel 4 ..... **21**
Tobaksprevention **21**

4.1 Orsakssamband mellan rökning och lungcancer 21
4.2 Journalföra tobaksbruket 21
4.3 Rökavvänjning på vårdavdelning 22
4.4 Farmakologisk behandling 23
4.5 Att förebygga cancer via tobakssamtal 24
4.6 Slutsatser 25
4.7 Resurser för rökavvänjning 25

Kapitel 5 ..... **26**
Lungcancerscreening **26**

5.1 Inledning 26
5.2 Potentiella risker med screening 27
5.3 Screening med lungröntgen och/eller sputumcytologi 27
5.4 Screening med lågdos datortomografi 27

Kapitel 6 ..... **30**
Små nodulära förändringar **30**

6.1 Bakgrund 30
6.2 Tillämpbarhet 31

Remissversio

6.3 Generella rekommendationer ... 31
6.4 Solida nodulära förändringar ... 31
6.5 Subsolida nodulära förändringar ... 32
6.6 Riskfaktorer ... 33

Kapitel 7 ... 34
Symtom och kliniska fynd ... 34

7.1 Lokalsymtom ... 34
7.2 Symtom och fynd vid regional spridning ... 35
7.3 Symtom och fynd vid extratorakala metastaser ... 36
7.4 Paramaligna syndrom ... 38
7.5 Allmänsymtom ... 40
7.6 Ingång till standardiserat vårdförlopp ... 41
7.7 Fördjupningsläsning ... 42

Kapitel 8 ... 43
Histopatologisk klassifikation ... 43

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen ... 43
8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 44
8.3 Anamnestisk remissinformation ... 45
8.4 Klassificering av tumören ... 46
8.5 Behandlingsprediktiva molekylärpatologiska analyser ... 51

Kapitel 9 ... 53
Utredning – diagnostik och tumörutbredning ... 53

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp (SVF) ... 54
9.2 Anamnes ... 58
9.3 Klinisk undersökning ... 58
9.4 Blodprover ... 59
9.5 Bilddiagnostik ... 59
9.6 Bronkoskopi ... 60
9.7 Mediastinal stadieindelning ... 61
9.8 Sputumcytologi ... 65
9.9 Övrig metastasutredning ... 65
9.10 Preoperativ funktionsbedömning inför ställningstagande till lungcancerkirurgi ... 66
9.11 Stadieindelning ... 69

Kapitel 10 ... 74
Multidisciplinär konferens ... 74

Kapitel 11 ... 75
Behandling – inledning och sammanfattande rekommendationer ... 75

11.1 Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) ... 75
11.2 Småcellig lungcancer (SCLC) ... 78

Kapitel 12 ... 80
Kirurgisk behandling ... 80

12.1 Indikationer ... 80

Remissversio

12.2 Funktionsutredning ... 81
12.3 Preoperativ stadieindelning ... 81
12.4 Förberedelser inför kirurgi ... 81
12.5 Operationsteknik ... 82
12.6 Postoperativ vård ... 85
12.7 Komplikationer ... 85
12.8 Adjuvant behandling ... 86
12.9 Postoperativ uppföljning ... 86
12.10 Prognos ... 87

Kapitel 13 ... 88
Strålbehandling ... 88

13.1 Inledning ... 88
13.2 Normalvävnadstolerans och biverkningar ... 88
13.3 Strålbehandling av icke-småcellig lungcancer ... 90
13.4 Strålbehandling av småcellig lungcancer ... 96
13.5 Palliativ strålbehandling ... 98

Kapitel 14 ... 101
Läkemedelsbehandling vid lungcancer ... 101

14.1 Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) ... 101
14.2 Småcellig lungcancer (SCLC) ... 116

Kapitel 15 ... 120
Palliativa åtgärder ... 120

15.1 Dyspné ... 120
15.2 Pleuravätska ... 121
15.2.1 Pleurodesbehandling ... 121
15.3 Perikardvätska ... 122
15.4 Hosta ... 122
15.5 Hemoptys ... 122
15.6 Stämbandspares ... 122
15.7 Vena cava superior-syndrom ... 123
15.8 Hyperkalcemi ... 123
15.9 SIADH ... 123
15.10 Hjärnmetastaser ... 124
15.11 Skelettmetastaser ... 124

Kapitel 16 ... 125
Endobrokiell behandlin ... 125

16.1 Endobronkiell tumörväxt ... 125
16.2 Utifrån kommande kompression ... 126
16.3 Kombination av endobronkiell växt och kompression ... 127
16.4 Hemoptys ... 127
16.5 Fistlar ... 127
16.6 Brakyterapi ... 128
16.7 Endobronkiell behandling av perifera lung noduli ... 128

Kapitel 17 ... 129

Remissversio

Omvårdnad och rehabilitering 129

17.1 Kontaktsjuksköterska 129
17.2 Min vårdplan 129
17.3 Aktiva överlämningar 129
17.4 Löpande cancerrehabilitering 130
17.5 Omvårdnad vid onkologisk behandling 135
17.6 Omvårdnad vid andningsproblem 136
17.7 Palliativ vård och vård i livets slutskede 136

Kapitel 18 137
Psykosocialt omhändertagande 137

18.1 Psykosociala innebörder av lungcancersjukdom 137
18.2 Relation till sjukvården 138
18.3 Livets röst och medicinens röst 139
18.4 Psykosocialt bemötande 142

Kapitel 19 145
Andra intratorakala tumörer 145

19.1 Karcinoider 145
19.2 Malignt pleuramesoteliom 151
19.3 Tymom och tymuscancer 159

Kapitel 20 166
Uppföljning efter cancerbehandling 166

20.1 Mål med uppföljningen 166
20.2 Förnyad behovsbedömning förebyggande åtgärd 166
20.3 Självrapportering av symtom 167
20.4 Förslag till uppföljning efter kurativt riktad behandling 167
20.5 Ansvar 169
20.6 Avslut av uppföljning 170

Kapitel 21 171
Underlag för nivåstrukturering 171

Kapitel 22 173
Register 173

22.1 Cancerregistret 173
22.2 Det nationella lungcancerregistret 173
22.3 Uppföljning via registret 174
22.4 Utveckling av registret 174

Kapitel 23 176
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 176

23.1 Kvalitetsindikatorer 176

Kapitel 24 178
Referenser 178

Kaptel 25 205

Remissversio

Vårdprogramgruppen..... 205
25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning..... 205
25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar..... 205
25.3 Författare..... 206
25.4 Planeringsgruppen..... 208
25.5 Jäv 210

Appendix 1..... 211
Patientinformation..... 211

Remissversio

KAPITEL 1

Inledning

1.1 Syfte

Målsättningen med vårdprogrammet är att ge en kunskapsbas för kliniskt handlande, och att formulera en standard för lungcancervården som en grundläggande förutsättning för jämlik vård. Lungcancer är en komplicerad sjukdom, där beslut om utredning, behandling och omvårdnad måste baseras på god bakgrundskunskap och förståelse för patientens situation. Dokumentet innehåller därför både rekommendationer om utredning och behandling som är baserade på faktagranskning, och avsnitt som är mer av lärobokskaraktär. Vårdprogrammet ska inte ses som en ”kokbok”, utan som ett ramdokument som på vissa punkter kräver regional eller lokal konkretisering, t.ex. vad gäller preparat- eller metodval där flera likvärdiga alternativ finns, och vad gäller organisatoriska aspekter på vården som kan skilja sig åt mellan olika regioner.

Målgruppen är i första hand läkare och sjuksköterskor som utreder och vårdar patienter med lungcancer, men dokumentet kan också användas som kunskapsstöd av andra personalkategorier som kommer i kontakt med patientgruppen, och som underlag för del i medicinsk undervisning.

1.2 Förändringar och nyheter

Den första upplagan av nationellt vårdprogram för lungcancer utgavs 1991, med reviderade versioner 2001 och 2008. Föreliggande upplaga publicerades första gången 2015 och reviderades 2018, 2019 och 2020. Den sistnämnda versionen anpassades då till det nya formatet för vårdprogram inom cancerområdet. Den nu aktuella versionen daterad 2021, har reviderats i sin helhet.

Den största förändringen i 2021 års upplaga är ett helt omskrivet kapitel för omvårdnad och rehabilitering vid lungcancer. Detta kapitel har utarbetats av en författargrupp med bred kompetens inom omvårdnad och rehabilitering. Vidare har ett nyskrivet kapitel om psykosocialt omhändertagandelagts till. Slutligen har samtliga behandlingskapiteluppdaterats och alla kapitel har genomgått revisioner av varierande omfattning.

De tre huvudkapitlen om behandling innehåller förändringar jämfört med tidigare versioner av vårdprogrammet. Kapitlet Läkemedelsbehandling vid lungcancer är det kapitel som genomgått den mest märkbara förändringen även i denna uppdatering. De största förändringarna gäller som tidigare behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer. Vid behandlingsprediktiva mutationer rekommenderas nu andra eller tredje generationens tyrosinkinasinhibitorer framför de äldre preparaten. Antalet preparat i första linjens behandling har utökats med nya godkända preparat. Vidare rekommenderas immunterapi i kombination med cytostatika i första hand till patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer utan behandlingsprediktiva mutationer. Här tillförs nu för första gången en dubbelimmunterapi i kombination med cytostatika till de sedan tidigare rekommenderade kemoimmuterapiregimerna. Kirurgikapitlet har reviderats och anpassats till evidensbaserade moderna lungcancerkirurgiska principer. Strålbehandlingskapitlet har uppdaterats bl a med ett avsnitt om oligometastatisk sjukdom.

Remissversio

Viktiga mindre förändringar återfinns bl a i etiologikapitlet där ett nyskrivet stycke om lungcancer hos aldrig-rökare tillfogats. Avsnittet om ärftlighet har skrivits om helt i denna version i samarbete med den nationella arbetsgruppen för ärftlig cancer. Kapitlet symtomlindrande behandling har ändrat namn till palliativa åtgärder och granskats av representant för svensk palliativmedicinsk förening. Kapitlet om endobronkiell behandling har lyfts ur detta kapitel och står nu som ett eget kapitel.

1.3 Nationella riktlinjer

Rekommendationer i det nationella vårdprogrammet (föreliggande dokument) har tidigare i allt väsentligt baserats på Socialstyrelsens tidigare publicerade riktlinjer.[1] Dokumenten skiljer sig dock åt på flera punkter, vilka sammanfattas i nedanstående tabell. En viktig skillnad är att Socialstyrelsens riktlinjer endast tar upp frågor som i någon mening är kontroversiella eller dåligt evidensbaserade, eller där det finns skillnader i regional tillämpning, medan det nationella vårdprogrammet är mer heltäckande. En annan skillnad är att riktlinjerna värderar enskilda åtgärder var för sig, medan vårdprogrammet redovisar och värderar åtgärderna i ett sammanhang (algoritmer). I Socialstyrelsens riktlinjer anges för varje moment en ”prioritering” som egentligen skall ses som en styrkegrad i rekommendationen, medan den faktiska prioriteringen mellan olika åtgärder sker i respektive region. Det är viktigt att notera att det beslutats att Socilastyrelsens riklinjer från 2011 ej kommer att uppdateras. Behandlingsrekommendationerna i de nu föreliggande nationella riktlinjerna är därför i många avseenden ej förenliga med rekommendationerna i föreliggande vårdprogram.

Nationella riktlinjer	**Nationellt vårdprogram**
Socialstyrelsen initierar	Professionsdrivet
Selektiva	Heltäckande
Enstaka åtgärder	Algoritmer
Standardiserad evidensgradering	Ej formaliserad evidensgradering – hänvisning till nationella riktlinjer
Styrkegradering av enskilda rekommendationer (”prioritering”)	Rekommendationer såsom ”skall”, ”bör” och ”kan”
	Läroboksinslag

Remissversio

1.4 Standardiserat vårdförlopp

För lungcancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras, medan vårdprogrammet utvecklar hur och vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet kan läsas och laddas ned från RCC:s webbplats.

1.5 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **Hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap. 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda en fast vårdkontakt och information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

1.6 Evidensgradering

I Socialstyrelsens arbete med nationella riktlinjer för lungcancervård [1] gjordes en formell och konsekvent kategorisering av evidensstyrkan för slutsatser och rekommendationer enligt GRADE-systemet. I föreliggande version av det nationella vårdprogrammet är en sådan formell evidensgradering inte genomförd. För evidensgradering hänvisas därför till de nationella riktlinjerna.

Remissversio

KAPITEL 2

Epidemiologi

Faktaruta/sammanfattning

- Antalet nya fall av lungcancer i Sverige 2014–2018 var ca 4 200 per år, varav ca 52 % var kvinnor.
- Åldersstandardiserad incidens är 36,5 % bland män och 38,0 % bland kvinnor.
- Medianålder vid insjuknande är 69 år (män 70 år, kvinnor 68 år).
- Lungcancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män och kvinnor sammantagna.
- Beräknad relativ 5-årsöverlevnad är ca 20 % (män 17 %, kvinnor 24 %).
- Incidensen av lungcancer i Sverige är relativt låg i ett internationellt perspektiv. Bland män är incidensen och mortaliteten lägst i Europa, och bland kvinnor är den närmare ett europeiskt medelvärde.

Remissversio

2.1 Förekomst och prognos

Under perioden 2014–2018 registrerades årligen ca 4 200 nya fall av lungcancer i det svenska Cancerregistret [2]. Fallen var väsentligen jämnt fördelade mellan könen med lätt övervikt för kvinnor (52,8 % av fallen), och lungcancer var hos både män och kvinnor den 4:e vanligaste cancerformen, med prostata- respektive bröstcancer som vanligaste cancerform hos män respektive kvinnor. Den åldersstandardiserade incidensen var 2018 36,5 x 10^{-5} bland män och 38,0 x 10^{-5} bland kvinnor.

Under samma period rapporterades till det svenska Dödsorsaksregistret årligen drygt 3 600 dödsfall till följd av lungcancer [3]. Rapporterna gäller dock olika, inte helt överlappande populationer, och båda registren är sannolikt behäftade med olika typer av rapporteringsbias. Man kan bl.a. misstänka att kliniskt diagnostiserade fall av lungcancer är underrapporterade till Cancerregistret, och att den faktiska incidensen överstiger den redovisade [4]. Icke desto mindre är prognosen vid lungcancer generellt dålig. Den förväntade relativa 5-årsöverlevnaden efter diagnos är i dag ca 20 % i Sverige (17 % hos män; 24 % hos kvinnor) [5], vilket gör lungcancer till den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män och kvinnor sammantagna, såväl i Sverige som i större delen av övriga västvärlden. Prostatacancer är fortfarande en något vanligare angiven dödsorsak hos män i Sverige, medan lungcancer sedan 2005 har passerat bröstcancer som vanligaste cancerrelaterade dödsorsak hos kvinnor [3]. Ökningen av lungcancerdödlighet bland kvinnor verkar dock plana av efter 2007 (figur 2.2), vilket är hoppingivande.

Incidensen av lungcancer ökar med stigande ålder (figur 2.1). Medianålder vid insjuknade ligger kring 69 år (män 70 år, kvinnor 68 år). Enstaka fall rapporteras i åldrarna 20–30 år men endast 0,6 % är yngre än 40 år vid diagnos. I åldersklasser upp till 74 år är lungcancerincidensen högre bland kvinnor, medan männen fortfarande är i övervikt i de högre åldersklasserna.

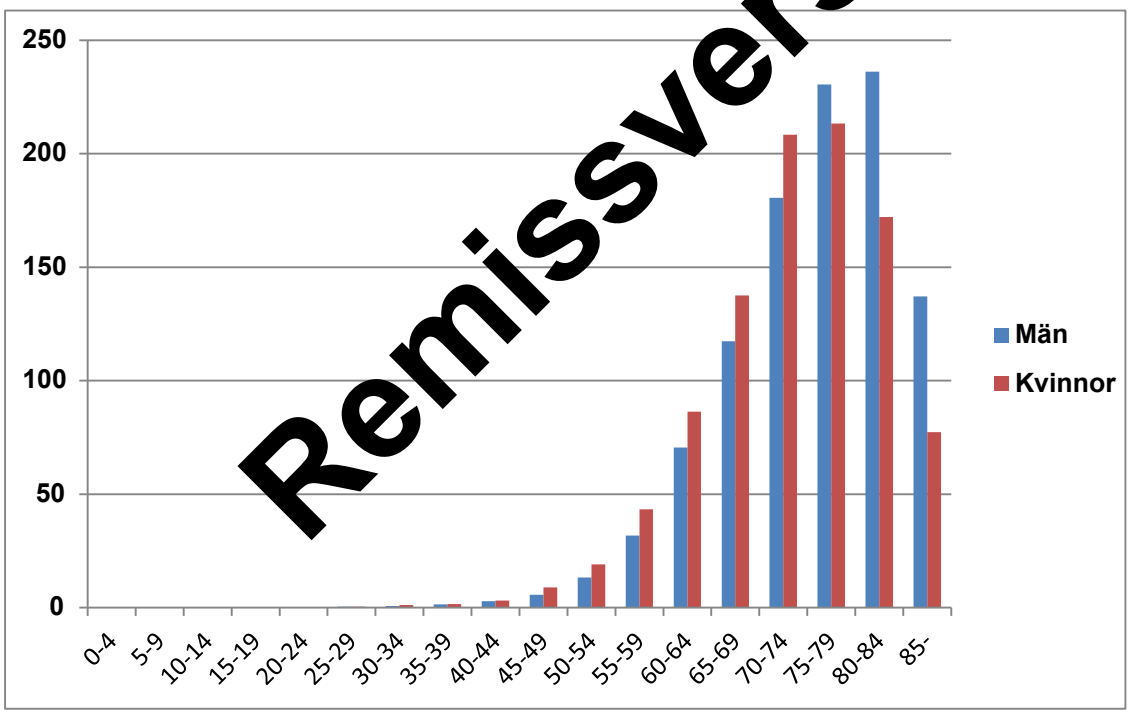
Prevalensen av lungcancer i Sverige, dvs. antalet individer som vid en viss tidpunkt lever med diagnosen, angavs vid utgången av 2016 vara ca 6 930 fall (män 2 929, kvinnor 4 001) om man

räknar diagnosdatum 5 år tillbaka i tiden, och totalt ca 10 845 fall (män 4 434, kvinnor 6 411) oaktat diagnosdatum [5]. Många av dessa är dock sannolikt botade från sin lungcancer.

Prognosen vid lungcancer beror, liksom vid andra maligna sjukdomar, på en rad kliniska och tumörrelaterade faktorer. Två av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna vid lungcancer är tumörstadium och patientens performance status, men även kön (se ovan), ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper har prognostisk betydelse.

Sett över längre tid har prognosen vid lungcancer trots allt förbättrats något. För patienter som fick diagnosen under 1960-talet var den förväntade 5-årsöverlevnaden < 5 % och nästan helt begränsad till fall som kunde opereras. I en västsvenskt populationsbaserad studie av 3 285 konsekutiva lungcancerfall med diagnos under perioden 1976–1985 var den observerade 5-årsöverlevnaden 8,3 %. Dagens förväntade långtidsöverlevnad kring 20 % innebär i relativa tal nästan en tredubbelt förbättrad långtidsprognos under 50 år, men är i absoluta tal mindre uppmuntrande, särskilt som den sannolikt till viss del kan tillskrivas den ökande andelen kvinnor med lungcancer, och till mindre del terapeutiska framsteg. En andel av den förbättrade långtidsöverlevnaden kan dock tillskrivas modern radioterapi, medan ett införande av kemoterapi och modern läkemedelsbehandling framför allt har påverkat 1-, 2- och 3-årsöverlevnaden i gynnsam riktning.

Remissversio

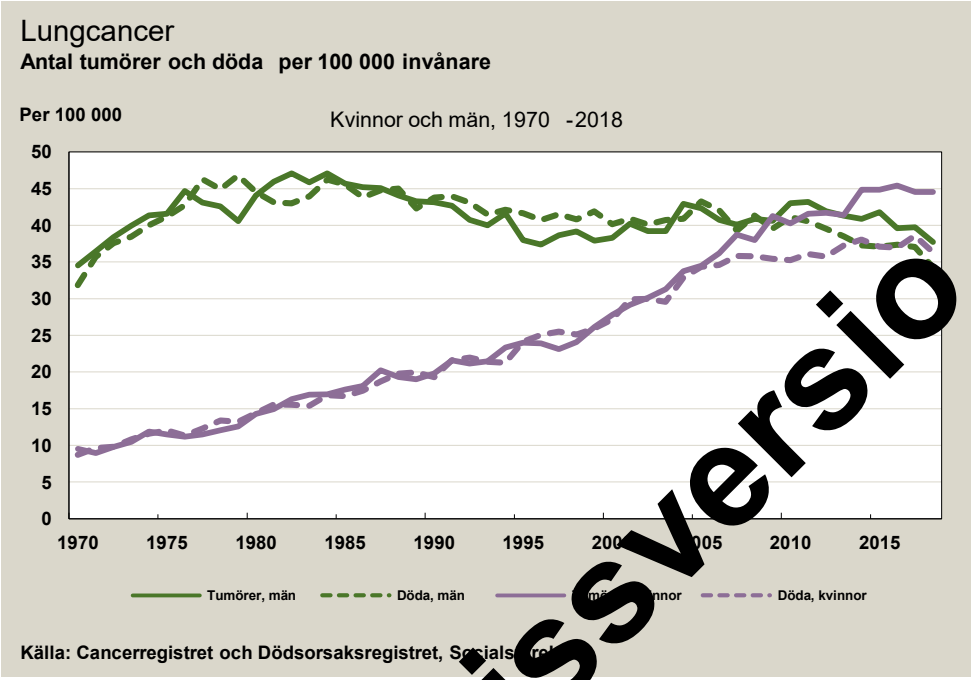


Figur 2.1 Incidens av lungcancer (antal fall/100 000) i Sverige 2016–2018, per åldersklass

2.2 Förekomst över tiden

Incidensen av lungcancer har under de senaste 60 åren sett olika ut bland män och kvinnor. Bland män sågs en kontinuerlig ökning fram till mitten av 1970-talet. Därefter vände kurvan och sedan början av 80-talet har incidensen av lungcancer bland män successivt minskat (figur 2.2). Den genomsnittliga årliga förändringen är under de senaste 20 åren -0,8 %, och under de senaste 10 åren -2,0 %. Trenden bland kvinnor är en kontinuerlig ökning av incidensen sedan Cancerregistret inrättades 1958. Under de senaste 20 åren är den genomsnittliga förändringen

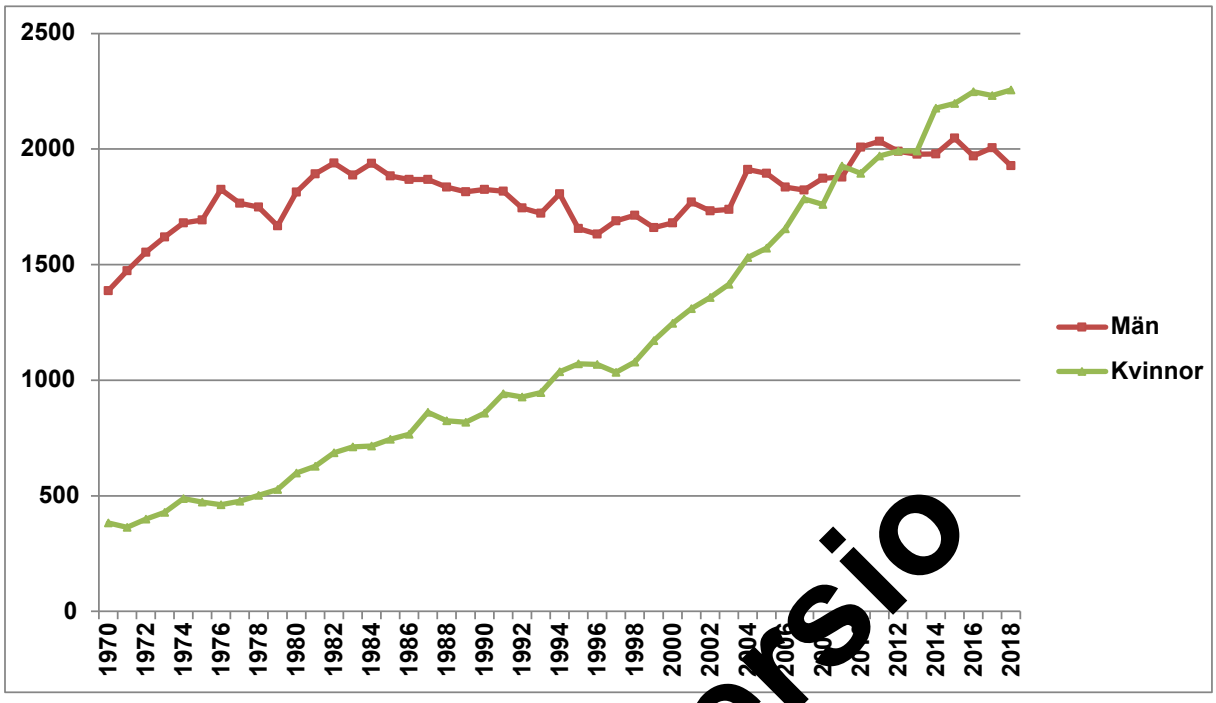
+2,1 %, och under de senaste 10 åren +0,7 %. Den åldersstandardiserade incidensen av lungcancer var fram till 2016 högre bland män, men skillnaden har minskat över tiden, och incidensen är under de senaste två åren något högre bland kvinnor. Olikheter i incidensutveckling bland män och kvinnor kan i huvudsak härledas till könsrelaterade skillnader i rökvanor sedan 1950-talet, då tobaksrökning efter hand blev allt vanligare bland kvinnor men minskade bland män.



Remissversion

Figur 2.2 Incidens och mortalitet av lungcancer i Sverige 1970–2018

Antalet rapporterade fall av lungcancer (till skillnad från åldersstandardiserad incidens) har under de senaste 15 åren varit tämligen konstant hos män, men ökat hos kvinnor (figur 2.3). Den genomsnittliga årliga förändringen under den sista 15-årsperioden är +0,7 % bland män och +3,8 % bland kvinnor, vilket sammantaget ger i genomsnitt ca 2 % fler fall per år. Över en 15-årsperiod ser vi därför ca 30 % fler fall av lungcancer i sjukvården, där kvinnorna står för större delen av ökningen.



Figur 2.3 Antal nya fall av lungcancer i Sverige 1970–2018

Remissversio

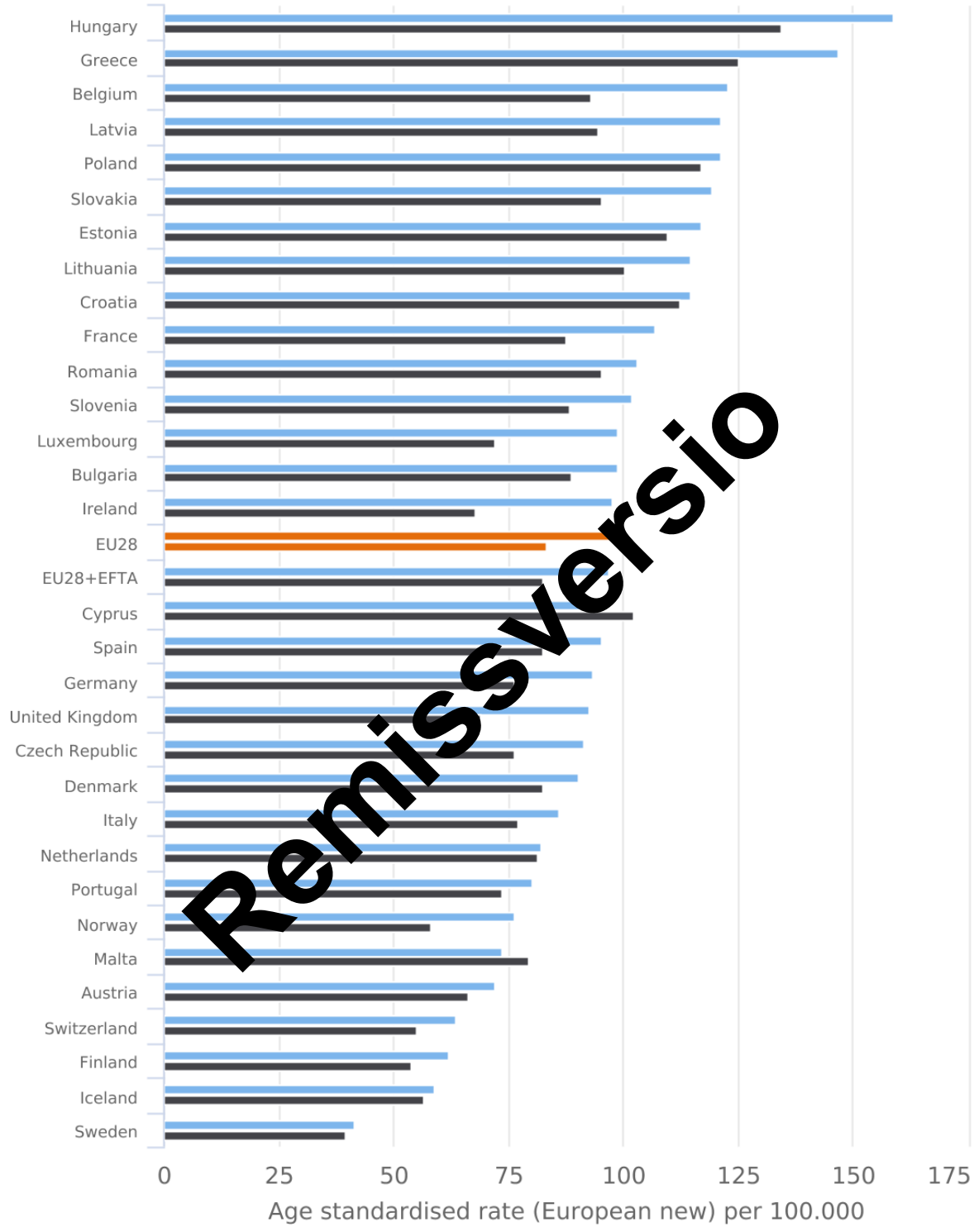
2.3 Internationellt perspektiv

I ett internationellt perspektiv är förekomsten av lungcancer i Sverige relativt låg. Den i relation till världspopulationen åldersstandardiserade incidensen var 2018 endast 16,9 x 10^{-5} bland män, och 18,1 x 10^{-5} bland kvinnor [6].

I Europeiska unionen (28 länder) insjuknar årligen ca 300 000 individer i lungcancer. Den åldersstandardiserade incidensen (ASR, European New) var 2018 69 fall per 100 000 (män 97,7, kvinnor 46,5) [7]. Bland kvinnor är såväl incidens som mortalitet den lägsta i hela Europa, där Ungern toppar listan följt av Grekland (figur 2.4). Bland de övriga nordiska länderna ligger Island och Finland bakom till, medan Danmark har den högsta förekomsten (nära EU-genomsnittet). För kvinnorna ser bilden något dystrare ut, och här ligger Sverige nära EU-genomsnittet för incidens och mortalitet på en Europalista som toppas av Danmark (figur 2.5).

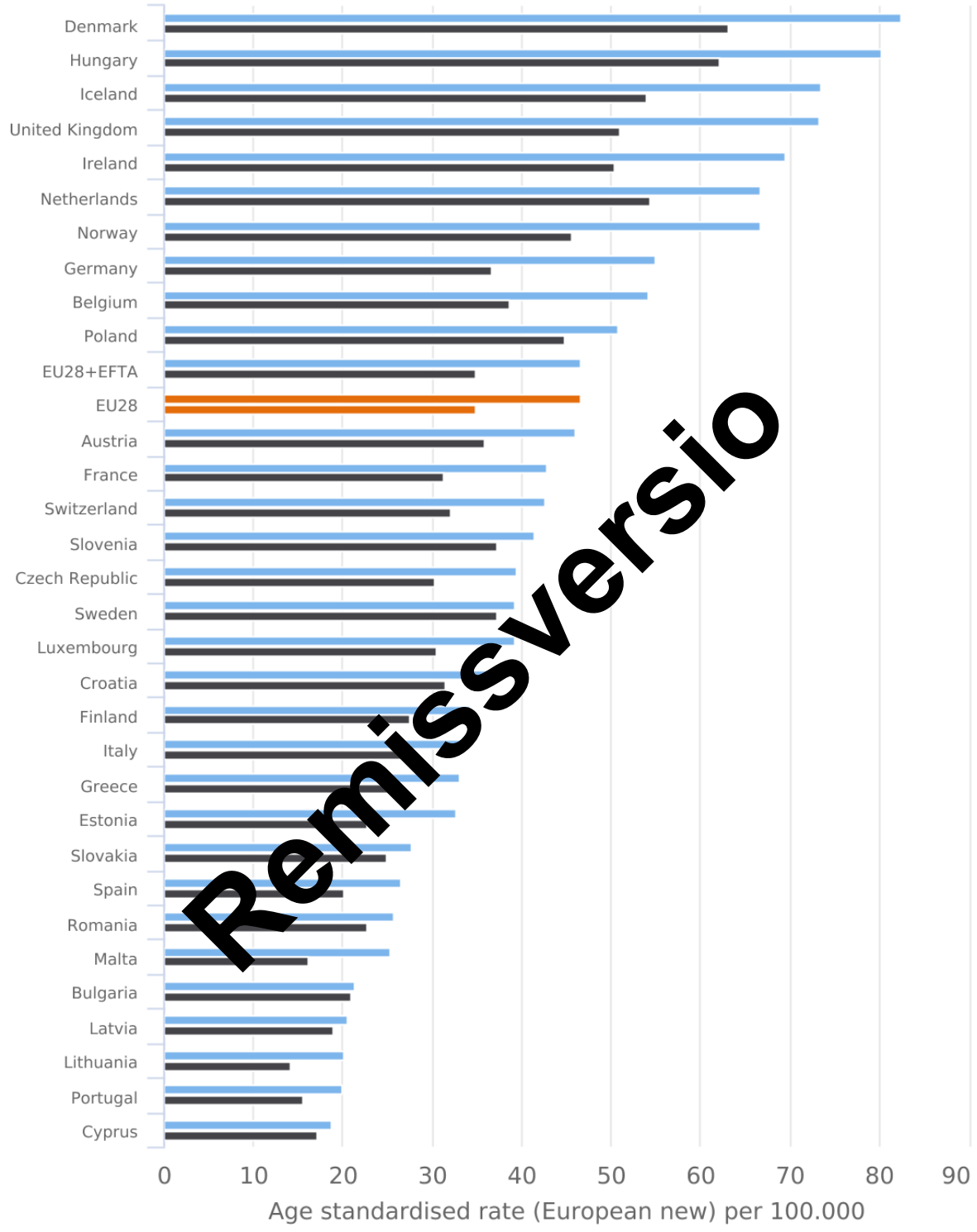
I USA insjuknar årligen ca 220 000 individer i lungcancer, som också uppges vara den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos både män och kvinnor. Den relativa 5-årsöverlevnaden anges till 19,9 % (män 16,7 %, kvinnor 23,3 %; diagnosår 2009–2015) [7].

I Kina, som har en snabbt växande ekonomi och i många avseenden i dag efterliknar västvärlden i livsstilsuttryck, inklusive rökvanor, kan man se en kraftig ökning av lungcancer. Antalet dödsfall i lungcancer har under en 30-årsperiod ökat med nästan 500 %, och har passerat ventrikelcancer som vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken. Antalet nya fall i urbaniserade områden var 2014 ca 450 000, motsvarande en incidens på 36,7 per 100 000 [8]. Av Kinas gigantiska population på ca 1,3 miljarder invånare är 350 miljoner rökare och ca 540 miljoner är passiva rökare. Dessa siffror pekar på en tragisk utveckling av lungcancerförekomsten även under de följande 30 åren.



Remissversio

Figur 2.4 Incidens och mortalitet i lungcancer 2018 i Europa, män.



Remissversio

Figur 2.5 Incidens och mortalitet i lungcancer 2018 i Europa, kvinnor.

KAPITEL 3

Etiologi

Sammanfattning

- Den viktigaste orsaken till lungcancer är tobaksrökning som ensamt eller i kombination med andra faktorer orsakar minst 80 % av insjuknandet.
- Yrkesrelaterade miljöfaktorer med asbest som den mest studerade yrkesrelaterade faktorn bidrar sannolikt till omkring 10 % av lungcancerfallen i Sverige.
- Exponering för bostadsradon är en känd riskfaktor för lungcancer. Risken att drabbas av lungcancer efter exponering för radon är särskilt hög hos rökare.
- Medfödda genetiska faktorer bidrar sannolikt till en förhöjd risk för lungcancer hos en del av befolkningen. Frånsett ovanliga genetiska syndrom är kunskapen om ärftlig lungcancer mindre än vid sjukdomar såsom bröstcancer och kolorektalcancer.
- Kostfaktorer har sannolikt en viss betydelse för risken att utveckla lungcancer. Ett stort intag av frukt och grönsaker har i epidemiologiska studier visats minska risken för cancer, däribland lungcancer.

Remissversio

3.1 Tobaksrökning

Tobaksrökning är den i särklass viktigaste enskilda faktorn som orsakar lungcancer, och förklarar 80–90 % av alla nya fall i Sverige. 90 % av alla patienter med lungcancer är eller har varit rökare, och omkring 10 % av alla storrökare drabbas av sjukdomen.

Rökare löper en ökad risk att drabbas av alla de vanligaste histopatologiska typerna av lungcancer. Särskilt starkt är sambandet för skivepitelcancer och småcellig lungcancer. Flest aldrig-rökare (ca 15 %) återfinns i gruppen med adenokarcinom.

Andelen aldrig-rökare är högre bland kvinnor med lungcancer än bland män. Aldrig-rökare är också betydligt vanligare bland yngre patienter (< 40 år) med lungcancer.Odds Ratio (OR) för lungcancer hos rökare respektive f.d. rökare bland män och kvinnor redovisas i tabell 3.1 [9, 10].

Tabell 3.1: Odds Ratios (OR) för lungcancer hos rökare respektive f.d. rökare

	OR (95 % CI) för lungcancer
Män Rökare kontra aldrig-rökare F.d. rökare kontra aldrig-rökare	 23,9 (19,7–29,0) 7,5 (6,2–9,1)
Kvinnor Rökare kontra aldrig-rökare F.d. rökare kontra aldrig-rökare	 8,7 (7,4–10,3) 2,0 (1,6–2,4)

Det finns ett tydligt dos-risksamband mellan rökning och lungcancer. Risken för lungcancer hos en manlig dagligrökare ökar med en faktor 0,7 per daglig cigarett om risken är 1 hos den som inte röker. Risken för lungcancer ökar således ca 15 gånger om individen röker ett paket cigaretter om dagen.

I tobaksröken har man identifierat mer än 3 000 olika kemiska ämnen, varav flera, t.ex. benspyrener och nitrosaminer, är kända karcinogener och mutagener. Röken innehåller också isotoper såsom Po-210 och Pb-210 (alfapartiklar), vilket medför en exponering för joniserande strålning som i sig ökar cancerrisken. Det finns inga bevis för att rökning av filtercigaretter eller ”milda” cigaretter skulle medföra lägre risk för lungcancer.

Latenstiden för lungcancer är lång, ofta 10–30 år från exponering till utveckling av cancer, och hos rökare uppstår tidigt mutationer i bronkslemhinnan, även i avsaknad av luftvägssymtom. För kliniskt manifest lungcancer krävs multipla mutationer, sannolikt minst 10–20 stycken. Mutationer i slemhinnan hos rökare är ofta irreversibla, och innebär en livslång förhöjd risk för lungcancer i jämförelse med aldrig-rökare. Rökstopp medför dock en successivt minskad riskökning, och efter 10–15 år är riskökningen reducerad till omkring det dubbla jämfört med aldrig-rökaren. Sekundärprevention med sikte på rökstopp hos alla patienter, oavsett vad de söker för, är därför en angelägen uppgift för all personal inom hälso- och sjukvård för att minska den framtida lungcancerrisken, liksom risken för andra tobaksrelaterade sjukdomar (se vidare kapitel 4 Tobaksprevention).

Passiv rökning ökar risken för lungcancer med en faktor 1,2 och beräknas förorsaka ca 25 % av all lungcancer hos aldrig-rökare. Samhällsåtgärder mot rökning i offentliga miljöer torde därför vara lätta att motivera, inte bara för att hindra barn och ungdom från att börja röka, utan även för att skydda icke-rökare mot en allvarlig hälsorisk.

3.2 Yrkesexponering

Den kvantitativt viktigaste yrkesexponeringen i Sverige under 1900-talet var asbestexponering, som beräknas ha bidragit till uppåt 10 % av lungcancerfallen hos män under denna period. Asbest, som är ett samlingsnamn för olika silika, användes utbrett fram till 1976 då förbud infördes i Sverige. Särskilt utsatta yrkesgrupper var isolerare, rörläggare och varvsarbetare, men även byggnadsarbetare, bilreparatörer, hamnarbetare med flera har ibland haft betydande asbestexponering. Latenstiden mellan exponering och utveckling av lungcancer kan vara lång, och individer med betydande asbestexponering under 1970-talet löper fortfarande en ökad risk för att insjukna i lungcancer. I dag förekommer exponering för asbest i samband med rivning och renovering av äldre byggnader och installationer.

Risken för lungcancer ökar påtagligt vid samtidig asbestexponering och tobaksrökning. Sambandet mellan dessa faktorer kan bäst beskrivas som multiplikativt. Om den relativa risken för lungcancer hos asbestexponerade individer är fördubblad jämfört med en icke-exponerad population (gäller historiska svenska förhållanden), och ca 15 gånger högre hos rökare jämfört med aldrig-rökare, är den relativa risken hos den som både röker och är asbestexponerad ungefär 30 gånger förhöjd. Asbestexponering ökar således risken för lungcancer, speciellt hos rökare, och bör alltid föranleda arbetsskadeanmälan (förutsatt att exponeringen varit yrkesmässig) även om rökningen betraktas som huvudorsaken. Fynd av andra asbestrelaterade tillstånd såsom pleuraplack eller asbestos utgör stöd för samband mellan asbestexponering och aktuell lungcancer.

Remissversio

I sammanhanget kan även nämnas sambandet mellan asbestexponering och den mindre vanligt förekommande tumörformen primärt malignt pleuramesoteliom. Tumörformen drabbar i första hand individer med omfattande asbestexponering och har till skillnad från lungcancer inget känt etiologiskt samband med tobaksrökning.

Övriga yrkesrelaterade faktorer med etiologisk betydelse för lungcancer inkluderar klormetyleter som används i vissa kemiska industrier, sexvärt krom, arsenik som förekommit i malmindustrin och vid tillverkning av vissa bekämpningsmedel, nickelföreningar och vissa tungmetaller, t.ex. kadmium som använts i batteri- och färgtillverkning.

3.3 Radon

Bevis för samband mellan joniserande strålning och uppkomst av lungcancer finns fr.a. från studier av urangruvarbetare, hos vilka man sett en ökning av fr.a. småcellig lungcancer. Liksom för asbest tycks det finnas ett synergistiskt samband mellan joniserande strålning och rökning och risken för lungcancer.

Även lågdosexponering för radondöttrar i bostäder kan ge en ökad risk för uppkomst av lungcancer. Baserat på svenska fallkontrollstudier har man uppskattat att bostadsradon kan vara en bidragande orsak till 300–400 fall av lungcancer varje år. Den ökade risken har enbart fastställts hos rökare, vilket ger stöd för ett antagande om en synergieffekt mellan joniserande strålning och rökning. Exponeringen i bostäder är dock svårt att bestämma i efterhand, varför betydelsen av bostadsradon som riskfaktor är svår att kvantifiera. Radonexponering i bostäder kan bero både på byggnadsmaterial, t.ex. blåbetong och på bakgrundsbestrålning från berggrunden. God ventilation minskar exponeringen.

3.4 Ärftlighet

Medfödda genetiska faktorer bidrar sannolikt till en förhöjd risk för lungcancer hos en mindre del av befolkningen, men orsaksmekanismen är inte klarlagda och det finns idag inga tester eller kontrollprogram att erbjuda dessa fall[11].

Lungcancer kan uppträda som en manifestation i andra cancersyndrom, till exempel har 2,5-6,8% av bärare av ärftliga TP53 mutationer adenocarcinom i lungan i ung ålder,[12]. Dessa familjer kännetecknas av tidig bröstcancer, sarkom och hjärntumörer. Det är också känt att familjer med konstaterad melanomärftlighet kan ha mutationer i tumörsupressorgenen CDKN2A och de har även en ökad risk för bukspottkörtelcancer och andra tobaksrelaterade cancerformer som lungcancer[13].

Man bör därför alltid efterfråga andra cancerdiagnoser hos patienten själv eller nära släktingar och remittera till onkogenetisk mottagning för bedömning vid misstanke om ärftlig cancer. Om en familj uppvisar enbart lungcancer hos nära släktingar utan uppenbar miljöfaktor, finns det idag ingen känd monogen orsak. Det finns heller inga etablerade kontrollprogram för dessa familjer, men rökstopp rekommenderas.

3.5 Lungcancer hos aldrig rökare

Rökning är den viktigaste bakomliggande orsaken till lungcancer, men även aldrig-rökare drabbas. Betraktat som en separat diagnos hade lungcancer hos personer som aldrig rökt ändå utgjort den 7:e vanligaste cancerdödsorsaken i världen [14].

Remissversio

Aldrig-rökarnas tumörer, som nästan alltid är av typen adenocarcinom, har föreslagits ha en egen tumörbiologi med bland annat lägre grad av proliferation och med totalt sett färre förändringar i tumörgenomet. Att lungcancer hos aldrig-rökare (i studier vanligen definierat som att ha rökt färre än 100 cigaretter totalt) oftare uppvisar någon av de tumördrivande mutationer eller genfusioner som möjliggör behandling med målriktad terapi har sannolikt bidragit till de senaste årens ökade medvetenhet om just denna patientgrupp. Även om antalet aldrig-rökare med lungcancer ökat i absoluta tal under den tid som dessa uppgifter registrerats i nationella lungcancerregistret (2002 och framåt) så har andelen aldrig-rökare bland lungcancerfallen varit relativt oförändrad (ca 15% för kvinnor och 10% för män) under samma period [15].

Hos yngre personer med lungcancer är andelen aldrig-rökare större än hos äldre lungcancerpatienter [15]. Detta indikerar förekomst av bakomliggande ärftliga faktorer, men hittills har ärftliga mutationer i familjer med ansamling av lungcancer endast kunnat detekteras i ett fåtal olika gener [12, 16, 17][REFFAR). Andra faktorer som kan bidra till lungcanceruppkomst hos aldrig-rökare är radon, diverse exponeringar i yrkeslivet, passiv rökning och luftföroreningar (såväl inomhus som utomhus) [18-20]. Det finns också rapporter om att infektioner, hormonella faktorer och obalanserad kost skulle kunna spela roll [21, 22].

Sammanfattningsvis bör det faktum att 10-15% av landets nydiagnostiserade lungcancerpatienter är aldrig-rökare has i åtanke vid utredning av lungförändringar eller symtom på lungcancer.

Remissversion

KAPITEL 4

Tobaksprevention

Rekommendationer

- Tobaksrökning är den enskilt viktigaste orsaken till lungcancer. Att verka för att minska andelen rökare är det enskilt viktigaste primärpreventiva arbetet för att minska dödligheten i lungcancer.
- Rökstopp i samband med lungcancerdiagnos förbättrar överlevnaden för den enskilde patienten och förbättrar möjligheterna att genomföra planerad behandling.
- Den enskilde patientens tobaksbruk bör journalföras på ett adekvat sätt i samband med hälso- och sjukvårdskontakter.
- Rökande lungcancerpatienter bör erbjudas effektiv rökavvänjning efter sin diagnos.

Remissversio

4.1 Orsakssamband mellan rökning och lungcancer

Att sluta röka i samband med lungcancerdiagnos kan öka behandlingens effektivitet, reducerar risken för sekundära tumörer och kan dubblera chansen att överleva. Läkare har stort förtroende och enastående möjligheter att lyfta frågan. Det finns medicinska skäl för att systematiskt dokumentera tobaksanvändning. Korta frågor kan väcka intresse och starta en behandlingsprocess som leder till rökstopp.

Karcinogener i tobaksrök fungerar inte bara som tumörinducerare utan kan också bidra till progress av tumörsjukdomen. Kan patienten sluta röka vid lungcancerdiagnos minskar dessutom risken för hjärtsjukdom, KOL, stroke och andra tumörformer. I internationella studier har andelen som röker vid lungcancerdiagnos varit mellan 20 och 30 % [23, 24].

Fortsatt rökning är associerat med en signifikant ökad mortalitet (HR 2,94; KI 1,15–7,54) och återfall (HR 1,86; KI 1,01–3,41) vid tidigt stadium av icke-småcellig lungcancer. I en metaanalys visades att det rörde sig om en 5-årsöverlevnad på 33 % för dem som fortsatte röka jämfört med 70 % efter rökstopp, så chansen att överleva i fem år fördubblades efter rökstopp [25].

För småcellig lungcancer (begränsad sjukdom) var totala mortaliteten ökad (HR 1,86; KI 1,33–2,59), liksom risken att utveckla en andra tumör (HR 4,31; KI 1,09–16,98) och risken för återfall av den ursprungliga tumören (HR 1,26; KI 1,06–1,50) [25]. Att sluta röka är även associerat med ökad livskvalitet, t.ex. minskat illamående vid cytostatikabehandling [26]. Så gott som alla på en mottagning eller vårdavdelning kan bidra till att stödja den rökande patienten till rökfrihet, och det bör finnas en väl fungerande vårdkedja för att behandla tobaksberoendet. Läkare kan inte göra alla insatser själva men de är viktiga i vårdkedjan, inte minst eftersom de ofta blir första länken.

4.2 Journalföra tobaksbruket

Uppgiften om aktuell tobaksvana bör vara lätt att hitta i journalen under specifika sökord. Det minskar tendenser till att glömma frågan. Fråga om tobak i början av anamnesen, förslagsvis ihop

med allmänna frågor om yrke, asbestexponering, bostadsförhållanden etc. Frågan ”Röker du?” är sällan lämplig. Den kan kännas konfronterande mot presumtiva rökare och malplacerad till den som ser ut som hälsan själv. ”Har du någonsin använt tobak?” är bättre och avslöjar om patienten är f.d. rökare (ett skäl till beröm och uppmuntran). Frågan fungerar bra även när man tror sig veta att patienten inte använder tobak (och ibland blir man överraskad).

Följ upp tobaksfrågan mot slutet av konsultationen/inskrivningen. Kontakten är då mer etablerad, kroppsundersökning och recept är klara, och man vet hur mycket tid man har på sig. Någon av dessa frågor kan då passa: ”Hur ser du på ditt tobaksbruk? Har du funderat kring din rökning? Är det OK om vi pratar några minuter om din rökning?” Beredskapen till förändring är mycket olika. ”Hur viktigt är det för dig att sluta röka? När skulle du vilja sluta? Hur beredd känner du dig att sluta just nu?” kan vara lämpliga följdfrågor.

4.2.1 Hög beredskap att sluta med rökning

Fråga om patientens egna tankar om hur det ska gå till; erbjud återbesök hos dig själv eller en särskild resursperson. Utforska tillsammans med patienten tidigare erfarenheter, utmaningar och svårigheter. Vill patienten veta mer om sådant som kan underlätta i framtiden? En sluta röka-plan utformas i samråd med patienten. Olika alternativ bör erbjudas, gärna i form av ett slags meny [27]. Detta gäller även den kognitiva behandlingen (beteendeterapin). Självhjälpsmaterial skapar ofta en god grund – utgå från någon eller några broschyrer som du själv är förtrogen med (t.ex. Vägen till ett rökfritt liv). Material på vanligt förekommande språk bör finnas tillgängligt. Tillsammans kan ni stryka respektive lägga till nya råd så den blir personlig och anpassad till patienten. Var lyhörd och uppmuntrande! Patienten har ofta egna goda idéer om vad som passar honom eller henne. Återfallsprofylax är av värde att diskutera redan innan rökstoppet. Sluta-Röka-Linjen kan gärna användas parallellt med den egna enhetens insatser.

4.2.2 Låg beredskap att sluta med rökning

Lämpliga frågor kan här vara: Vad skulle kunna öka din motivation/dina förutsättningar att lyckas? Kan vi hjälpa dig med något? Vill du att jag ringer om x veckor? Vill du ha en broschyr, ett framtida återbesök?” Patienter som inte är beredda kan gärna erbjudas lungfunktionstest eller CO-mätning, eller skriva rökdagbok för att kartlägga rökvanan. CO-mätning bör inte ses som ett sätt att kontrollera patienten men kan ge värdefull biofeedback. Kanske är patienten beredd att dra ner på rökningen som ett första steg?

Motivationen och därmed förmågan att klara ett rökstopp kan förstärkas av kunskaper [27].I de fall patienten har cancer har han/hon rätt att få veta att fortsatt rökning kan påverka behandlingsresultatet negativt. Att berätta om andra vinster med rökstopp kan också fungera sporrande.

4.3 Rökavvänjning på vårdavdelning

Sjukhusmiljön gör det ofta svårt att röka och många avstår spontant från att röka när de ligger inne. Patienter som vårdas inneliggande på avdelning i samband med utredning och behandling bör få stöd och hjälp med att sluta röka. Nikotinläkemedel, vareniklin eller bupropion bör erbjudas patienter som är motiverade att sluta och som önskar farmakologiskt stöd. Många återfaller när de kommer hem till den vanliga miljön. Vid utskrivning bör man ta upp rökningen i samtalet och informera om de viktigaste vinsterna med fortsatt rökfrihet, t.ex. bättre behandlingsresultat och ökad överlevnad. Motiverande samtalsteknik är lämplig. Man undviker

Remissversio

krav och pekpinnar, och i stället försöker man stimulera den inneboende motivationen. Är det praktiskt möjligt kan man med fördel stödja partnern och familjen runt patienten till rökstopp. Avdelningen bör ha lämpligt skriftligt material på svenska och på vanligt förekommande språk. Är patienten rökfri under vårdtiden är det bra att erbjuda ett uppföljande samtal, förslagsvis efter ca en vecka. Telefonsamtalet kan fungera som en sporre i sig. Vid återfall kan man uppmuntra till nya ansträngningar.

4.4 Farmakologisk behandling

Läkemedel kan göra rökstoppet mindre besvärligt och öka chansen att lyckas. Nikotinläkemedel, vareniklin och bupropion har dokumenterad effekt, med vareniklin i topp [28]. Kombinationen av beteendestöd och farmakologisk behandling är mest effektiv [29]. Läkemedelsbehandling bör därför kombineras med rådgivning och stöd. Subventionen av nikotinfria rökavvänjningsläkemedel gäller endast för patienter som samtidigt får tillgång till motiverande stöd.

4.4.1 Nikotinläkemedel

Distriktssköterskor med förskrivningsrätt kan skriva ut nikotinläkemedel på recept (även nässpray). Det kan minska kostnaden för patienten marginellt, men viktigare är nog symbolvärdet av ett recept. I vanliga fall rekommenderas en relativt högdos under ca fyra veckor. Dosen bör vara i paritet med patientens tidigare tobakskonsumtion. En person som röker 20 cigaretter behöver vanligen starta med den starkaste sorten av nikotinplåster eller tuggummi. Vid mycket hög tobakskonsumtion kan ibland två plåster behövas. Chansen att lyckas ökar om plåster kombineras med något mer snabbverkande preparat såsom tuggummi, tablett eller spray [30]. Efter någon månad rekommenderas en successiv sänkning av dosen, t.ex. genom att övergå till ett svagare plåster eller tuggummi, eller minska antalet tabletter, inhalationer etc. Ett vanligt fel är att patienter tuggar nikotintuggummi för snabbt och därmed sväljer ner nikotinet innan det tas upp i munslemhinnan. Biverkningar är relaterade till vilken typ av produkt som används, t.ex. hudirritation av plåster och lokal irritation av munslemhinnan från tuggummi och tabletter.

Trots maximalt stöd kommer vissa patienter inte klara av att sluta röka. För enstaka kan långvarigt bruk av nikotinläkemedel vara ett alternativ. Patienter med ett långvarigt beroende av nikotinläkemedel kan bli hjälpta av vareniklin eller bupropion.

4.4.2 Vareniklin

Vareniklin är en nikotinreceptorantagonist som även har en viss agonisteffekt. Den minskar den lust och tillfredställelse som nikotin vanligen ger rökaren och den minskar också abstinensen. Vanligaste biverkan är illamående som förekommer hos ca 1/3 av patienterna, och brukar minska efter ca 10 dagar. Patienten bör uppmanas att inta mat före tabletten, vilket kan motverka besvären. Vareniklin insätts i upptrappande dos och rökstopp planeras under den 2:a behandlingsveckan, förslagsvis dag 8, dvs. den dag man går upp i full dos av läkemedlet. Patienten uppmanas se till att dagen blir så lämplig som möjligt ur stress- och arbetssynpunkt, att se den som ett ”heligt datum”.

Rapporter finns om påverkan av det psykiska tillståndet vid vareniklin-behandling, men analyser av kliniska studier ger inte något stöd för ett kausalt samband [28]. Rökavvänjning i sig (nikotinabstinens) kan dock åstadkomma humörpåverkan/försämring av underliggande psykisk sjukdom. Patienter som upplever påtaglig nedstämdhet under behandling med vareniklin bör

Remissversio

avbryta sin behandling och kontakta sin läkare. Psykisk sjukdom är vanligare hos rökare än i normalpopulationen. Det behöver inte alls vara en kontraindikation men ökar kravet på god uppföljning. Illamående kan ibland bemästras med en sänkning av dosen. Antiemetika såsom metoklopramid kan ibland lindra besvären. Uppstår behov av dosminskning av vareniklin kan tabletten delas. Det finns inte några kända läkemedelsinteraktioner för vareniklin.

4.4.3 Bupropion

Verkningsmekanismen för bupropion är ofullständigt känd men substansen verkar på dopamin- och noradrenalinomsättningen i hjärnans belöningssystem. Bupropion är ett antidepressivum, vilket möjligen kan vara till fördel för patienter som fått depressionssymtom vid tidigare rökstopp. Effekten av bupropion tycks vara minst lika god som för nikotinläkemedel, med vilket det för övrigt kan kombineras (vilket dock sällan är nödvändigt). Det föreligger för kombinationen en svag och icke signifikant skillnad jämfört med nikotinläkemedel enbart. Inledningsvis ges bupropion i dosen 150 mg x 1 i 6 dagar och därefter 150 mg x 2. Äldre och småväxta kan mycket väl klara sig med 150 mg/dag. Denna dos kan även övervägas till andra patienter eftersom det minskar biverkningarna utan att sänka effekten påtagligt [31]. Patienten kan fortsätta att röka i 7–10 dagar till dess rätt blodkoncentration av läkemedlet nås, och kan därefter sluta tvärt. Till biverkningarna hör exantem, muntorrhet och insomnia. Insomnia kan förhindras något genom att kvällsdosen tas tidigare, dock minst 8 timmar efter morgondosen. Bupropion sänker kramptröskeln. Krampanfall är en sällsynt biverkan (< 1/1 000) som kan förhindras genom att ej skriva ut preparatet till individer med anamnes på kramper, större skalltrauma, bulimi eller anorexi. För patienter som står på annat kramptröskelsänkande läkemedel iakttas försiktighet, och om bupropion ordineras rekommenderas den lägre dosen, dvs. 150 mg/dag. Behandlingen kan avslutas tvärt utan nedtrappning. Vid bipolär sjukdom är bupropion kontraindicerat. Bupropion bör inte heller kombineras med MAO-hämmare. Pågående behandling mot depression som stabiliserats är dock ingen kontraindikation mot bupropion. Interaktioner med SSRI och liknade preparat förekommer via påverkan av levermetabolism. En tumregel som oftast fungerar är att halvera dosen av pågående antidepressiv behandling i samband med start av bupropionbehandlingen.

4.4.4 Rökstopp och läkemedelsmetabolism

Rökstoppet i sig kan sänka metabolismen av t.ex. insulin, warfarin och teofyllin och en del psykofarmaka. Obstipation, viktuppgång, depression eller annan humörpåverkan är vanligt vid rökstopp.

4.5 Att förebygga cancer via tobakssamtal

Vill man förebygga lungcancer finns knappast något som kan konkurrera med rökavvänjning. Därutöver uppnås prevention mot en mängd andra sjukdomar och tillstånd, såsom andra cancerformer, KOL, hjärt- och kärlsjukdom, tandlossning, syn- och hörselnedsättning, kronisk laryngit, impotens, Raynaud-fenomen, dålig andedräkt och nedsatt kondition. Det minskar även operationsrisken vid kirurgiska ingrepp.

Kliniskt verksamma läkare träffar så gott som dagligen patienter med tobaksrelaterade sjukdomar och än fler patienter som ännu inte utvecklat påvisbar sjukdom. Detta ger läkaren enastående möjligheter att lyfta frågan. En kort fråga räcker i enstaka fall för att bota tobaksberoendet, men

Remissversio

vanligare är att det väcker tankar och kan bli början på en process där patienten på sikt blir fri från sitt tobaksbruk.

4.6 Slutsatser

Att hjälpa patienter att sluta röka i samband med en lungcancerdiagnos är en utmaning. Det finns nog en tendens att avstå från att ta upp frågan. Det är nog i så fall av hänsyn till patienten som är i en synnerligen svår och psykologiskt påfrestande situation. Att avstå från att ta upp frågan innebär dessvärre att man därmed kan beröva patienten en av de mest viktigaste faktorerna för prognos och livskvalitet. En patient kan nog till och med uppfatta läkarens passivitet i frågan som att läkaren inte bryr sig så mycket – ”det är nog kört”. Att behandla lungcancerpatienter som röker innebär därmed speciella krav på vårdgivaren när det gäller att informera, inte minst empatisk förmåga. Som vårdpersonal bör man även vara förtrogen med beteendestödjande insatser och farmaka mot rökning.

Goda kunskaper om tobakens hälsorisker ger personalen trovärdighet och ökar möjligheten att ge individanpassad och relevant information. Samarbetet inom personalgruppen behöver ses över så en fungerande vårdkedja etableras. Är man verksam inom onkologisk vård är det nog lätt att bli inspirerad till att jobba förebyggande mot tobak. Vill man skydda framtida generationer mot tobak kan man med fördel gå med i någon av yrkesföreningarna mot tobak. Att skriva debattartiklar om tobak, reagera när butiker säljer till minderåriga eller informera i skolans värld kan vara effektiva metoder för att förebygga lungcancer.

4.7 Resurser för rökavvänjning

För att hitta lokala rökavvänjare i olika delar av Sverige – ring 020–84 00 00.

För tobaksinformation: http://www.tobaksfakta.org och www.doctorsagainsttobacco.org

Sluta-Röka-Linjen 020-84 00 00 är en kostnadsfri resurs för enskilda rökare och för vården. Detta stöd går mycket väl att kombinera med klinikens/vårdenhetens egna insatser.

Remissversio

KAPITEL 5

Lungcancerscreening

Rekommendationer

- Två stora internationella studier (NLST och NELSON) visar en minskad dödlighet i lungcancer hos en högriskpopulation efter screening med lågdos DT.
- Hur lungcancerscreening påverkar mortaliteten i en lågincidenspopulation (som den svenska) är inte känt.
- Möjligheten att införa allmän lungcancerscreening bör omedelbart utredas och screeningen implementeras även i Sverige.

Remissversio

5.1 Inledning

Screening innebär att en individ utan symtom undersöks för att identifiera en sjukdom i tidigt stadium. Den ideala screeningmetoden skall ha hög sensitivitet för upptäckt och hög specificitet, dvs. få falskt positiva test. Metoden skall i sig inte innebära någon ökad risk för individen, t.ex. höga stråldoser, och skall vara ekonomiskt försvarbar [32]. Det viktigaste målet med screening är att minska mortaliteten i sjukdomen.

Överlevnaden vid lungcancer är direkt relaterad till vilket stadium sjukdomen diagnostiseras i, ju lägre stadium, desto bättre chans till överlevnad. Det är mycket som talar för att screening genom tidig upptäckt skulle kunna vara en framgångsmetod för att minska mortaliteten i lungcancer [33]:

- Sjukdomen har hög morbiditet och mortalitet.
- Det är en vanlig tumörsjukdom.
- Det finns en dokumenterad riskfaktor, dvs. rökning, som möjliggör screening av en definierad riskpopulation.
- Lungcancer är asymtomatisk under en betydande del av förloppet och kurativ terapi är möjlig endast i de tidigare och då oftast asymtomatiska stadierna.

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

- ”Lead-time bias” – tumören upptäcks i ett tidigare skede av sjukdomsförloppet men patienten avlider vid samma tidpunkt som utan screening. Detta innebär att patienten lever längre med vetskap om sjukdomen.
- ”Length-time bias” – screeningen upptäcker mindre aggressiva tumörer, medan mer aggressiva tumörer upptäcks vid symtom, vilket innebär att de tumörer som upptäcks vid screening får en skenbart bättre prognos.
- Överdiagnostik, dvs. att mycket långsamt progredierande tumörer upptäcks vid screening. Ett antal av dessa kommer då aldrig att ge patienten besvär.

5.2 Potentiella risker med screening

Vinsterna i form av minskad mortalitet skall självfallet vara avsevärt större än de risker som screeningen kan innebära. Detta är exempel på sådana risker:

- Upptäckt av förändringar som inte är lungcancer men som kräver invasiv diagnostik eller kirurgi som är associerad med medicinska risker. I National Lung Screening Trial [34] (se nedan) med 53 000 deltagare var incidensen falskt positiva fynd 96 %, dvs. fynd som utgjordes av annat än lungcancer. 11 % av samtliga positiva fynd krävde invasiv diagnostik.
- Exponering för joniserande strålning i ett screeningprogram kan i sig medföra en ökad risk för cancerutveckling även om stråldosen vid en enstaka undersökning är låg. Den huvudsakliga exponeringen för strålning förekommer i den grupp som behöver uppföljande radiologiska undersökningar.
- Upptäckten av falskt positiva förändringar med åtföljande uppföljning och eller diagnostik kan orsaka onödig oro och ångest genom rädslan för att ha lungcancer.

5.3 Screening med lungröntgen och/eller sputumcytologi

Sex randomiserade studier och en icke randomiserad studie har försökt svara på om lungröntgen kan användas som screening för lungcancer, antingen enbart lungröntgen eller i kombination med sputumcytologi. En Cochraneanalys har visat att screening med lungröntgen inte signifikant påverkade den totala överlevnaden [35].

Ett intressant försök var Mayo Lung Project där man utvärderade screening med lungröntgen och sputumcytologi hos manliga rökare (n=9 993) under sex år [36]. Efter denna tid hade 206 lungcancrar upptäckts i screeningarmen jämfört med 160 fall i kontrollgruppen. Vid 20 års uppföljning hade man en något högre dödlighet i den screenade gruppen (4,4 jämfört med 3,9 dödsfall/1 000 patientår). Studien har kritiserats, men resultaten stöder hypotesen att man överdiagnostiserar långsamväxande lungcancrar.

5.4 Screening med lågdos datortomografi

Fram till augusti 2011 fanns endast kohortstudier av screening med lågdos-DT publicerade. En av dessa, I-ELCAP, är ett samarbete mellan 38 centrum i fem länder [37]. Totalt 31 567 symtomfria individer med en rökexponering motsvarande > 10 packår screenades med en baslinje-DT, och 27 456 följdes med årliga DT-undersökningar. Positiva fynd som motiverade uppföljande undersökningar noterades i 13 % av initiala DT-undersökningar och i 5 % av de uppföljande undersökningarna. Totalt 484 fall av lungcancer diagnostiserades, varav 412 var stadium I, och 405 av dessa upptäcktes vid den initiala undersökningen. Betydelsen av denna studie var att visa att det är möjligt att genomföra DT-baserad screening i stor skala och att man med lågdos-DT upptäcker fler tumörer än med konventionell lungröntgen. Effekterna på lungcancermortaliteten kunde dock inte bedömas i denna studie.

I augusti 2011 publicerades The National Lung Screening Trial (NLST)[34], i vilken 53 454 personer inkluderades och randomiserades till antingen screening med lågdos-DT eller konventionell lungröntgen. Den studerade populationen var personer mellan 55 och 74 år med en rökanamnes motsvarande minst 30 paketår. Studien är den första som visar att lungcancerscreening kan medföra en minskad mortalitet i sjukdomen. Den relativa riskreduktionen för mortalitet i lungcancer var 20 % om lågdos DT användes som

Remissversio

screeningmetod jämfört med konventionell lungröntgen, och den totala mortaliteten minskade med 6,7 %. Baserat på resultaten i NLST har American Society for Thoracic Surgery presenterat riktlinjer för screening som rekommenderas för tidig upptäckt av lungcancer [38]

Studien har väckt stor uppmärksamhet, och har bl.a. resulterat i att International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) har genomfört en workshop angående lungcancerscreening [39] Man fastslog att data från NLST är valida, men att betydande frågor kvarstår att belysa innan eventuell lungcancerscreening kan implementeras i stor skala internationellt. Sådana frågor handlar bl.a. om att

- identifiera den population som har bäst nytta av screening
- undersöka kostnadseffektivitet av DT-screening
- harmonisera DT-screeningprotokoll avseende utförande och volumetrisk analys
- definiera värdet av uppföljningstekniker, standardisera utförandet och definiera adekvat sekvens
- definiera optimal kirurgi för screeningupptäckta noduli
- definiera optimala screeningsintervall och antal undersökningar för både screeningspositiva och negativa fynd
- bilda forum för att uppmuntra forskningssamarbete, för att förbättra utfallet och reducera kostnader.

Man var också eniga om att rökavvänjningsprogram skall kopplas till screening för att optimera utfallet.

I ett annat projekt – PLCO Screening Trial – har kriterier för urval av studiepopulationen validerats och jämförts med NLSLT [40]. Urvalet av deltagare i PLCO baserades på en mängd faktorer såsom ålder, ras/etnicitet, utbildningsnivå, BMI, förekomst av KOL, tidigare cancer, lungcancer i familjen och rökexponering. Med detta urval för screening var sensitiviteten 83 % i PLCO jämfört med 71 % i NLST, och det positiva prediktiva värdet ökade från 3,4 % till 4 % utan att specificiteten minskade. Författarna till NLST har också i en reviewartikel angående screening [41] konkluderat att det finns en synergi mellan screening och rökavvänjningsåtgärder. Det finns således behov av att bättre definiera populationen, frekvens av undersökningar och att förbättra metoder för att diskriminera mellan benigna och potentiellt maligna fynd.

I januari 2020 publicerades huvudresultaten av Nelson-studien, som genomfördes i Nederländerna och Belgien [42]. Under perioden 2003–2006 inkluderades 15 789 individer (13 195 män, 2 594 kvinnor) i åldern 50–74 år och med en rökexponering motsvarande minst 15 paketår, och de randomiserades till screening med lågdos datortomografi vid fyra tillfällen (vid år 0 samt efter 1,3 och 5,5 år) eller ingen screening. Vid uppföljning 2015, efter minst 10 observationer, var incidensen av lungcancer hos män 5,58 fall per 1 000 personår i screeninggruppen och 4,91 fall per 1 000 personår i kontrollgruppen. Kumulativ relativ risk för död i lungcancer var 0,76 (0,61–0,94; p = 0,01) i screeninggruppen jämfört med kontrollgruppen. Hos kvinnor var den relativa risken för lungcancerdöd 0,67 (0,38–1,14). Resultaten visar således en minskad mortalitetsrisk motsvarande 24 % hos män och antyder en ännu större riskreduktion hos kvinnor.

De sammanslagna resultaten av NLST och NELSON visar att screening med lågdos DT i en högriskpopulation kan minska risken för lungcancerdöd, och motiverar införande av lungcancerscreening i Sverige.

Remissversio

En dialog mellan Svenska planeringsgruppen för lungcancer och Socialstyrelsen har pågått sedan 2019 angående införandet av Lungcancerscreening i Sverige. Enligt Socialstyrelsen saknas ännu viktiga data för att lungcancerscreening skall kunna bedömas enligt de bedömningskriterier som tillämpas av Socialstyrelsen vid ställningstagande till införandet av olika screeningsprogram. Svenska planeringsgruppen för lungcancer har påbörjat arbete för att snarast möjligt starta ett nationellt implementeringsprojekt för lungcancerscreening i Sverige.

Remissversio

KAPITEL 6

Små nodulära förändringar

Rekommendationer

- Rekommendationer gäller uppföljning av incidentella fynd av små nodulära förändringar på datortomografi (DT) av lungorna, och är tillämpliga hos patienter som är 35 år eller äldre. De är inte avsedda för uppföljning hos patienter med känd malign sjukdom eller hos immunkomprometterade patienter.
- Rekommendationer om uppföljningsintervall förutsätter stabilitet över tid. Vid storleksökning bör tumörutredning övervägas.
- Rekommendationer om tidsintervall för uppföljning baseras på storlek av lungförändringen och individens riskprofil.
- Solida nodulära förändringar < 6 mm behöver som regel inte följas upp.
- Solida förändringar 6–8 mm motiverar en uppföljning med DT efter 6–12 månader, och efter 18–24 månader beroende på riskprofil hos individen.
- Vid fynd av solida förändringar > 8 mm bör man överväga tumörutredning.
- Solitära subsolida förändringar (semisolida, ground-glass) < 6 mm behöver som regel inte följas upp.
- Solitära subsolida förändringar ≥ 6 mm motiverar uppföljning med DT efter 3–6 månader (semisolida) respektive 6–12 månader (groundglass), och sedan med 1–2 års intervall i upp till 5 år.
- Multipla semisolida förändringar motiverar uppföljande DT efter 3–6 månader, och därefter i upp till 4 år.

Remissversio

6.1 Bakgrund

Incidentella fynd av små nodulära förändringar på datortomografi (DT) av lungorna är vanliga, och utgör ett kliniskt och differentialdiagnostiskt problem. Majoriteten av incidentellt upptäckta nodulära förändringar är av benign genes, men risken för bakomliggande malignitet motiverar en standardiserad uppföljning. Riktlinjer för hantering och uppföljning av solida nodulära förändringar publicerades 2005 av Fleischner Society, och följdes 2013 av separata riktlinjer för subsolida nodulära förändringar. Sedan dess har ny kunskap från bl.a. screeningstudier inkorporerats i reviderade riktlinjer publicerade 2017. Detta är de viktigaste förändringarna sedan föregående upplaga:

- Den nedre storleksgränsen för rekommenderad uppföljning har höjts från 5 till 6 mm.
- Rekommenderade uppföljningstider anges som tidsintervall snarare än exakta tidsangivelser, för att ge radiologer, kliniker och patienter större möjlighet att väga in individuella riskfaktorer och preferenser.
- Riktlinjer för solida och subsolida nodulära förändringar har sammanställts i ett dokument.
- Specifika rekommendationer för multipla nodulära förändringar har inkluderats.

Detta kapitel av vårdprogrammet är en sammanfattning av rekommendationer från Fleischner Society 2017 [43]. En kortfattad webbaserad vägledning finns också publicerad på Fleischner Societys webbsida [44] . Texten i vårdprogrammet fokuserar på den kliniska handläggningen, medan specifika rekommendationer angående radiologisk metodik kommer att publiceras i annat forum. Några aspekter av mätteknik berörs dock nedan.

6.2 Tillämpbarhet

Rekommendationerna är tillämpbara för incidentella fynd av nodulära förändringar på DT hos patienter som är 35 år eller äldre. De är inte tillämpbara vid screening för lungcancer. De är heller inte avsedda för uppföljning av patienter med känd malign sjukdom och risk för lungmetastaser, eller av immunkomprometterade patienter som har förhöjd risk för infektioner.

6.3 Generella rekommendationer

Mätning bör göras på tunna DT-snitt (≤ 1,5 mm) för att undvika partiella volymeffekter som kan försvåra karakteristiken av små nodulära förändringar. Mätningar bör göras på transversella, koronara eller sagitella rekonstruktioner. Mätning kan göras manuellt med digital linjal, då storleksmåttet på den nodulära förändringen anges som medelvärdet av längsta och kortaste axis, avrundat till närmaste millimeter. Alternativt kan automatiserad volumetrisk mätning tillämpas, vilket medger potentiellt högre reproducerbarhet och högre sensitivitet för tillväxtdetektion, men kräver specifik programvara. Vid multipla nodulära förändringar används mätvärden för den största eller mest malignsuspekta.

Rekommendationer om uppföljningsintervall förutsätter stabilitet över tid. Vid storleksökning på uppföljande DT bör tumörutredning övervägas, snarare än fortsatt uppföljning. Vid säkerställd storleksminskning kan kontrollerna som regel avslutas.

Rekommendationerna gäller oberoende av vårdnivå. Incidentella fynd av nodulära förändringar ≤ 8 mm på DT behöver därför inte av kompetensskäl remitteras till en lungmedicinsk enhet för bedömning och uppföljning utan kan hanteras i primärvården eller vid den specialistmottagning där DT-fyndet gjorts. Standardiserade röntgenutlåtanden med hänvisning till algoritmen bör underlätta hanteringen.

Remissversio

6.4 Solida nodulära förändringar

Riktlinjer för uppföljning av små solida nodulära förändringar sammanfattas i nedanstående tabell. För individuella riskfaktorer, se avsnitt i slutet av kapitlet.

Solida nodulära förändringar < 6 mm motiverar generellt ingen uppföljning, då risken för malignitet är < 1 %, baserat på screeningdata. Hos högriskindivider (se nedan) kan man dock överväga en uppföljande DT vid malignsuspekt morfologi, lokalisation i överlob eller båda. Rekommendationen gäller både solitära och multipla nodulära förändringar.

Fynd av solitär solid förändring 6–8 mm motiverar en uppföljande DT efter 6–12 månader, oavsett riskprofil. Hos lågriskindivider behövs som regel ingen ytterligare uppföljning. Beroende på morfologi och lokalisation (se ovan) kan man dock överväga en uppföljande DT även efter 18–24 månader. Hos högriskindivider bör man som regel även göra en uppföljande DT efter 18–24 månader.

Vid fynd av multipla nodulära förändringar > 6 mm rekommenderas en första uppföljning något tidigare, i övrigt gäller samma riktlinjer som vid solitär förändring. Om någon av de nodulära förändringarna är större än övriga, eller har mer malignsuspekt morfologi, används denna som guide för fortsatt uppföljning enligt riktlinjerna för solitära fynd.

Vid fynd av solitär solid förändring > 8 mm bör man överväga aktiv tumörutredning med PET-DT och eventuell biopsi. Uppföljning med ny DT efter 3 månader kan dock vara ett alternativ beroende på morfologi och lokalisation av DT-fyndet, och individens riskprofil.

Storlek	Antal	Risk	Uppföljning
< 6 mm (< 100 mm^3)	Solitär	Låg risk Hög risk	Ingen rutinmässig uppföljning Valfritt ny DT efter 12 mån.
	Multipla	Låg risk Hög risk	Ingen rutinmässig uppföljning Valfritt ny DT efter 12 mån.
6–8 mm (100–250 mm^3)	Solitär	Låg risk Hög risk	Ny DT efter 6–12 mån., överväg även efter 18–24 mån. Ny DT efter 6–12 mån., även efter 18–24 mån.
	Multipla	Låg risk Hög risk	Ny DT efter 3–6 mån, överväg även efter 18–24 mån. Ny DT efter 3–6 mån, även efter 18–24 mån.
> 8 mm (> 250 mm^3)	Solitär	Alla	Ny DT efter 3 mån., alt. utredning (PET-DT, biopsi)
	Multipla	Låg risk Hög risk	Ny DT efter 3–6 mån., överväg även efter 18–24 mån. Ny DT efter 3–6 mån., även efter 18–24 mån.

Remissversio

6.5 Subsolida nodulära förändringar

Subsolida nodulära förändringar kan indelas i rena groundglass-förändringar och semisolida förändringar som har en solid komponent med omgivande groundglass-komponent.

Solitära groundglass-förändringar och semisolida förändringar < 6 mm motiverar ingen ytterligare uppföljning. Förändringar ≥ 6 mm kan representera långsamväxande ytligt växande adenokarcinom (tidigare bronkioloalveolär cancer) och motiverar uppföljning i upp till 5 år. En solitär semisolid förändring med mer malignsuspekt morfologi, tillväxande solid komponent eller solid komponent > 8 mm motiverar tumörutredning med PET-DT, biopsi och ev. resektion.

Multipla subsolida nodulära förändringar bör kontrolleras efter 3–6 månader. Om de kvarstår baseras fortsatt handläggning på storlek och morfologi hos den mest malignsuspekta förändringen.

Typ	Storlek	Uppföljning
Groundglass	< 6 mm	Ingen rutinmässig uppföljning
	≥ 6 mm	Ny DT efter 6–12 mån., om oförändrad även efter 3 och 5 år
Semisolid	< 6 mm	Ingen rutinmässig uppföljning
	≥ 6 mm	Ny DT efter 3–6 mån., om oförändrad och solid komponent < 6 mm sedan årligen i upp till 5 år
Multipla	< 6 mm	Ny DT efter 3–6 mån., om oförändrad även efter 2 och 4 år
	≥ 6 mm	Ny DT efter 3–6 mån.. Fortsatt uppföljning baseras på mest malignsuspekt komponent

6.6 Riskfaktorer

Definitionen av hög- och lågriskpatienter är mer komplex i de nya riktlinjerna än i de tidigare, där riskbedömningen baserades på rökanamnes, tidigare canceranamnes och exponeringsfaktorer.

Patientrelaterade riskfaktorer som vägs in i skattningen:

- Tung rökanamnes
- Exponering för asbest och radon eller arbete med uranbrytning
- Hereditet för lungcancer
- Hög ålder
- Kön (kvinnor högre risk än män)
- Samsjuklighet såsom KOL och lungfibros

Radiologiska riskfaktorer:

- Ojämna (”spikulerade”) kanter
- Lokalisation i överlob
- Multiplicitet (< 5 noduler ökar risken för malignitet)

Eftersom riskfaktorer är många och har varierande inverkan på malignitetsrisken rekommenderas att man aggregerar faktorerna till tre kategorier av risk för malignitet (se tabell).

Sannolikhet för malignitet		
Låg (< 5 %)	Intermediär (5–65 %)	Hög (> 65 %)
Lägre ålder Mindre rökning Ingen tidigare cancer Liten storlek på nodul Jämna kanter Lokalisation i mellan- eller underlob	Blandning av låg- och högrisk-faktorer	Högre ålder Tyngre rökning Tidigare cancer Större storlek på nodul Ojämna kanter Lokalisation i överlob

Remissversio

KAPITEL 7

Symtom och kliniska fynd

Sammanfattning

- Lungcancer ger ofta subtila symtom tidigt i förloppet. Vid nytillkomna långvariga luftvägssymtom, bröst- eller skuldersmärta utan annan förklaring eller tillkomst av blodig hosta skall patienten remitteras för lungröntgen eller annan radiologisk undersökning av torax.
- De flesta lungcancerpatienter har symtom när sjukdomen diagnostiseras, beroende på lokala, regionala, metastatiska eller systemiska effekter av sjukdomen.
- Lungcancer ger symtom sent i förloppet, vilket leder till att flertalet av patienterna har spridd sjukdom vid diagnos. De som diagnostiserats före symtomdebut har ofta gjort lungröntgen eller datortomografi av torax med annan frågeställning.
- Avsaknad av symtom vid diagnos innebär bättre prognos. Det är därför viktigt att inte ignorera en oklar lungförändring, särskilt hos rökare.
- Symtom vid lungcancer kan vara lokala, regionala eller allmänna. De kan vara orsakade av såväl primärtumören som metastaser eller vara uttryck för paramaligna syndrom. Många av dessa symtom beskrivs i detta kapitel. Lungcancer ger ofta symtom sent i förloppet varför lyhördhet för tidiga symtom är viktigt. Vid ospecifika allvarliga symtom som trötthet, viktnedgång, oklar feber och smärta som inte kan förklaras på annat sätt bör möjligheten att de orsakas av lungcancer övervägas. Det är viktigt att notera att lungcancer drabbar även personer som aldrig rökt och att möjligheten att patienters symtom orsakas av lungcancer bör även beaktas hos aldrig rökare.

Remissversio

7.1 Lokalsymtom

7.1.1 Hosta

Hosta med eller utan slem är ett av de vanligaste lokalsymtomen vid lungcancer, men det är samtidigt ett ospecifikt symtom och feltolkas ofta som rökhosta eller luftvägsinfektion. Hosta kan vara ett tidigsymtom beroende på slemhinneulceration eller på att en liten intrabronkiell tumör fungerar som en främmande kropp. En etablerad bronkithosta som ändrar karaktär och blir alltmer irriterande, eller upplevs av patienten som en ”långdragen förkylning”, bör väcka misstanke och föranleda vidare utredning med i första hand lungröntgen. Hosta förekommer som debutsymtom i 45–75 % av fallen.

7.1.2 Hemoptys

Hemoptyser har oftast andra orsaker än lungcancer, t.ex. bronkit eller bronkiektasier, men lungcancer förekommer som orsak i ca 20–30 % i flera retrospektiva serier. Vid hemoptys och normal lungröntgen är lungcancer bakomliggande orsak i 2,5–9 % av fallen. Hemoptys som

debutsymtom vid lungcancer anges förekomma med en frekvens varierande mellan 25 och 35 %. Större blodmängder är ovanligt och oftast ses endast blodstråk i det upphostade slemmet.

7.1.3 Dyspné

Dyspné är också ett vanligt symtom vid lungcancer (37–58 %) och kan orsakas av flera olika mekanismer såsom kompression av luftvägar, obstruktiv pneumonit, atelektas, pleuraexsudat, lymfangitis carcinomatosa, perikardexsudat, tumörkompression av lungartär och paraneoplastisk tromboembolisjukdom, eller interkurrenta sjukdomar såsom hjärtsvikt och KOL. Stridor kan vara ett debutsymtom vid kompression eller obstruktion av huvudbronker eller trakea.

7.1.4 Toraxsmärta

Pleuritisk ipsilateral toraxsmärta kan orsakas av obstruktiv pneumonit, pleurakarcinos eller cancerassocierad emboli. Persisterande lateraliserad fokal toraxsmärta förorsakas oftast av tumöröverväxt på pleura parietalis eller toraxvägg. En intermittent dov eller diffus toraxvärk förekommer, oftast lokaliserad centralt eller på samma sida som tumören utan att överväxt har påvisats. Den anses vara utlöst från peribronkiella nerver, sannolikt medierad via vagusnerven, och utesluter inte radikal resektion.

Pancoasttumör (sulcus superior-tumör) förorsakar ofta väldiagnostiserad smärta lokaliserad till skulderregionen beroende på tryck eller infiltration av plexus brachialis, framför allt C8-Th2. Värken kan också förläggas till skapularegionen, ulnara delen av överarm eller underarm och ulnara fingrarna. Patienten har ofta utretts för långvarig skuldervärk innan rätt diagnos fastställs och lungröntgen kan initialt enbart visa en diskret apikal pleuraförtjockning. Utbredningen av en Pancoasttumör framställs bäst med MRT.

7.2 Symtom och fynd vid regional spridning

7.2.1 Nervpåverkan (”entrapment”)

Heshet och dysfagi pga recurrenspares. Vanligast vid vänstersidig lungcancer med direkt inväxt eller körtelmetastasering till retrokardiopulmonella fönstret. Fyndet innebär nästan alltid inoperabilitet. I sällsynta fall förekommer bilateral recurrenspares med akut dyspné och tecken på högt andningshinder. N. recurrens innerverar delvis krikoidmuskeln och proximala oesofagus, och pares av nerven kan ge dysfagi under tidig fas i sväljningsakten med risk för aspiration.

Phrenicuspares förorsakar ipsilateral diafragmapares. Vitalkapaciteten minskar och patienten kan uppleva dyspné. Phrenicuspares klassificeras som T3-tumör och innebär inte a priori kontraindikation mot kirurgi.

Horners syndrom med mios, ptos, enoftalmus och ofta ipsilateral anhidros orsakas av tryck på eller infiltration av sympaticus ganglion stellatum, oftast som delsymtom vid Pancoasttumör. I tidigt skede kan man se ipsilateral mydriasis och hyperhidros beroende på nervirritation och sympatisk överstimulering. Tilltagande destruktion av ganglion stellatum ger mios, anhidros och kontralateral hyperhidros.

Plexus brachialis-påverkan – se ovan under Pancoasttumör.

Remissversio

Kompression av eller tryck på n. vagus kan orsaka en svår smärta som förläggs till ansiktet omkring örat eller temporalt, nästan alltid på höger sida. Smärtan brukar försvinna efter strålbehandling eller kirurgi.

7.2.2 Kardiovaskulär påverkan

Vena cava superior-syndrom kan ses som venös distension och svullnad inom hals, huvud och armar och ett pletoriskt utseende. Svullnaden är mest uttalad på morgnarna. Dyspné är det vanligaste första symtomet. Obstruktion ovan v. azygos inflöde i vena cava superior ger venös distension av arm och halsvener med dilaterade kollateraler inom övre delen av torax. Obstruktion nedom azygosinflödet ger en allvarligare klinisk bild med dilaterade kollateraler inom bukväggen (caput medusae), eftersom hela venåterflödet sker via vena cava inferior. Venös stas och kompression kan leda till komplicerande trombos.

Lungcancer är orsaken till ca 75 % av fallen med v. cava superior-syndrom. Småcellig lungcancer är den vanligaste lungcancertypen och förorsakar 40–50 % av fallen. Andra orsaker är malignt lymfom, primära mediastinala maligna tumörer eller annan metastatisk cancer. Benigna orsaker är sällsynta.

För handläggning av v. cava superior-syndrom hänvisas till kapitlet om symtomlindrande behandling.

Överväxt på *perikard eller myokard*. De vanligaste kliniska symtomen på perikardengagemang är andfåddhet och bröstsmärta. Arytmier, som sinustakykardi och supraventrikulära takyarytmier förekommer. Perikardexsudat med tamponadrisk visar sig kliniskt med stigande hjärtfrekvens och sjunkande blodtryck och kan kräva akut perikardöppning och oftast inläggning av tillfälligt dränage.

Remissversio

7.2.3 Övrig mediastinal spridning

Direkt mediastinal tumörinväxt eller mediastinal lymfkörtelmetastasering kan ge *esofaguspåverkan* med dysfagi. Lokala palliationsmöjligheter består av extern radioterapi, brakyterapi särskilt vid tumörinväxt i esofagus, esofagusstent eller PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi).

Mediastinal lymfatisk tumörobstruktion kan förorsaka lymfangitis carcinomatosa och pleurautgjutning.

7.3 Symtom och fynd vid extratorakala metastaser

Debutsymtom vid lungcancer härrör inte sällan från metastaser och kan helt dominera den kliniska bilden. Vanligaste metastaslokalerna är CNS, skelett, lever och binjurar. Mindre vanliga lokaler är hud och subkutis, oftast på bålen, halsen och kalotten.

Lungcancer är den vanligaste orsaken till hudmetastaser från okänd primärtumör med predilektion till skalpen. Korioidala metastaser kan ge fläckar för ögonen och suddig syn. Metastaser till njurar och GI-kanalen förekommer men är vanligen kliniskt tysta. Småcellig lungcancer metastaserar inte sällan till pankreas och ibland till mer ovanliga lokaler såsom tyreoidea, testis och mammae. Metastasering till tarm kan förekomma i upp till 12 % av fallen (vanligen colon ascendens) och kan någon gång orsaka ileus eller perforation. Lungcancer är den vanligaste orsaken till metastasering till munhålan, särskilt gingiva och tungan. Lungcancer är

tillsammans med pankreascancer den vanligaste orsaken till metastasering från okänd primärtumör. Några viktiga metastaslokaler berörs översiktligt nedan.

7.3.1 CNS

Hos patienter vars cancersjukdom debuterar med hjärnmetastassymtom är lungcancer orsaken i ca 70 % av fallen. Majoriteten av CNS-metastaser är supratentoriella (ca 80–85 %) med en predilektion för frontalloberna. Resterande är infratentoriella, framför allt lokaliserade till cerebellum. Småcellig cancer, adenokarcinom och storcellig cancer visar den största benägenheten för CNS-metastasering. Symtombilden är mångfacetterad med huvudvärk (ca 50 %), illamående/kräkningar, personlighetsförändring, epileptiska anfall, dubbelseende och andra synstörningar, yrsel/ataxi, fokala bortfallssymtom, konfusion m.m. Huvudvärken är initialt typiskt återkommande, särskilt på morgonen, och ökar successivt i duration och frekvens. Steroider insätts i högdos för att minska omgivande ödem och symtom (se även kapitlet om symtomlindrande behandling). Vid begränsat antal och små metastaser kan stereotaktisk radioterapi eller gammaknivsbehandling övervägas. Vid multipla metastaser ges som regel helhjärnsbestrålning, förutsatt att patientens tillstånd och prognos medger detta (se även kapitel 13 Strålbehandling).

Lungcancer är den vanligaste orsaken till epidurala metastaser med medullakompression. Mer än 95 % av patienterna debuterar med ryggvärk, som kan vara radikulär, innan neurologiska bortfallssymtom eller autonom dysfunktion tillstöter. Det har visats att patienter med värk och påvisad kotmetastas på skelettröntgen i över 50 % av fallen har extradural medullakompression även vid normal neurologisk undersökning. Tidigt insatt behandling med steroider i högdos samt radioterapi och/eller dekompressiv stabiliserande kirurgi, helst då innan utveckling av neurologiska bortfallssymtom, medför att majoriteten av patienterna förblir uppegående under resterande sjukdomstid. Tillstötande ryggvärk hos en lungcancerpatient bör därför utredas skyndsamt med MRT för uteslutande av medullakompression.

Leptomeningeal karcinomatos förekommer framför allt vid relaps av småcellig lungcancer och adenocarcinom med EGFR-mutation. Det kan orsaka en skiftande symtomatologi med huvud- och ryggvärk, mental påverkan, extremitetssvaghet, sensorisk neuropati och autonom dysfunktion. Prognosen är dålig.

Remissversio

7.3.2 Skelett

Skelettmetastasering förekommer hos ca 25 % av patienterna med vanligaste lokalisationerna kotor (70 %), bäcken (40 %) och femur (25 %). Majoriteten är osteolytiska men osteoblastiska metastaser förekommer, framför allt vid adenokarcinom och småcellig cancer. I sällsynta fall ses monoartikulär artrit med metastasering till juxtaartikulärt ben, exempelvis knä och höftleder.

Benmärgsmetastaser förekommer hos ca 20 % av patienter med nydiagnostiserad småcellig lungcancer. Endast få patienter med benmärgsmetastaser har förändringar i perifert blod: anemi, förekomst av omogna vita blodkroppar och trombocytopeni. Lungcancer med trombocytopeni utan annan känd förklaring bör föranleda misstanke om spridning till benmärg.

7.3.3 Lever

Metastaser till levern är likaledes vanligt förekommande, ca 35 % i obduktionsmaterialet. Kliniskt medför metastaseringen ofta inga specifika symtom men förhöjda leverenzymer, särskilt ALP, är ett vanligt biokemiskt fynd (ca 70 %). Levermetastaser kan ge gallstas, och ERCP kan då övervägas med stentning. Större metastaser kan även ge buksmärtor. Vid utbredd levermetastasering finns i sällsynta fall beskrivningar av cancerassocierad laktatacidos med takypné och cirkulatorisk påverkan. Typiska biokemiska fynd är förhöjt plasmalaktat och metabolisk acidos med kompensatorisk respiratorisk alkalos.

7.3.4 Binjurar

Binjuremetastasering förekommer i hög frekvens vid lungcancer, och anges till 25–40 % i obduktionsmaterialet. Binjuremetastaser är oftast kliniskt tysta och ger sällan endokrina effekter. Metastaseringen sker oftast till binjuremärgen, vilket sannolikt är orsak[illegible]att kliniska tecken på hypofunktion (Addison) är ovanligt men kan förekomma.

Den höga frekvensen av lever- och binjuremetastasering motiver[illegible]att metastasutredningen vid lungcancer bör omfatta övre delen av buken (se utredningskapitlet).

7.4 Paramaligna syndrom

Begreppet paramaligna syndrom brukar användas [illegible]r identifiera konstellationer av symtom, oftast systemiska, och kliniska fynd som beror [illegible]a endokrin produktion hos tumören (t.ex. hormoner, antikroppar, prostaglandiner och cytokiner). Paramaligna syndrom förekommer hos ca 10 % av patienter med lungcancer. Några [illegible]de paramaligna syndromen berörs översiktligt nedan.

7.4.1 SIADH

Syndrome of inappropriate [illegible]DH secretion (SIADH) förekommer vid småcellig lungcancer med en kliniskt symtomgivande f[illegible]ens av 1–5 %. Den subkliniska frekvensen är betydligt högre. Förhöjd ADH-produ[illegible]n påvisas hos 60–70 % av patienterna, och beror till 50 % på ektopisk produktion, o[illegible]till 50 % på onormalt hög insöndring från hypofysen som en följd av störd kemoreceptorkontroll.

Biokemiskt karakteriseras syndromet av hyponatremi i frånvaro av ödem, låg osmolalitet i plasma (< 270 mOsm/kg) och koncentrerad urin. S-kreatinin, urea, urat och albumin är också ofta samtidigt sänkta. Snabbheten i utvecklingen av tillståndet bestämmer symtombilden vid hyponatremi. Tidiga kliniska symtom inkluderar anorexi och illamående/kräkningar vilka kan uppstå redan vid S-Na < 130 mmol/l. Vid uttalad hyponatremi (S-Na < 115 mmol/l) utvecklas cerebralt ödem med huvudvärk, konfusion, irritabilitet, kramper och slutligen koma.

Andra orsaker såsom hypotyreos, binjuresvikt eller pseudohyponatremi bör uteslutas. Vissa läkemedel, såsom SSRI, karbamazepin, fentiazinderivat, tricykliska antidepressiva, klorpropamid, klofibrat, vinkristin, oxytocin och tiazider kan förorsaka eller bidra till syndromet.

För handläggning av SIADH hänvisas till kapitlet om symtomlindrande behandling.

Remissversio

7.4.2 Ektopiskt ACTH-syndrom

Vid småcellig lungcancer förekommer ektopisk ACTH-produktion hos 30–50 % av patienterna, med kliniska manifestationer hos knappt 5 %. Den förhöjda ACTH-produktionen kan ge ett Cushing-liknande syndrom, med terapiresistent hypokalemisk alkalos, glukosintolerans, hypertension, ödem och proximal myopati. Myopatin drabbar typiskt bäckengördeln, vilket tidigt medför svårighet att resa sig upp från sittande eller gå uppför en trappa.

Kliniskt manifest ektopiskt ACTH-syndrom är en ogynnsam prognosfaktor vid småcellig cancer, och kemoterapin kompliceras i högre frekvens av opportunistiska infektioner, särskilt invasiva svampinfektioner och pneumocystis carinii, sannolikt beroende på prolongerad exposition för höga kortikosteroidnivåer. En föreslagen behandling är cytostatika kombinerat med ketokonazol, som blockerar den excessiva kortikosteroidproduktionen.

7.4.3 Hyperkalcemi

Hyperkalcemi vid lungcancer kan bero på osteolytiska skelettmetastaser eller endokrin aktivitet i tumören. Hyperkalcemi som paramalignt fenomen, dvs. utan relation till skelettmetastasering, ses oftast vid skivepitelcancer. Ca 15 % av patienter med denna tumörtyp utvecklar paramalign hyperkalcemi under sjukdomsförloppet. Hyperkalcemin orsakas av ektopisk syntes och frisättning av paratyreoideahormonrelaterad peptid (PTH-rP), som orsakar osteoklastaktivering med skelettresorption och ökad renal tubulär kalciumreabsorption. Dessutom ses inhiberad natriumreabsorption med polyuri och dehydrering.

Den kliniska bilden domineras av CNS-symtom, gastrointestinala symtom och dehydrering. CNS-symtomen kan simulera CNS-metastasering och utgörs av irritabilitet, huvudvärk, dåsighet, konfusion och i uttalade fall koma. Vanliga gastrointestinala symtom är anorexi, illamående/kräkningar, obstipation och buksmärtor.

Paramalign hyperkalcemi vid lungcancer är en mycket ogynnsam prognosfaktor. Medianöverlevnaden utan tumörspecifik behandling brukar vara kort, omkring 30–45 dagar.

7.4.4 Gynekomasti

I sällsynta fall, framför allt vid storcellig cancer och adenokarcinom, ses ibland smärtsam gynekomasti, som är associerad med ektopisk produktion av koriongonadotropin (HCG).

7.4.5 Paramaligna neurologiska symtom

Ett flertal olika neurologiska syndrom förekommer vid lungcancer, särskilt vid småcellig cancer. Symtomen anses uppkomma via autoimmuna mekanismer. Diagnosen paramalignt autoimmunt neurologiskt syndrom är en uteslutningsdiagnos och förutsätter att andra orsaker såsom CNS-metastaser, elektrolytrubbningar och metaboliska rubbningar, infektioner, vaskulära insulter och behandlingstoxicitet har uteslutits.

Enstaka neurologiska syndrom berörs översiktligt.

Subakut perifer neuropati är den mest karakteristiska neuropatin som är associerad med småcellig lungcancer, och kan föregå cancerdiagnosen med flera månader. Kliniskt ses oftast en kombinerad sensorisk och motorisk neuropati, fr.a. i nedre extremiteterna. Antineuronal nuclear antibody (ANNA 1) eller anti-Hu-antikropp kan vara användbara markörer för småcellig lungcancer vid detta tillstånd. Majoriteten av patienterna med paramalign neuropati, anti-Hu-

Remissversio

antikroppar och småcellig lungcancer har begränsad sjukdom och en jämförelsevis god prognos. Neuromyopatin kan progrediera trots behandlingsinducerad tumörremission, och i en sådan situation kan behandling med kortison och plasmaferes prövas.

Autonom neuropati ses också oftast vid småcellig lungcancer, och kännetecknas av ortostatisk hypotoni, blåsrubbning, störd svettningsreaktion och intestinal pseudoobstruktion (Ogilvies syndrom). Även här har man funnit autoantikroppar av ANNA 1-typ med specificitet mot plexus myentericus och submukösa nervplexa i mag-tarmkanalen.

Lambert–Eatons myastena syndrom (LEMS) är också starkt associerat till småcellig lungcancer. Den kliniska bilden karakteriseras av proximal muskelsvaghet, särskilt i bäckengördel och lår. Många har även muskelvärk och stelhetskänsla. Till skillnad från myastenia gravis förbättras muskelstyrkan vid ansträngning, åtminstone inledningsvis, och EMG visar en typisk bild. Syndromet kan vara manifest under lång tid innan tumören diagnostiseras. Terapeutiska möjligheter utöver kemoterapi mot underliggande tumörsjukdom saknas i stort.

7.4.6 Tromboembolisk sjukdom

Koagulationsrubbningar med kliniska manifestationer i form av [illegible]oflebiter, djup ventrombos, lungembolier eller DIC (disseminerad intravasal koagulation) är relativt vanliga komplikationer vid lungcancer, liksom vid flera andra maligna tillstånd. I en metaanalys från 2020 konstaterar man att behandling med perorala faktor Xa-hämmare (apixaban, rivaroxaban och edoxaban) är likvärdigt med lågmolekylärt heparin och kan ges till cancerpatienter med venös tromboembolism. Undantaget är samtidig cytostatikabehandling, läkemedelsinteraktioner samt hjärnmetastaser [45].

7.4.7 Hypertrofisk Osteoartropati

Hypertrofisk osteoartropati ses framförallt vid icke småcellig cancer. Det kan visa sig som enbart uppdrivning av fingrarnas distala falanger (clubbing) och urglasnaglar, men ibland ses också smärtor i långa rörben, som femora, tibia, radius och ulna. Det förekommer även smärtor och svullnad av anklarna.

Remissversio

7.5 Allmänsymtom

Allmänsymtom såsom viktnedgång pga. anorexi, feber och generell trötthet och orkeslöshet förekommer i varierande grad hos en majoritet av patienterna, med ökande frekvens och intensitet i senare skeden av sjukdomsförloppet. Klinik och tänkbara mekanismer vid mer centrala symtom gås igenom översiktligt, medan handläggningen av symtomen kommenteras på annan plats.

7.5.1 Anorexi och kakexi

Mer eller mindre uttalad aptitlöshet har rapporterats av ungefär hälften av patienter med lungcancer som ingår i kliniska behandlingsstudier. Andelen med viktnedgång är lägre, men ökar med progressionen av sjukdomen. Mekanismen bakom anorexi och kakexi vid cancer är komplex, och omfattar bl.a. abnorm aptitkontroll, näringsupptag och metabolisering. Tillståndet är beroende av en mängd tumörassocierade cytokiner såsom tumour necrosis factor-alpha (TNF-

alfa), interleukin 1 och 6 (IL-1, IL-6) och interferon-gamma (IFN-gamma). Viktnedgång vid lungcancer är ett generellt ogynnsamt prognostiskt tecken, oavsett vilken behandling som planeras.

7.5.2 Trötthet (fatigue)

Onormal trötthet eller orkeslöshet är sannolikt det vanligaste allmänsymtomet vid lungcancer. Måttlig eller uttalad trötthet rapporteras av mer än 50 % av patienterna, och endast 10 % negerar symtomet helt. Siffrorna kan dock vara svårvärderade då någon grad av trötthet är vanlig i undersökningar även bland normalbefolkningen.

Trötthet och orkeslöshet vid lungcancer är starkt associerad till andra sjukdoms- och behandlingsrelaterade faktorer, t.ex. tumörbörda och performance status. Svårighetsgraden kan variera med effekten av tumörbehandlingen, men är i avancerade stadier av sjukdomen ofta ett dominerande kliniskt problem, tillsammans med anorexi, smärta och dyspné.

Mekanismerna bakom tumörrelaterad trötthet är komplexa, och symtomet inkluderar både fysiska och emotionella komponenter. Specifik behandling saknas i allmänhet. Viktigt är att urskilja behandlingsbar depression som kan manifesteras klinisk[illegible] onormal trötthet.

7.5.3 Feber

Persisterande eller intermittent feber ses inte sällan som ett allmänsymtom eller paramalignt fenomen till följd av frisättning av TNF-alfa, interleukiner och andra cytokiner som kan inducera en inflammatorisk reaktion. ”Tumörfeber” fluktuerar ofta över dygnet med toppar kring 38–38,5 grader. I praktiken är det ofta svårt att differentiera mellan tumörfeber och feber som är förorsakad av tumörassocierad infektion, t.ex. vid en avstängd bronkopneumoni. Tumörfeber är därför oftast en uteslutningsdiagnos i avsaknad av känt infektionsfokus efter negativa odlingar och uteblivet terapisvar på antibiotikabehandling. Tillståndet svarar ofta gynnsamt på steroider, men dessa kan också tillfälligt maskera symtomen på en underliggande infektion och behandlingseffekten av steroider är därför inget tillförlitligt diagnostiskt kriterium för att utesluta infektion.

7.5.4 Depression

Förekomsten av depression vid lungcancer har angivits till ca 20 %. Jämfört med normalbefolkningen är detta en hög andel. I de flesta fall rör det sig dock inte om psykiatrisk sjukdom, utan om reaktiva tillstånd som samvarierar med svårighetsgraden av cancersjukdomen. Uppmärksamhet på depressiva tillstånd vid cancer är en förutsättning för adekvat omhändertagande av patienten. Terapimöjligheterna inkluderar psykosociala stödåtgärder och farmakologisk behandling.

7.6 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid *misstanke* om lungcancer ska patienten genomgå en bilddiagnostisk undersökning, vilken kan leda till välgrundad misstanke, se nedan.

Vid *välgrundad misstanke* ska patienten remitteras till utredning enligt standardiserat vårdförlopp. Önskat remissinnehåll och hållpunkter för patientinformation finns i beskrivningen av det standardiserade vårdförloppet. Remissrutiner bör finnas tillgängliga lokalt.

Remissversio

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- fynd vid bilddiagnostik som ger misstanke om lungcancer
- metastasfynd som ger misstanke om lungcancer
- upprepad blodig hosta utan annan uppenbar orsak, även vid normal röntgen
- obstruktion av vena cava superior
- recurrenspares.

7.7 Fördjupningsläsning

Wozniak AJ, Gadgel SM. Clinical presentation of non-small cell carcinoma of the lung. & Masters GA. Clinical presentation of small cell lung cancer.
Båda i: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Rturrisi AT (Eds). Principle and Practice of Lung Cancer (4th Edition): The official reference text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2010:327-351.

Remissversio

KAPITEL 8

Histopatologisk klassifikation

Rekommendationer

- Preparat bör hanteras och utlåtanden utformas enligt rekommendationerna från KVAST.
- Vid utredningsprover (biopsi/cytologi) är immunhistokemiska färgningar oftast aktuella vid malign tumör för att bekräfta histopatologisk typ och ursprung.
- Klassifikation bör göras i enlighet med senaste WHO-klassifikation, med precisering av histologisk typ så långt det är möjligt. Subtyp och växtmönster kan anges.
- Reflexmässig molekylär prediktiv testning rekommenderas vid utredningsprover (biopsi/cytologi) med icke-småcellig lungcancer.
- Vid icke-småcellig cancer rekommenderas testning av EGFR, ALK, ROS1, BRAF och PD-L1.
- Molekylär testning med multiplexa metoder såsom NGS rekommenderas.

För fullständiga kvalitetsdokument för patologi se http://www.svfp.se/thoraxpatologi

Remissversio

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Målet med den morfologiska diagnostiken är att fastställa om neoplastisk sjukdom föreligger och i så fall tumörens histologiska typ och ursprung samt ev. förekomst av behandlingsprediktiva förändringar, i syfte att vägleda behandling och prognosbedömning. För fall som är aktuella för operation ingår, utöver preoperativ provtagning från tumören, även undersökning av mediastinala lymfkörtlar. Peroperativt kan det även vara aktuellt med fryssnitt från tumören för att bekräfta malignitet eller för undersökning av utbredning eller radikalitet.

Vid utredning av misstänkt lungcancer finns ett stort antal differentialdiagnoser. Att skilja epitelial primär malignitet i lunga från icke-epitelial malignitet, metastas eller reaktiva förändringar (fr.a. inflammatoriska och infektiösa tillstånd) kan vara mycket svårt, ibland omöjligt, på biopsi/cytologi. God anamnestisk information på remissen och multidisciplinärt arbetssätt är viktigt. Tilläggsanalyser har i de flesta fall inget värde för att skilja reaktiva förändringar från högt differentierad cancer (erfarenhetsmässigt kan FISH för ploidiundersökning på cytologiskt material vara av nytta). Förnyad provtagning bör alltid övervägas i oklara fall. Vidare krävs immunhistokemiska analyser av hög kvalitet då stor vikt läggs vid dessa i diagnostiken. Det finns ett stort antal faktorer som påverkar utfallet av immunhistokemiska färgningar och kan leda till falskt resultat. Ansvaret för validering av färgningar och andra analyser ligger på den enskilda patologavdelningen.

För skivepitelcancer och neuroendokrina tumörer i lunga är dessutom möjligheten att bedöma ursprung begränsad även vid resektat eftersom morfologi och immunhistokemisk profil ofta inte är vägledande. Att bedöma om en tumör är ny/synkron eller recidiv/intrapulmonell metastas kan

också vara mycket svårt; morfologi, immunhistokemi och molekylär analys kan idealt ge vägledning och en multidisciplinär bedömning rekommenderas.

I normalfallet diagnostiseras ett prov av en patolog. Behovet av intern och/eller extern konsultation avgörs av ansvarig diagnostiker. Förnyad granskning av relevanta preparat bör ske inför multidisciplinär konferens (MDK). Eftergranskning kan också begäras av behandlande läkare inför ställningstagandet till slutgiltig behandling om 1) PAD-svaret saknar fullständiga uppgifter som krävs för ställningstagande till behandling, 2) fallet primärt diagnostiserats av en patolog som inte har toraxpatologisk eller cytologisk inriktning, eller 3) patienten önskar en ”second opinion”.

8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Oavsett typ av prov (cytologi/biopsi/resektat) ska provmaterialet hanteras på så sätt att både immunhistokemisk färgning och molekylärpatologisk analys kan utföras.

Då provmaterialet ofta är begränsat i utredning av lungcancer rekommenderas ett nära samarbete mellan inremitterande kliniker och patologavdelningen för att upparbeta lokalt fungerande rutiner för provtagning/provhantering och för att öka andelen fall med tillräckligt utbyte för diagnostik/klassifikation inklusive erforderliga tilläggsanalyser. Åtgärder som kan underlätta för förbättrad provkvalitet inkluderar systematisk återkoppling till bronkoskoperande lungläkare eller radiolog som utför provtagning genom att patologen ger skriftligt beskriver provets sammansättning, representativitet och kvalitet i PAD-svaret samt genom att kopia av PAD-svar sänds till en radiolog som utför nålbiopsi. Ett alternativ är makrofotografering (biopsier) eller inscanning av prov (biopsier eller cytologi) som provtagaren sedan får ta del av. Ytterligare ett sätt är s.k. rapid on-site evaluation (ROSE) där provtagaren själv, en patolog eller cytodiagnostiker i samband med provtagningen bedömer utbytet, alikvoterar provet och gör en preliminärbedömning av representativitet och eventuellt diagnos.

8.2.1 Cytologi

Hantering av cytologiskt material måste till viss del styras av lokala rutiner som är upparbetade av provtagare och patolog/cytolog då analyser (såsom immunhistokemisk färgning) ibland behöver optimeras efter typ av fixering/preparering och då tekniska möjligheter och vana att arbeta med olika prepareringar kan skilja mellan olika patologavdelningar.

I grunden används direktutstryk och vätskebaserad cytologi vid cytologisk provtagning. Direktutstryk av cytologiskt material på glas lufttorkas före fixering eller spritfixeras direkt, och glasen ska märkas med vald metod (metoden styr möjliga val av konventionella färgningar). Vid vätskebaserad cytologi tillsätts cellmaterialet i någon metanol-/etanolinnehållande lösning (CytoLyt, PreservCyt, CytoRich m.fl.). Hanks lösning är en annan vätska som fungerar väl för flödescytometri, vilket rekommenderas vid lymfomfrågeställning. Cytologimaterialet kan också tillsättas i koksalt (PBS fungerar också för flödescytometri), normosmolär BSA eller formalin. Materialets hållbarhet i koksalt är begränsad, och provet bör då så snart som möjligt skickas till en patologavdelning för vidare omhändertagande.

Normalt är två bra utstryksglas lämpligt och därefter övrigt material till vätskebaserad cytologi/koksalt/formalin. Vid provtagning är det ofta relativt enkelt med upprepad borstning eller upprepad aspiration vid finnålspunktion (EBUS m.m.), och man bör eftersträva rikligt material till vätskebaserad cytologi/koksalt/formalin (idealt minst 4–5 borstningar/aspirationer).

Remissversio

Vid mer begränsade provtagningsmöjligheter bör vätskebaserad cytologi/koksalt/formalin oftast prioriteras eftersom de diagnostiska valmöjligheterna är större från dessa prepareringar.

8.2.2 Biopsi

Biopsier bör skickas i ofärgad pH-neutral buffrad 4 %-ig formaldehydlösning (motsvarar 10 %-ig formalin). För starkt eller för svagt formalin kan påverka resultatet av vissa analyser, vilket färgat formalin, som ibland används för att små preparat ska synas bättre på patologavdelningen, möjligen också kan göra. Vid bronkoskopi bör idealt minst 5 biopsier tas, och vid perkutan provtagning med mellannål idealt minst 3–4 biopsier.

8.2.3 Resektat

Resektat bör skickas färskt till patologavdelningen för möjlighet till tillvaratagande av färskt material för biobankning/forskning. Biobankning uppmuntras om det kan ske utan påverkan av den diagnostiska säkerheten. Tillvaratagande av färskt material för biobankning/forskning bör därför ske på patologavdelningen och ska inte utföras på resektat med mycket små tumörer eller på biopsi/cytologi om det medför att det diagnostiska materialet försämras.

Om resektat skickas i formalin ska den inremitterande tillse att preparatet är välfyllt och formalinmängden tillräcklig för god fixering. Fixering sker bäst i ofärgad pH-neutral buffrad 4 %-ig formaldehydlösning (motsvarar 10 %-ig formalin), helst i minst 10–20 gånger preparatets volym. Man kan med fördel använda slang, spruta eller annan konstruktion för formalinfyllnad direkt i bronksystemet. Vid större tumörer kan man dessutom eventuellt spruta med kanyl direkt i tumörvävnaden och i peritumoral vävnad för att ytterligare förbättra fixeringen. Överfyllnad av preparat med formalin kan leda till artefaktskapande emfysembild och till att alveolarmakrofager sköljs bort, varför formalinfyllnad bör ske till en naturlig anatomisk form erhålls. Genomskärning av tumör för bättre fixering rekommenderas inte vid formalinfyllnad på en kirurgisk avdelning.

Remissversio

8.3 Anamnestisk remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer
- Remitterande enhet och läkare
- Känd smittfara (HIV, HBV, HCV, misstänkt tuberkulos)
- Om fryssnitt/snabbsvar önskas och i så fall telefon-/sökarnummer
- Provtagningsdatum och klockslag
- Typ av fixering
- Typ av preparat (inkl. preparatförteckning om flera preparat)
- Klinisk bedömning/diagnos och relevanta tidigare PAD/cytologi, röntgen-/labbfynd, tidigare sjukdomar, statusfynd, fynd i samband med provtagningen, information om rökning etc.
- Frågeställning

Det är av stor vikt att adekvat information om bedömning/fynd och frågeställning (inkl. om klinisk/radiologisk bild talar för primär lungtumör eller metastas) framgår av remissen, då detta

kan styra valet av tilläggsanalyser och bedömning. Omfattande information bör därför framgå redan vid första remiss, oavsett om diskussion vid multidisciplinär konferens (MDK) planeras.

8.4 Klassificering av tumören

För histologisk indelning av lungtumörer ska senaste WHO-klassifikation användas. I WHO-klassifikationen från 2015 som används i dag refererar man även till en tidigare tilläggspublikation från 2011 av IASLC/ATS/ERS för terminologi m.m. vid små material (biopsi/cytologi). En sammanställning återfinns i tabell 8.1. Listan inte är komplett, för övriga diagnoser och koder hänvisas till WHO-klassifikationen från 2015. Notera att många av M-koderna i första hand gäller resektat. På små material, där diagnostiken är mer osäker, används normalt M81403 för adenokarcinom och NSCC sannolikt adenokarcinom, M80703 för skivepitelcancer och NSCC sannolikt skivepitelcancer samt M80123 för NSCC UNS inkl. oklara fall av icke-småcellig cancer. Vid förekomst av sarkomatoida drag anges detta, men fallet klassas efter förekomst av positiv markör för eller morfologisk förekomst av adenokarcinom- eller skivepitelcelldifferentiering enligt ovan (dvs. NSCC sannolikt adenokarcinom/sannolikt skivepitelcancer/ospecificerad om ej tydlig morfologi).

Tabell 8.1 Nomenklatur för invasiva epiteliala lungtumörer inkl. skillnader i terminologi för resektat resp. små material.

RESEKTAT	M-kod SNOMED	BIOPSI/CYTOLOGI
Histologisk typ/subtyp		Histologisk typ/subtyp
Adenokarcinom	**M81403**	**Adenokarcinom**
Minimalt invaderande, icke-mucinöst	M82572	(Ingen motsvarighet)
Minimalt invaderande, mucinöst	M82573	(Ingen motsvarighet)
Lepidiskt	M82503	Lepidiskt växtmönster
Acinärt	M85513	Acinärt växtmönster
Papillärt	M82603	Papillärt växtmönster
Mikropapillärt	M82653	Mikropapillärt växtmönster
Solitt	M82303	Solitt växtmönster
Invasivt mucinöst (inkl. kombinerat)	M82533 (komb. M82543)	Invasivt mucinöst (”Mucinöst lepidiskt” om ej synlig invasion)
Kolloitt	M84803	Kolloitt växtmönster
Fetalt	M83333	Fetalt växtmönster
Enteriskt	M81443	Enteriskt växtmönster
(Ingen motsvarighet)	M81403	NSCC sannolikt adenokarcinom
Skivepitelcancer	**M80703**	**Skivepitelcancer**
Keratiniserande	M80713	(Används normalt inte)
Icke-keratiniserande	M80723	(Används normalt inte)
Basaloid	M80833	(Används normalt inte)
(Ingen motsvarighet)	M80703	NSCC sannolikt skivepitelcancer
Neuroendokrina tumörer		***Neuroendokrina tumörer***

Remissversio

Småcellig cancer (inkl. kombinerad)	M80413 (komb. M80453)	Småcellig cancer (inkl. kombinerad)
Storcellig neuroendokrin cancer (inkl. kombinerad)	M80133	NSCC sannolikt storcellig neuroendokrin cancer (inkl. kombinerad)
Karcinoid, atypisk	M82493	Karcinoid, sannolikt atypisk
Karcinoid, typisk	M82403	Karcinoid, sannolikt typisk
Storcellig cancer	**M80123**	**NSCC ospecificerad**
Adenoskvamös cancer	**M85603**	**NSCC möjligen adenoskvamös cancer**
Sarkomatoida tumörer		***Sarkomatoida tumörer***
Pleomorf cancer	M80223	NSCC med spolceller/jätteceller/mesenkymala strukturer etc. (se ovan)
Spolcellig cancer	M80323	NSCC med spolceller/jätteceller/mesenkymala strukturer etc. (se ovan)
Jättecellscancer	M80313	NSCC med spolceller/jätteceller/mesenkymala strukturer etc. (se ovan)
Karcinosarkom	M89803	NSCC med spolceller/jätteceller/mesenkymala strukturer etc. (se ovan)
Pulmonellt blastom	M8972/3	NSCC med spolceller/jätteceller/mesenkymala strukturer etc. (se ovan)
Cancer av spottkörteltyp		***Cancer av spottkörteltyp***
Mukoepidermoid cancer	M84303	Mukoepidermoid cancer
Adenoidcystisk cancer	M82003	Adenoidcystisk cancer
Epitelial-myoepitelial cancer	M85623	Epitelial-myoepitelial cancer
Övriga tumörer		***Övriga tumörer***
Lymfoepiteliom-lik cancer	M80823	NSCC sannolikt lymfoepiteliom-lik cancer
NUT-karcinom	M80233	NUT-karcinom

NSCC = icke-småcellig cancer

Remissversio

8.4.1 Adenokarcinom

Adenokarcinom i lunga uppvisar definitionsmässigt minst en av A) körtelbildning (inkl. kribriformt mönster), B) mucinproduktion (≥ 5 inklusioner i varje av två högförstoringsfält), C) positiv immunhistokemisk markör (TTF-1, napsin A).

För kombinerade tumörer gäller att tumören klassas som adenoskvamös om den består av ≥ 10 % av vardera adenokarcinom och skivepitelcancer. På motsvarande sätt klassas tumören som pleomorf cancer om den består av ≥10 % spolcellig eller jättecellscancer. Notera att säker diagnos avseende dessa kombinationstumörer endast kan ställas på resektat – vid biopsi/cytologi

klassas cancer med sarkomatoida drag efter immunhistokemi i: NSCLC sannolikt adenokarcinom, NSCLC sannolikt skivepitelcancer eller NSCLC ospecificerad (se även tabell 8.1 ovan). Vid kombinerad tumör med ≥ 10 % småcellig cancer eller storcellig neuroendokrin cancer klassas tumören i stället som en subtyp till dessa former, nämligen kombinerad småcellig cancer respektive kombinerad storcellig neuroendokrin cancer.

Positiv TTF-1 och napsin A talar, förutom för adenokarcinom, även för ursprung i lunga, och är därför ofta av värde även vid en tydlig morfologisk bild. Positiv TTF-1 ses även i tyreoideacancer, en del fall av neuroendokrin tumör (fr.a. höggradig inkl. av annat ursprung) och enstaka fall av adenokarcinom av annat ursprung. Positiv napsin A ses även i många fall av njurcancer och vid klarcellig cancer av annat ursprung.

Vid lågt differentierad icke-småcellig cancer med bild som är suggestiv för skivepiteldifferentiering görs immunfärgning för att fastställa om skivepitelcancer (endast CK5/p40-positiv), adenoskvamös cancer (olika populationer CK5/p40- respektive TTF-1/napsin A-positiv) eller pseudoskvamöst adenokarcinom (endast TTF-1/napsin A-positiv) föreligger.

Adenokarcinom in situ definieras som ett lokaliserat ≤ 3 cm stort adenokarcinom med ren lepidisk växt utan tecken till invasion. Oftast är adenokarcinom in situ icke-mucinöst. Vid endast lepidiskt växtmönster utan invasion i biopsi bör man dock ange att invasion inte kan uteslutas eftersom ren in situ-växt är mycket ovanligt.

Invasion definieras som annat växtmönster än lepidiskt, stroma med myofibroblaster med invasion, vaskulär eller pleural invasion samt spridning via luftrum (STAS). Minimalt invaderande adenokarcinom (MIA) definieras som ett ≤ 3 cm stort adenokarcinom med lepidiskt växtmönster med totalt ≤ 5 mm invasion samt ingen invasion i kärl/pleura, nekros eller spridning via luftrum (STAS).

För övriga invasiva adenokarcinom motsvarar subtypen det dominerande växtmönstret vid resektat (undantag ≥ 10 % mucinös komponent som klassas som kombinerat invasivt mucinöst adenokarcinom, med mucinös definierat som bägarcells- eller cylindercellsmorfologi med rikligt intracytoplasmatiskt mucin). Notera att även invasiva mucinösa adenokarcinom kan uppvisa de olika växtmönstren lepidiskt, acinärt, papillärt och mikropapillärt, men man brukar inte ange detta, och att lepidisk växt räknas in i invasiv storlek vid invasiva mucinösa adenokarcinom

För biopsi kan också anges vilket växtmönster man ser, men viktigast är att ange om det gäller ett icke-mucinöst eller ett mucinöst adenokarcinom.

Termen bronkioloalveolär cancer (BAC) ska inte användas längre. Fall som tidigare klassades som BAC klassas i dag som adenokarcinom in situ, minimalt invaderande adenokarcinom, lepidiskt adenokarcinom eller invasivt mucinöst adenokarcinom enligt tabell 8.2 nedan.

Tabell 8.2 Aktuell nomenklatur vid tidigare bronkioloalveolär cancer (BAC)

Karakteristika	Tidigare nomenklatur	Aktuell nomenklatur
• ≤ 3 cm • endast lepidisk växt • ingen invasion/nekros/spridning via luftrum • mucinös eller icke-mucinös	BAC, mucinös/icke-mucinös	Adenokarcinom in situ, mucinös/icke-mucinös

Remissversio

• ≤ 3 cm • dominerande lepidisk växt • invasion ≤ 0,5 cm • ingen nekros/pleura-/kärlinvasion/spridning via luftrum • mucinös eller icke-mucinös	BAC, mucinös/icke-mucinös	Minimalt invaderade adenokarcinom, mucinös/icke-mucinös
• Dominerande lepidisk växt • ej endast AIS/MIA ovan • icke-mucinös	BAC, icke-mucinös	Lepidiskt adenokarcinom
• Dominerande lepidisk växt • ej endast AIS/MIA ovan • mucinös	BAC, mucinös	Invasivt mucinöst adenokarcinom

8.4.2 Skivepitelcancer

Skivepitelcancer uppvisar definitionsmässigt minst en av A) keratinisering (inkl. pärlbildning), B) intercellulära bryggor, C) positiv immunhistokemisk markör (CK5, CK5/6, p40, p63) inte enbart fokalt (dvs ≥ 10 % infärgade tumörceller).

Se avsnittet 8.4.1 Adenokarcinom angående blandformer med skvamös och pleomorf cancer samt kombinerad småcellig och storcellig neuroendokrin cancer) samt hur man resonerar vid samtidig positiv TTF-1/napsin A och uteslutande av p40 vid skvamöst adenokarcinom etc. Notera att fångat alveolarepitel förekommer relativt ofta och är positivt för TTF-1 och napsin A (även makrofager är napsin A-positiva) men får inte misstolkas som tumör.

Då p40 och CK5 i princip är helt överlappande vid skivepitelcancer i lunga, och CK5 visat något begränsad sensitivitet i vissa studier, har p40 lyfts fram som förstahandsalternativ som skivepitelmarkör (p63 har begränsad specificitet och bör inte användas). CK5 är även positiv i mesoteliom, vissa spottkörteltumörer, tymustumörer, en del fall av urotelial cancer och vissa gyntumörer, och de fyra sistnämnda är normalt även p40-positiva.

Vid tydlig keratinisering kan man avstå från bekräftande immunfärgning, fr.a. på resektat. Man bör dock vara liberal med immunfärgning. Apoptotiska celler kan misstas för unicellulär keratinisering, medan lamellär arkitektur och palissadering även kan ses vid annan histologisk typ, och tydliga intercellulära bryggor är ofta svårt att se.

8.4.3 Storcellig cancer

Storcellig cancer uppvisar definitionsmässigt inga tecken till adenokarcinom, skivepitelcancer, småcellig cancer eller andra specifika drag. Fokal (< 10 %) positivitet för skivepitelmarkör (CK5, CK5/6, p40 eller p63) accepteras, men diffus positivitet för dessa, eller fokal eller diffus positivitet för TTF-1 eller napsin A, utesluter diagnosen storcellig cancer, liksom ≥ 5 mucininklusioner i varje av två högförstoringsfält. Ändringen i definitionen av storcellig cancer i och med WHO-klassifikationen från 2015, där immunhistokemisk färgning definierar en del fall som adenokarcinom eller skivepitelcancer, och då storcellig neuroendokrin cancer inte längre räknas in i gruppen, har gjort storcellig cancer tämligen ovanligt.

På små material används i stället termen icke-småcellig cancer (NSCC) ospecificerad för motsvarande fall där morfologin inte är tydlig och markörer för adenokarcinom och skivepitelcancer är negativa.

Remissversio

8.4.4 Småcellig cancer

Småcellig cancer uppvisar definitionsmässigt relativt små celler med sparsam cytoplasma, fingranulärt kromatin och inga eller diskreta nukleoler. Cellerna är runda, ovala eller spolformade och ligger tätt med kärnor som formar sig efter varandra (”nuclear moulding”). Rikligt med mitoser (definitionsmässigt > 10 per 2 mm^2) och nekroser ses.

Diagnosen kombinerad småcellig cancer gäller om tumören består av ≥ 10 % småcellig och ≥ 10 % annan histologisk typ (oftast storcellig neuroendokrin cancer, adenokarcinom eller skivepitelcancer). Det föreligger ett morfologiskt kontinuum mellan storcellig neuroendokrin cancer och småcellig cancer, och en tydlig morfologisk bild av varje (≥ 10 %) krävs för diagnosen kombinerad småcellig cancer.

Småcellig cancer är oftast positiv för neuroendokrina markörer, men det är inget absolut krav för diagnos. Cytokeratinfärgning ger som regel en punkt- eller skärformad cytoplasmainfärgning. Viktiga differentialdiagnoser är skivepitelcancer, lymfom och storcellig neuroendokrin cancer. Den sistnämnda går inte att skilja från småcellig cancer genom immunfärgning (se vidare nedan).

Vid tångbiopsi ses ofta de typiska krossartefakterna. Vid mellanrums- och kryobiopsi där cellstrukturen är mer bevarad, och fr.a. vid resektat där kärnorna blir får ett mer luckert utseende efter fixering, kan diagnosen vara mindre självklar.

8.4.5 Storcellig neuroendokrin cancer

Storcellig neuroendokrin cancer uppvisar definitionsmässigt neuroendokrin differentiering (organoida nästen, rosetter, trabekulär växt eller perifer palissadering) utan att fylla kriterierna för småcellig cancer och minst en positiv immunhistokemisk neuroendokrin markör (av kromogranin A, synaptofysin och CD56). Rikligt med mitoser (definitionsmässigt > 10 per 2 mm^2) och förekomst av nekros är vanligt. Se avsnitt 8.4.4 (småcellig cancer) angående blandformer.

Skillnaden mot småcellig cancer är att storcellig neuroendokrin cancer har större celler och/eller kärnor med vesikulärt eller grovt kromatin (men fint kromatin är relativt vanligt) och/eller förekomst av tydliga nukleoler. KI67-index och mitosantal uppvisar ett stort överlapp mellan diagnoserna och ger oftast ingen direkt vägledning. Man kan ha nytta av en bred cytokeratinfärgning för att visualisera cytoplasmamängden.

För att skilja storcellig neuroendokrin cancer från småcellig cancer är sannolikt kärn-/cytoplasmakvot och förekomst av nukleoler bäst, men även cellstorlek, cytoplasmamängd och kromatinteckning beaktas. I WHO-klassifikationen från 2015 anges flera olika termer vid en bild av storcellig neuroendokrin cancer på biopsi/cytologi. ”Icke-småcellig cancer sannolikt storcellig neuroendokrin cancer” rekommenderas som svensk term.

8.4.6 Karcinoid

Karcinoider utgör tillsammans med småcellig cancer och storcellig neuroendokrin cancer gruppen neuroendokrina tumörer, men är av låg (typisk karcinoid) eller medelhög grad (atypisk karcinoid). Tumörerna är monomorfa och har neuroendokrint växtmönster (se ovan) och tillhörande immunhistokemisk profil. Spolcelligt inslag är inte ovanligt, speciellt vid perifera tumörer, och kan vid tekniska artefakter försvåra den morfologiska bedömningen. Typiska karcinoider uppvisar definitionsmässigt < 2 mitoser per 2 mm^2 och inga nekroser, medan atypiska karcinoider har 2–10 mitoser per 2 mm^2 och/eller nekroser. Att använda

Remissversio

proliferationsindex i Ki67-färgning är ett sätt att dela upp låg-/medel- och höggradiga neuroendokrina tumörer i GI-trakten, men definierar inte typisk/atypisk karcinoid i lunga. Det finns ingen evidens för att Ki67 skulle ge en bättre gradering av lungkarcinoider, däremot är Ki67 oftast till stor nytta för att skilja karcinoider från höggradig neuroendokrina tumörer i de fall morfologin är oklar.

8.5 Behandlingsprediktiva molekylärpatologiska analyser

Indikationen för målriktad terapi inkluderar avancerad icke-småcellig lungcancer med aktiverande mutation i EGFR (punktmutation eller deletion i vissa domäner) eller BRAF (V600-mutation) eller genrearrangemang/translokation av ALK eller ROS1 (för ALK oftast inversion och fusion med EML4, för ROS1 ofta CD74, men flera andra partner förekommer). Indikationen för immunmodulerande terapi med PD-1- eller PD-L1-läkemedel inkluderar avancerad icke-småcellig lungcancer där det i dag rekommenderas immunhistokemiskt test som del av underlaget för behandlingsbeslut för vissa läkemedel.

Det finns vetenskapligt underlag för och klinisk erfarenhet av att påvisa molekylärgenetiska förändringar på både cytologiskt och histologiskt material, medan underlaget fortfarande är något begränsat för immunhistokemi för PD-L1 på cytologi. Inför validering av prediktiva analyser (såväl immunfärgning som FISH och sekvensering) rekommenderas för cytologi då processning av materialet kan skilja sig åt mellan avdelningar och därmed kan påverka kvaliteten.

Det finns olika metoder för att påvisa EGFR-mutation, t.ex. massiv parallellsekvensering/NGS (next generation sequencing) och PCR-baserade metoder. Immunhistokemisk färgning och FISH har tidigare testats som alternativa metoder för EGFR-analys, men är i dag inte behandlingsgrundande och rekommenderas därför inte. Genrearrangemang/translokation kan detekteras med FISH, immunhistokemisk färgning, NGS (typiskt på RNA) eller PCR-baserade analyser. För ALK är immunhistokemi i samsynt tillräckligt för detektion (med kompletterande FISH eller annan metod endast vid ej konklusivt resultat). Erfarenheter från bl.a. NordiQC:s program för extern kvalitetskontroll (Run39, 2013) har visat svårigheter med att optimalt påvisa ALK i lungadenokarcinom med klon ALK1 jämfört med klon 5A4 och D5F3, där den sistnämnda finns som CE-IVD-märkt kit och därför rekommenderas. För ROS1 kan immunhistokemi (klon SP384 eller D4D6) användas för screening men med bekräftande FISH eller NGS/PCR-baserad teknik vid positivt resultat.

Det finns olika tester för PD-L1 som använts i studier för de olika aktuella läkemedlen, med olika antikroppskloner som är testade på delvis olika plattformar och med olika cutoff-nivåer för positivt test. Minst 100 utvärderbara tumörceller rekommenderas oavsett test. Klon 28-8, 22C3 och SP263 finns som CE-IVD-märkta kit och är enligt jämförande studier så pass lika att vilken som bör kunna användas som grund för de tre läkemedlen som kopplade till testerna (nivolumab, pembrolizumab och durvalumab). Detta medger också att det går att välja antikropp som är utprovad på den plattform som finns att tillgå på den enskilda patologavdelningen. Klon SP142 (kopplat till atezolizumab) skiljer sig däremot från övriga nämnda och bör inte ersätta eller ersättas av någon annan klon.

Generellt rekommenderas testning av all icke-småcellig lungcancer. Inklusionskriterierna för testning på biopsi och cytologi bör generellt vara generösa pga. möjligheten av samplingartefakt vid heterogena tumörer och diagnostisk osäkerhet. Exempelvis rekommenderas testning vid bild av storcellig neuroendokrin cancer på biopsi/cytologi. Som regel testas annars inte

Remissversio

neuroendokrina tumörer eller cancer av spottkörteltyp vid säker diagnos. Förfrågan från kliniker och lokal rutin styr dock, och för patienter som aldrig rökt och/eller är yngre önskar kliniker oftast en molekylärpatologisk analys oavsett typ av lungcancer (även NUT om skivepitelcancer). Likaså får lokal rutin styra vad som är lämplig åtgärd om en eller flera analyser inte är möjliga att utföra. Exempelvis kan komplettering med riktade fusionsgensanalyser bedömas vara av mindre värde om multiplex testning inte fungerat och skivepitelcancer har kunnat fastställas som diagnos. För en patient som bedöms som lämplig för målriktad terapi bör oftast ett nytt prov övervägas.

Testning direkt vid diagnos (reflextestning vid patologavdelningen), och i första hand parallellt med diagnostiska tilläggsanalyser, rekommenderas starkt för att få rimliga svarstider och minimal vävnadsåtgång. Testning bör ske vid initial diagnos men även upprepas vid progress, recidiv eller metastas om patienten erhållit systemisk behandling, och då särskilt om målriktad terapi givits. Behandlingstryck medför ofta klonal evolution och selektion inom tumören med uppkomst av resistens mot den primära terapin. Fynd av resistensfaktorer (vid behov med utvidgad resistenspanel) kan göra att en ny målstyrd behandling kan väljas.

Utifrån dagens behandlingsstrategi och läkemedelsindikationer (i synnerhet då ett flertal aktuella läkemedel godkänts i första linjen) bör testningen omfatta åtminstone EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS1 och PD-L1. Värdet i att testa för KRAS (som relativt sällan är muterad i lungcancer) är att mutation i denna gen eller någon av EGFR/BRAF/ALK/ROS1 typiskt inte förekommer samtidigt och att testutfallet för KRAS kan fungera som en viss kvalitetskontroll vid icke-småcellig cancer av icke-skivepiteltyp. Positiv KRAS-status vid okänd, oklar eller negativ EGFR/BRAF/ALK/ROS1-analys talar för att målriktad terapi med dagens mediciner inte är aktuellt.

Utvecklingen är snabb inom målriktad terapi och antalet intressanta markörer ökar hela tiden. Utöver de ovan nämnda bör även MET, HER2 och RET (translokation) övervägas och kan behöva analyseras för vissa patienter (enligt internationella guidelines rekommenderas analys av dessa vid negativ EGFR/KRAS/ALK/ROS1), liksom NTRK (translokation). Utöver den behandlingsgrundande EGFR T790M-mutationen kan även mutationer i ALK-genen och amplifiering av MET kan vara intressanta vid behandlingssvikt/resistens. Härav rekommenderas multiplexa analyser såsom NGS. Den stora fördelen med denna typ av teknik är att alla intressanta punktmutationer och (med moderna paneler/metoder) även genrearrangemang och amplifikationer kan analyseras för ett och samma prov. Åtgången av prov minskas radikalt och några få snitt från ett representativ mellannålsbiopsi räcker ofta för samtliga analyser. Vidare kan svarstiderna bli rimliga då fem arbetsdagar är tillräckligt för de flesta tillgängliga teknikerna.

Remissversio

KAPITEL 9

Utredning – diagnostik och tumörutbredning

Rekommendationer

- Utredningen av lungcancer bör ske enligt riktlinjer för standardiserat vårdförlopp (SVF) och anpassas till patientens ålder och allmäntillstånd samt till den behandling som kan bli aktuell.
- Enligt SVF föreligger välgrundad misstanke (VGM) om lungcancer vid radiologisk misstanke om lungcancer, metastasfynd som ger misstanke om lungcancer, upprepad blodig hosta utan annan uppenbar orsak, obstruktion av vena cava superior eller recurrenspares.
- Enligt SVF lungcancer ska ledtiden från VGM till operation eller strålbehandling vara < 44 dagar för 80 % av patienterna. Tid från VGM till start av läkemedelsbehandling ska vara < 40 dagar, och tid från VGM till start av icke tumörspecifik behandling (best supportive care) skall vara < 30 dagar.
- Om kurativ behandling kan bli aktuell är det utredningens syfte att fastställa diagnos, tumörutbredning (stadium) och funktionsstatus.
- Om palliativ behandling kan bli aktuell är utredningens syfte att fastställa diagnos inklusive molekylärpatologisk typning, tumörutbredning (stadium) och performance status.
- PET-DT för påvisande av tumörutbredning är grundläggande undersökningar vid kurativ inriktning på utredningen.
- DT torax + övre buk bör göras för att påvisa tumörutbredning vid palliativ inriktning på utredningen.
- DT eller MRT hjärna bör göras vid lokalt avancerad sjukdom (Stadium III) och vid positiva behandlingsprediktiva mutationer och re-arrangemang även om CNS symtom ej föreligger.
- Provtagning av tumörmisstänkt förändring utförs oftast via bronkoskopi med EBUS alternativt DT-ledd punktion.
- Mediastinal provtagning bör i första hand ske med EBUS-TBNA, ev. i kombination med EUS-FNA.
- Inför ställningstagande till kirurgi rekommenderas noggrann bedömning av kardiellt och pulmonellt status inklusive bedömning av samsjuklighet.
- Lungfunktionsundersökning inklusive DLCO bör bestämmas inför beslut om kirurgi. Om FEV1- och DLCO-värden är > 80 % och ingen övrig samsjuklighet finns behöver ingen ytterligare preoperativ funktionsutredning utföras. Om FEV1 eller DLCO är < 80 % bör ytterligare funktionsutredning utföras.
- Alla patienter med nydiagnostiserad lungcancer bör diskuteras på MDK för behandlingsrekommendation.
- När patienten påbörjar en lungcancerutredning ska patienten tilldelas en kontaktsjuksköterska och en individuell vårdplan upprättas.

Remissversio

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp (SVF)

I oktober 2015 togs ett nationellt beslut om att utredning av misstänk lungcancer ska ske enligt ett standardiserat vårdförlopp (SVF)*. Se även www.cancercentrum.se.

Våren 2016 implementerades SVF lungcancer i hela landet. För att om möjligt tidigarelägga upptäckten av lungcancer ska det enligt SVF utföras röntgen (lungröntgen eller DT torax + övre buk) hos rökare eller f.d. rökare över 40 år med nytillkomna luftvägssymtom i över 6 veckor, eller bröst- och/eller skuldersmärta utan annan förklaring, eller vid blodig hosta. Vid liknande symtom hos aldrig-rökare bör en liknande utredning initieras om någon annan förklaring till symtomen ej föreligger. Remissen ska innehålla anamnes och frågeställning om det radiologiskt finns fynd som stöder en välgrundad misstanke (VGM) om lungcancer (se tabell 9.2) samt uppgifter för direktkontakt med den inremitterande (direkt telefonnummer). Röntgenundersökningen är här filterfunktion för ev. vidare utredning inom SVF. Generellt gäller frikostighet med lungröntgen vid oklara luftvägsbesvär.

Tabell 9.2 Kriterier för välgrundad misstanke (om ett eller flera föreligger)

Bilddiagnostik som ger misstanke om lungcancer
Metastasfynd som ger misstanke om lungcancer
Upprepad blodig hosta utan annan uppenbar orsak, även vid normal röntgen
Obstruktion av vena cava superior
Recurrenspares

Remissversio

Om VGM för lungcancer föreligger, ska patienten omgående remitteras till en lungmedicinsk enhet för vidare utredning. I remissen ska finnas relevant information (se tabell 9.3).

Den som remitterar ska informera patienten om att

- det finns anledning att utreda cancermisstanke enligt standardiserat vårdförlopp
- det första steget i utredningen är en expertgranskning där man fattar beslut om fortsatt utredning
- cancermisstanken eventuellt kan komma att avskrivas utan att patienten blir kallad till utredning
- patienten kan komma att kallas till utredning snabbt och därför bör vara tillgänglig på telefon, och att sjukvården ofta ringer från dolt nummer.

Patienten ska också få veta

- vem som informerar patienten vid avskriven misstanke
- vad ett standardiserat vårdförlopp innebär och vad som händer i den inledande fasen
- vilka väntetider patienten kan förvänta sig.

Den som ger informationen ska så långt som möjligt försäkra sig om att patienten har förstått innehållet i, och betydelsen av, informationen. Informationen ska ges vid ett fysiskt möte om man inte kommit överens om annat.

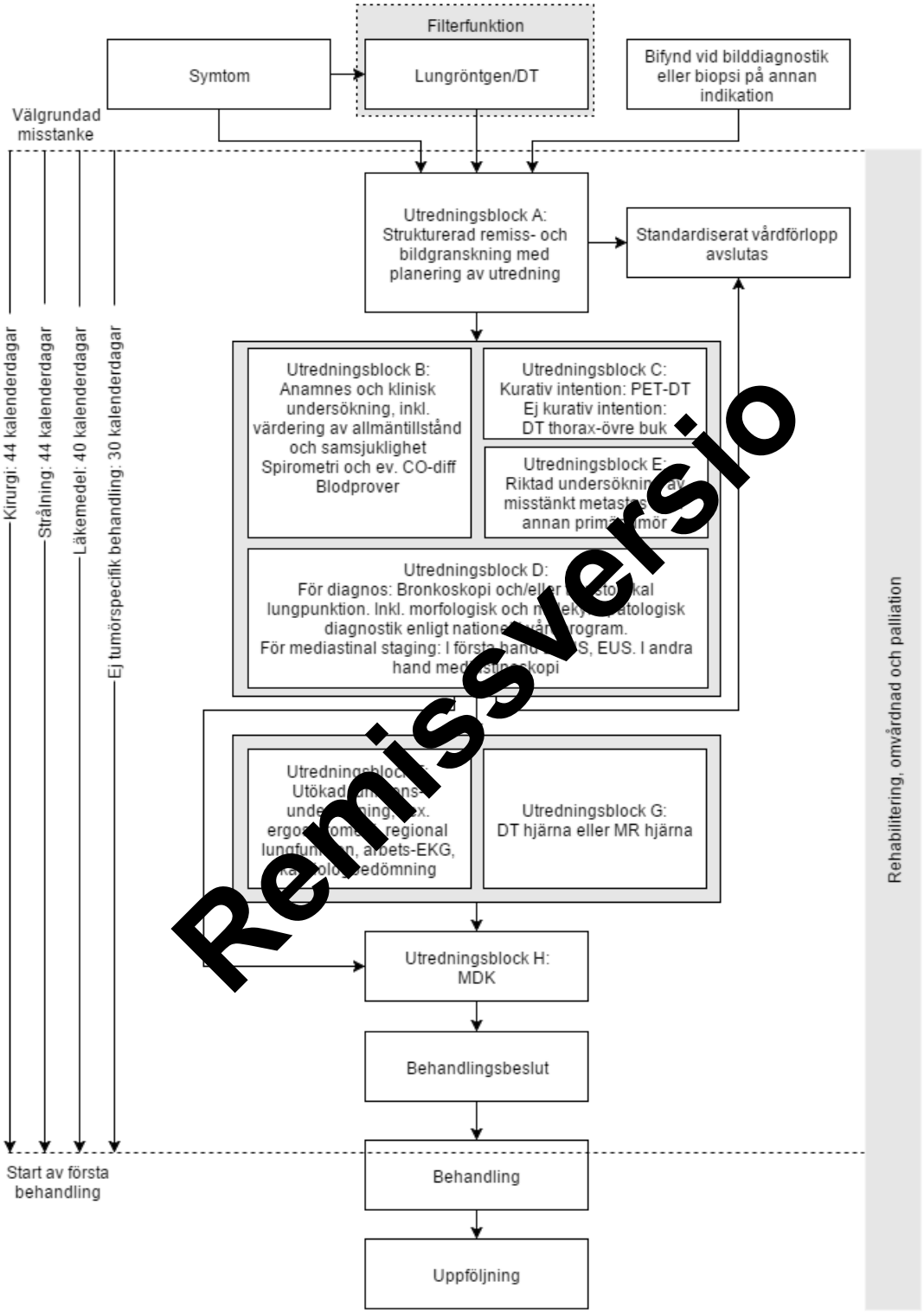
Tabell 9.3 Information i remissen till utredning av misstänkt lungcancer

Anamnes	Vad som ligger till grund för välgrundad misstanke
	Genomförd utredning när remissen skrivs
	Rökanamnes
	Social situation och ev. språkhinder eller funktionsnedsättning
	Annan sjukdom som kan påverka utredning
	Allmäntillstånd (performance status)
	Aktuella symtom
	Om patienten står på antikoagulantia eller trombocythämmare.
	Uppgift om diabetes, hur välkontrollerad denna är och om patienten står på metformin (B-Glc måste vara < 10 för att PET-DT ska kunna göras).
	Aktuell längd, vikt och kreatininhalt
	Om patienten bedöms klara en poliklinisk utredning
Tillgång till röntgenbilder	Uppgift om var tidigare röntgenundersökningar utförts
Kontaktuppgifter till patient	Adress och telefonnummer

Remissversio

Ledtid från VGM till operation eller strålbehandling skall vara < 44 dagar för 80 % av patienterna. Tid från VGM till start av läkemedelsbehandling ska vara < 40 dagar, och tid från VGM till start av icke tumörspecifik behandling (best supportive care) skall vara < 30 dagar. När patienten påbörjar en lungcancerutredning ska patienten tilldelas en kontaktsjuksköterska. Kontaktsjuksköterskan arbetar enligt en nationell arbetsbeskrivning, vilket bl.a. innebär att ansvara för att Min vårdplan upprättas och uppdateras samt för aktiva överlämningar. Kontaktsjuksköterskan kan närvara vid behandlingsbeslutet om patienten så önskar. Kontaktsjuksköterskan ska vid behov kunna förmedla kontakt med kurator eller annan rehabiliteringskompetens utifrån patientens behov, t.ex. kontakt med dietist eller stöd för rökavvänjning. När välgrundad misstanke om lungcancer föreligger ska utredningen ske enligt SVF – se figur 9.1 och tabell 9.4.

Figur 9.1 Utredningsförlopp SVF lungcancer



Remissversio

Tabell 9.4 Utredningsförlopp enligt SVF

Block A	**Block B**
Strukturerad remiss- och bildgranskning med planering av utredning	Anamnes och klinisk undersökning, inkl. värdering av allmäntillstånd och samsjuklighet Spirometri och ev. CO-diff. Blodprover
Block C	**Block D**
Kurativ intention: PET-DT Ej kurativ intention: DT torax + övre buk	För diagnos: - Bronkoskopi och/eller - Transtorakal lungpunktion Inkl. morfologisk och molekylärpatologisk diagnostik enligt nationellt vårdprogram. För mediastinal staging: - I första hand: EBUS, EUS. I andra hand: mediastinoskopi
Block E	**Block F**
Riktad undersökning, t.ex. annan bilddiagnostik eller punktion av metastas	Utökad lungfunktionsundersökning, t.ex. ergospirometri, regional lungfunktion, arbets-EKG och kardiologbedömning
Block G	**Block H**
DT hjärna eller MR hjärna	MDK

Resultat av block A	**Åtgärd**
Misstanke om lungcancer kvarstår	Block B och C samt D och/eller E utförs (C bör utföras före D/E)
Misstanke om diagnos som inte omfattas av det standardiserade vårdförloppet, eller ingen diagnos	Det standardiserade vårdförloppet avslutas och patienten remitteras eventuellt till relevant enhet för utredning. Besked om detta kan lämnas av inremitterande.
Resultat av block B, C och D/E	**Åtgärd**
Kurativ intention kvarstår men spirometri och CO-diff. ger inte tillräcklig information om behandlingsrisk	Block F utförs
Kurativt syftande radiokemoterapi kan vara aktuell	Block G utförs
Misstanke om diagnos som inte omfattas av det standardiserade vårdförloppet, eller ingen diagnos	Det standardiserade vårdförloppet avslutas och patienten remitteras till relevant enhet för utredning
Efter erforderliga undersökningar	**Åtgärd**
Tillräckligt underlag finns för behandlingsbeslut	Block H utförs

Remissversio

9.2 Anamnes

Korrekt bedömning förutsätter en noggrann anamnes med särskilt fokus på tobaksanamnes, yrkesanamnes, hereditet, komorbiditet och symtombild.

Tobaksanamnes bör innehålla uppgifter om debutålder för rökning, tobakskonsumtion och tidpunkt för eventuellt rökstopp. Sammanlagd rökexponering kan anges i paketår: genomsnittligt antal cigaretter per dag/20 x antal rökår. Alla aktiva rökare bör rekommenderas rökstopp och erbjudas kontakt med en tobakspreventiv mottagning.

Yrkesanamnes bör omfatta eventuell exponering för asbest och bostadsradon.

Förekomst av andra allvarliga sjukdomar, fr.a. kroniska hjärt- och lungsjukdomar har betydelse för behandlingsmöjligheterna och måste dokumenteras. Tidigare eller aktuell tumörsjukdom skall alltid efterfrågas.

En noggrann dokumentation av aktuella sjukdomssymtom omfattar lokala symtom såsom hosta, heshet och hemoptys, symtom som kan vara förknippade med tumörspridning såsom smärta och neurologiska besvär, samt allmänsymtom såsom viktnedgång och trötthet/orkeslöshet (se även kapitel 7 Symtom och kliniska fynd). Patientens performance status (PS) skall bestämmas, (se tabell 9.1) vid nybesök och fortlöpande under hela behandlingstiden.

Tabell 9.1 WHO-skalan för skattning av funktionsstatus

Grad	Funktionsförmåga
0	Klarar all normal aktivitet utan begränsningar
1	Klarar lättare arbete men ej fysiskt ansträngande aktiviteter; helt uppegående
2	Ambulatoriskt, klarar all egenvård men är förmögen att utföra något arbete; uppegående mer än 50 % av dagen
3	Klarar endast begränsad egenvård; bunden till säng eller stol mer än 50 % av dagen
4	Klarar ingen egenvård; helt sängbunden

Remissversio

9.3 Klinisk undersökning

Korrekt stadieindelning förutsätter en grundläggande fysikalisk undersökning innefattande auskultation och perkussion av lungor, auskultation av hjärta, blodtryck, palpation av lymfkörtelstationer supraklavikulärt, på halsen och i axiller, palpation av buk och inspektion av hudkostym. I vissa fall upptäcks tumörmanifestationer som erbjuder enkla diagnostiska åtgärder, såsom punktion eller biopsi av en ytlig lymfkörtelmetastas eller subkutan metastas. Asymmetriska andningsljud, lokaliserade ronki eller ensidig dämpning kan vara tumörrelaterade fynd.

Smärtor i skuldra eller arm kan ibland vara tecken på en apikalt växande s.k. Pancoasttumör, med överväxt på revben, plexus brachialis och ev. sympatiska gränssträngen och ganglion stellatum. Heshet kan vara tecken på recurrenspares (se även kapitel 7 Symtom och kliniska fynd).

9.4 Blodprover

Vid nybesöket bör rutinprover såsom blodstatus, CRP, blödningsprover, leverenzymer, elektrolyter och kreatinin analyseras. Vid behandling med nefrotoxiska läkemedel ska njurfunktionen följas. Glomerulär filtrationshastighet (GFR) är det bästa måttet för att bedöma njurfunktion. En skattning av GFR (estimerat GFR, eGFR) med hjälp av formler som är baserade på P-Cystatin C eller P-Kreatinin kan även användas (se även nationella regimbiblioteket*). Tumörmarkörer i serum som karcinoembryonalt antigen (CEA) och neuronspecifikt enolas (NSE) har ett begränsat värde i diagnostiken av lungcancer och är inte motiverat i klinisk rutin.

Anrikning och analys av cirkulerande tumör dna (ctDNA) i plasma (sk liquid biopsy) är en teknik som genomgått en stark utveckling senaste decenniet och kan användas som komplement för genomisk profilering vid diagnos av lungcancer. I nuläget rekommenderas den dock ej rutinmässigt i klinisk rutin.

Remissversio

9.5 Bilddiagnostik

Med standardiserat vårdförlopp har fluoro-deoxy-glukos-positron-emissions-tomografi och datortomografi (FDG PET-DT) fått en mer framträdande roll för utredning av misstänkt lungcancer. Enligt det nationella kvalitetsregistret genomförs i 60 % av patienterna utredning med PET-DT, och användandet är relativt lika i hela landet. I vissa fall kan symtom och alarmerande fynd på lungröntgen leda till att en initial utredning utförs med PET-DT där DT är utförd med diagnostisk kvalitet. I de flesta fall görs dock utredning med kontrastförstärkt DT torax inklusive övre buk ned till njurarnas nedre pol. DT bör vara utförd med tunna snitt (≤ 1 mm) för att bättre kunna värdera fynd och ge en noggrann storleksmätning. Största diametern på den misstänkta tumören ska anges, avrundat till hela mm. Ytterligare lungförändringar som är misstänkta för malignitet, t.ex. invasivt i mediastinum, skelett, pleura, perikard eller toraxvägg, noteras i svaret. Magnetisk resonanstomografi (MRT) kan vara av värde för att utvärdera överväxt och korrekt T-stadium, t.ex. utredning av tumörer apikalt i lungan med misstänkt inväxt i sympatiska nervsystemet, sulcus-tumörer. Körtlar i hilus och mediastinum värderas storleksmässigt, short axis anges i mm och utseendet bedöms. Bevarat fetthilus är ofta ett benignt tecken. Position för metastasmisstänka körtlar, avvikande storlek eller utseende anges för N-klassificering. Malignitetsmisstänkta förändringar i kontralaterala lungan, skelett, parenkymatösa organ i övre buk, skelett och ev. pleura och perikardvätska noteras i svaret och används för att kunna ange korrekt M-klassificering.

Lymfkörtelmetastaser är vanligare om tumören är solid och/eller centralt växande [46]. Hos patienter utan förstorade lymfkörtlar i mediastinum finner man lymfkörtelmetastaser i ca 20 % av fallen och förstorade lymfkörtlar kan även vara benigna. DT som enda undersökning har följaktligen för låg sensitivitet och specificitet för en säker bedömning av N-stadium. Om mediastinal metastasering är avgörande för behandlingsbeslutet bör DT därför kompletteras med PET-DT och ev. invasiv diagnostik (se avsnitt 9.7 Mediastinal stadieindelning). PET-DT har en hög sensitivitet och negativt prediktivt värde, så en negativ PET-DT innebär att sannolikheten för spridning till lymfkörtlar i mediastinum och hili är låg. Metoden kan inte säkert skilja mellan inflammation och malignitet utan speglar graden av glukosmetabolism i förändringen. Fynd med högt FDG-upptag, som är PET-positiva, ska därför verifieras cytologiskt eller histopatologiskt. Långsamväxande tumörer med låg metabol aktivitet, såsom vissa adenokarcinom och karcinoider, kan också vara PET-negativa.

Ofta upptäcks radiologiska förändringar med oklar patologisk signifikans i levern. Vidare radiologisk karakterisering av sådana förändringar kan utföras med MRT-undersökning, ultraljudsundersökning eller DT-undersökning. Undersökningsmetoderna har olika för- och nackdelar. Vilken metod som lämpar sig bäst i individuella fall beror på många olika faktorer (förändringens lokalisation, storlek, utseende på DT, patientens njurfunktion, undersökningsmetodernas tillgänglighet osv.) och kan diskuteras med en radiolog.

Vidare utredningar av förstorade binjurar sker enligt lokala rutiner. Binjureförändringar som är runda eller ovala, välavgränsade och med homogen täthet ≤ 10 Houndsfieldenheter (HU) på nativa DT-bilder talar starkt för benign genes. Om högt upptag vid PET-DT kan detta vara falskt positivt då även benigna barkadenom kan ha högt upptag. Om binjureförändringen ej har förhöjt FDG-upptag är detta ofta sant negativt pga. högt negativt prediktivt värde (NPV) för metoden. Binjuren kan även provtas via EUS för att verifiera eventuell spridning.

MRT är en känslig metod för att värdera skelettförändringar. Tillsammans med utseende på DT är det ofta möjligt att värdera sannolikheten för ev. metastas. PET-DT är också en bra metod för att detektera metastaser [47].

DT hjärna med kontrastmedel (och skelettalgoritm) ska göras i primärutredningen vid icke-småcellig lungcancer stadium III inför beslut om kurativt syftande radiokemoterapi, hos individer med avancerad lungcancer med påvisade tumördrivande mutationer, samt ska övervägas redan i primärutredningen av småcellig lungcancer (SCLC). Om DT hjärna med kontrastmedel är inkonklusiv bör MRT hjärna utföras. Vid SCLC har 10–15 % asymtomatiska hjärnmetastaser vid diagnos [48]. I övriga fall görs DT/MR hjärna vid kliniska tecken på hjärnmetastaser. MRT har högre sensitivitet för att påvisa små hjärnmetastaser och leptomeningeal karcinomatos, och bör väljas om detektion av sådana är avgörande för handläggningen. Fynd av solitära eller enstaka hjärnmetastaser på DT bör verifieras med MR, då kirurgi eller stereotaktisk strålbehandling av metastaserna kan bli aktuell om spridningen är begränsad.

MRT är också värdefullt vid kartläggning av Pancoasttumörer, och vid neurologiska symtom som indikerar misstänkt inväxt i spinalkanalen eller nervrotspåverkan. (se kapitel 7 Symtom och kliniska fynd).

Remissversio

9.6 Bronkoskopi

Flexibel bronkoskopi ingår i rutinutredning av lungcancer och bör utföras efter DT torax eller PET-DT. Undersökningen fyller tre viktiga funktioner:

- Verifiera diagnosen genom histologisk och/eller cytologisk provtagning
- Bedöma tumörens endobronkiella utbredning (inkl. larynx och trakea) vilket är en viktig del av underlaget för stadieindelningen. Fynd av stämbandspares innebär nästan alltid tumörspridning till mediastinum, och klassas som T4.
- Utföra transbronkiell provtagning från mediastinala lymfkörtlar, för N-klassifikation i stadieindelningen.

Kontraindikationer mot bronkoskopi innefattar instabil koronarischemi, grav hypoxi eller pågående anikoagulantiabehandling, t.ex. Waran, NOAK eller behandling med högdos lågmolekylärt heparin. Efter akut hjärtinfarkt bör man avvakta med bronkoskopi i minst 4 veckor, men individuell bedömning i samråd med en kardiolog rekommenderas.

Vid makroskopiskt tumörfynd tas tångbiopsier alternativt kryobiopsier. Lokal instillation av adrenalin används på vissa håll, i syfte att minska risken för blödningar. För att kompensera för små biopsier vid flexibel bronkoskopi rekommenderas att man tar multipla biopsier (minst 3–4 st.) från tumörområdet. Man bör undvika att biopsera nekrotiska tumörpartier. Vid perifer tumörlokalisation, där tumören inte kan ses direkt via bronkoskopet, kan biopsier tas med ledning av genomlysning. Radiellt ultraljud i genomlysning ökar möjligheten att få biopsier hos en patient med perifer tumör [49]. Elektromagnetisk navigation (EMN) kan också vara ett alternativ till transtorakal nålpunktion hos patienter med perifert lokaliserade tumörer. Denna metodik används i nuläget endast vid enstaka centrum i Sverige. Perifera tumörer som uppenbart inte kan nås via bronkoskopi, kan som regel utredas primärt med DT- eller ultraljudsledd transtorakal biopsi.

Borstprov innebär att man med hjälp av en liten borste, via bronkoskopet, river loss celler från tumörens yta. Om tumören är lättblödande kan besvärande blödning uppstå i samband med borstprov, men i övrigt är riskerna med denna provtagningsmetod små. Vid perifer tumörlokalisation förbättras utbytet avsevärt med genomlysningsstyrd provtagning. Aspiration av bronkialsekret, bronksköljning eller bronkoalveolärt lavage (BAL) är andra metoder för cytologisk provtagning.

9.7 Mediastinal stadieindelning

Rekommendation för mediastinal stadieindelning inför kurativ behandling

PET-DT inkl. diagnostisk DT av torax är grundläggande undersökning.

Mediastinal provtagning, i första hand **EBUS-TBNA**, ev. i kombination med **EUS-FNA**, i andra hand mediastinoskopi, rekommenderas om något av följande föreligger:

- PET-positiva lymfkörtlar i N1-, N2- eller N3-position
- PET-negativa mediastinala lymfkörtlar
  – cN1 – radiologiskt förstorade N1-körtlar
  – tumör > 3 cm i perifer lokalisation (oftast adenokarcinom med högt FDG-upptag)

Mediastinal provtagning behövs *inte* vid:

- PET-positiv tumör ≤ 3 cm, i perifera tredjedelen av lungan, och PET-negativa, icke-förstorade lymfkörtlar N0.

9.7.1 EBUS/EUS

För provtagning av mediastinala lymfkörtlar rekommenderas i första hand transbronkiell nålbiopsi (TBNA) med ledning av endobronkiellt ultraljud (EBUS). TBNA kan i vissa fall utföras utan EBUS, t.ex. vid indirekta tumörfynd utan endobronkiellt genombrott (central tumörkompression), och vid fynd av större lymfkörtlar på DT eller PET-DT, framför allt subkarinalt.

EBUS-TBNA utförs med ett speciellt bronkoskop med ultraljudsprob och nålsystem för realtidskontroll vid punktion. Undersökningen utförs vanligtvis polikliniskt på samma sätt som ordinär bronkoskopi. Enligt det nationella kvalitetsregistret genomgår drygt 20 % av patienterna

Remissversio

som diagnostiseras med lungcancer en EBUS. Tillgången till EBUS varierar över landet, där EBUS-frekvensen är högst i syd och i sydöstra regionen (ca 40 %).

Vanligtvis inleder man med vanlig bronkoskopi för att inspektera luftvägarna och applicera lokalanestetika, för att därefter i samma seans utföra EBUS-undersökningen. Preparaten vid EBUS-provtagning är cytologiska, varför upprepade punktioner rekommenderas för att få ett tillräckligt stort material för diagnostik. Provet från punktionen bör omhändertas så att cellblock kan skapas, vilket ger större diagnostiska möjligheter. Vid den cytologiska provtagningen bör, om möjligt, cytodiagnostiker närvara för att kunna bedöma provets representativitet (ROSE = rapid on site examination).

EBUS-TBNA är ett verktyg som kan användas på olika sätt. För det första kan det göras en **diagnostisk EBUS** där material tas från parabronkiella körtlar med syfte att utföra en histologisk diagnostik inklusive molekylärpatologisk testning [50].

För det andra görs EBUS vid enstaka PET-positiva körtlar, t.ex. i N2- eller N3-position, i syfte att verifiera förekomst av maligna celler inför behandlingsbeslut om t.ex. kirurgi. I detta fall använts **EBUS som en riktad staging**, dvs. riktat mot ett begränsat antal i förväg radiologiskt kartlagda lymfkörtelstationer.

För det tredje rekommenderas **EBUS för staging** i dess strikta betydelse, enligt ESMO-guidelines (se fig. 9.2) för cytologisk verifikation av lymfkörtlar i mediastinum [51]. Mediastinal staging utförs genom att först punktera lymfkörtlar i N3-position, därefter i N2-position och slutligen i N1. Enligt internationella riktlinjer innebär detta som minimum punktion av körtlar i position 4L, 7 och 4R, gärna kompletterat med 4L + R samt övriga förstorade och/eller PET-positiva körtlar (se figur 9.3). Körtlar i position 8 och 9 nås inte via EBUS utan undersökningen måste kompletteras med EUS/EUS-B.

EUS utförs via esofagus med ett gastroskop som är utrustat på samma sätt som ultraljudsbronkoskopet. EUS kan även utföras med EBUS-bronkoskopet, och kallas då **EUS-B**. Kombination EBUS + EUS erbjuder en i det närmaste komplett mediastinal stadieindelning och behovet av kirurgisk mediastinoskopi kan på så sätt ytterligare reduceras [50, 52]. Mediastinal staging rekommenderas även vid PET-negativa lymfkörtlar i mediastinum i de fall tumören är stor (> 3cm) eller om det radiologiskt föreligger förstorade lymfkörtlar, trots PET-negativitet. I dessa fall riktas EBUS mot de mediastinala N2-/N3-körtlar som radiologiskt/metabolt inte är avvikande, men går att visualisera med ultraljud (se figur 9.2). Syftet med EBUS för staging är att kontrollera om det trots negativ radiologi ändå finns spridning till mediastinala lymfkörtlar, vilket skulle kunna innebära att man bör avstå från kirurgi. Mediastinal provtagning behövs inte vid PET-positiv tumör ≤ 3 cm, i perifera tredjedelen av lungan, och PET-negativa, icke-förstorade lymfkörtlar N0.

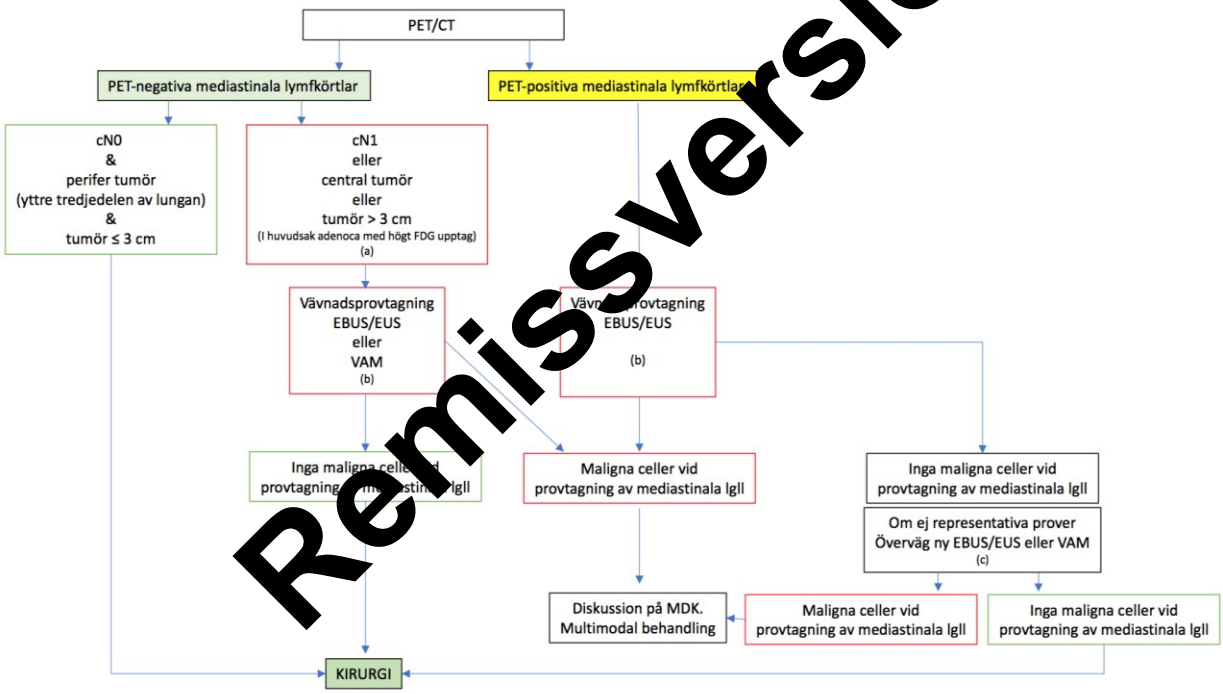
Vid perifert liggande tumör kan EBUS för staging kombineras med radiellt ultraljud i genomlysning, och på så sätt kan man diagnostisera både primär tumör och utföra staging i samma seans. Vid lyckat utfall behöver patienten då enbart genomgå ett diagnostiskt ingrepp. Komplikationer till provtagning vid bronkoskopi/EBUS omfattar i första hand blödningar. Fatala blödningar finns beskrivna efter biopsi av centralt belägna tumörer. Mediastinit är en ovanlig men allvarlig komplikation efter EBUS/EUS. Vid symtom såsom feber, bröstsmärta eller sjukdomskänsla hos en patient som nyligen genomgått mediastinal provtagning skall mediastinit övervägas. Vid transbronkiella biopsier av perifera tumörer förekommer förutom blödning även risk för pneumotorax. Det är viktigt att som bronkoskopist under lugna förhållanden träna ”wedging” av bronkoskopet och ballongtamponad, som metoder att behärska oväntad

Remissversio

blödningskomplikation. I enstaka fall har luftembolier inträffat som kan kräva tryckkammarbehandling.

I Nationella riktlinjer för lungcancervård har kombinationen av EBUS och EUS en stark prioritet (hög styrkegrad för rekommendationen) [1]. EBUS-TBNA är i dag förstahandsmetod för preoperativ invasiv mediastinal stadieindelning, framför mediastinoskopi. Enligt det nationella thoraxkirurgiska kvalitetsregistret (Thor) har andelen som genomgått preoperativ invasiv lymfkörteldiagnostik ökat från ca 12 % 2013 till ca 30 % 2017, vilket avspeglar ett ökat utnyttjande av EBUS, vilket är positivt. Fortfarande ses dock en stor ojämlikhet över landet vad gäller tillgång till EBUS/EUS.

Figur 9.2 Mediastinal staging hos patienter med NSCLC inför kurativt syftande behandling. Algoritm modifierad från ESMO-guidelines.



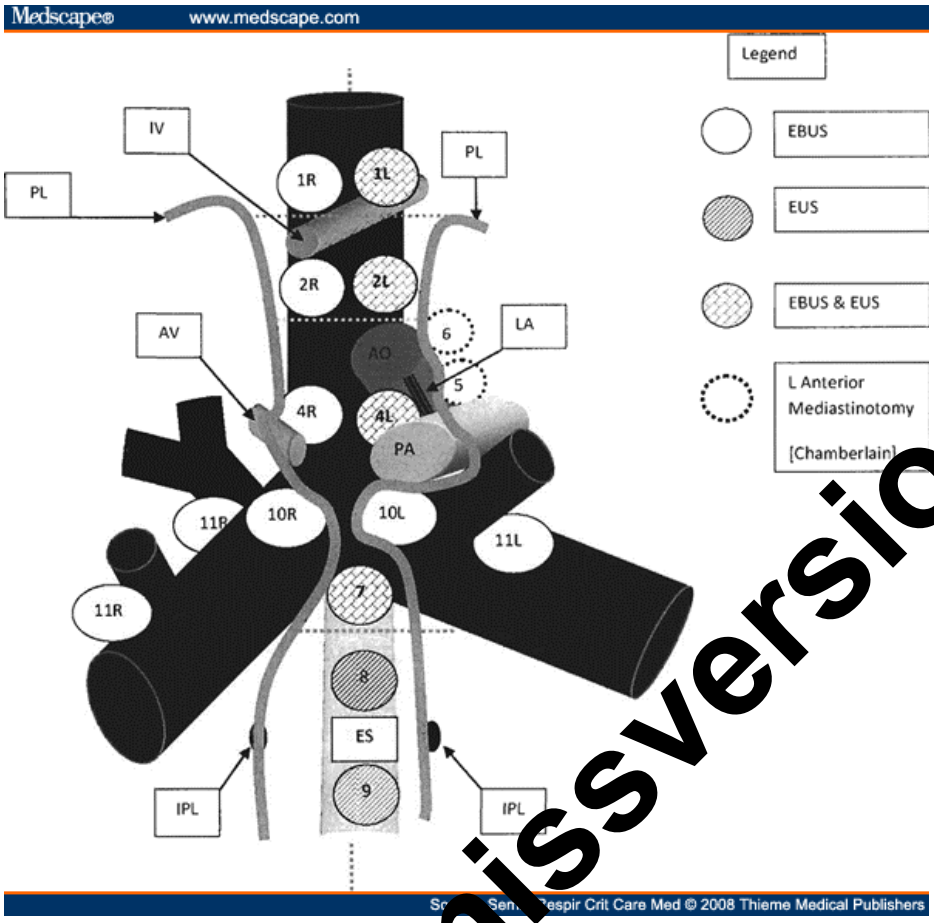
Remissversio

(a) Invasiv staging bör övervägas om tumör > 3 cm trots PET-negativa mediastinala lymfkörtlar. Dessa tumörer är oftast adenokarcinom med högt FDG-upptag.

(b) Minimalinvasiva tekniker såsom EBUS/EUS rekommenderas i första hand.

(c) Om negativa prover vid EBUS/EUS, kontrollera om de är representativa prover och överväg ny EBUS/EUS eller VAM (videoassisterad mediastinoskopi) som vid lymfkörtelsampling har ett högre negativt prediktivt värde jämfört med EBUS/EUS finnålspunktion.

Figur 9.3 Lymfkörtelstationer nåbara med EBUS, EUS och anterior mediastinoskopi.



Remissversio

9.7.2 Transtorakal lungpunktion

Transtorakal punktion med ledning (TTNA) av lungtumör kan användas för diagnostik av små och/eller perifert belägna tumörer där bronkoskopi inte har givit diagnos, eller där man redan från början bedömts ha små möjligheter att fastställa diagnosen bronkoskopiskt. Metoden tillämpas enligt rapporter till nationellt kvalitetsregister i ca 35 % av samtliga fall med lungcancer. Detta är en ökning jämfört med tidigare. Metoden tillämpas enligt det nationella kvalitetsregistret i ca 40 % av samtliga fall med lungcancer. TTNA kan utföras med stöd av datortomografi eller ultraljud, det senare är begränsat till tumörer med subpleural lokalisation och förekomst av akustiskt fönster. I vissa fall klarar man sig med tvåplansgenomlysning. Punktion kan utföras med finnål (25–22 Gauge) för cytologisk provtagning eller med skärande mellannål (20–18 Gauge) för histopatologisk undersökning. Mellannålsbiopsier är alltid att föredra ur diagnostisk synvinkel, men metoden måste väljas med avvägande av risker för komplikationer. Inför planerad operation kan i vissa fall finnålspunktion vara tillräckligt. Det diagnostiska utfallet är beroende av tumörens lokalisation och storlek. Sensitiviteten vid lungcancerutredning ligger i de flesta material på 70–95 %, och ökar med antalet prover.

Vanligaste komplikation är pneumotorax som förekommer i upp till 1/3 av alla ingrepp, vanligast vid central tumörlokalisation. Risken för pneumotorax ökar vid samtidigt emfysem. I enstaka fall krävs behandling med pleuradränage eller exsufflation. Övriga komplikationer innefattar hemoptyser, lungblödning och, i sällsynta fall, luftemboli.

9.8 Sputumcytologi

Sputumcytologi är en andrahandsmetod för morfologisk diagnostik, och används framför allt för patienter som är för sjuka för att klara sedvanlig utredning med bronkoskopi eller transtorakal biopsi. Ett kriterium för representativt sputumprov är förekomst av alveolära makrofager i provet. Vid problem med att få representativa prover kan inhalation av hyperton koksaltlösning före provtagningen och hosthjälp av fysioterapeut vara av värde. Sputumprov ger bäst utbyte vid centrala tumörer.

9.9 Övrig metastasutredning

Rekommendation

PET-DT eller DT av torax och övre delen av buken utgör grunden för stadieindelningen. Vid tveksamheter kring metastasering kan utredningen behöva förstärkas enligt nedan.

9.9.1 Pleuradiagnostik

Pleurakarcinos klassas i det gällande stadieindelningssystemet som metastatisk sjukdom (M1a), och utgör en av de vanligaste spridningslokalerna vid lungcancer. Pleura är också en vanlig metastaslokal vid andra tumörformer, och fynd av enstaka malign pleuravätska kan utgöra ett differentialdiagnostiskt problem. Den diagnostiska träffsäkerheten med cytologisk provtagning vid pleurakarcinos är endast ca 50 %. Stora mängder vätska och upprepad provtagning ökar sensitiviteten. Om pleuraengagemang är det enda fyndet som indicerar en spridd sjukdom bör torakoskopi med riktade pleurabiopsier utföras. Andra provtagnings-möjligheter inkluderar DT- eller UL-ledd transtorakal mellan- eller grovnålsbiopsi av pleura.

9.9.2 Intraabdominella metastaser

Om man med radiologiska metoder inte med tillräcklig säkerhet kan fastställa eller avfärda metastasering till buk-organ kan DT- eller UL-ledd biopsering genomföras. Provtagning via laparoskopi kan övervägas i enstaka fall. Vänster binjure kan med fördel punkteras via EUS.

9.9.3 Benmärgsundersökning

Benmärgsundersökning med cristabiopsi rekommenderades tidigare som rutinundersökning för stadieindelning vid småcellig lungcancer, men utförs i dag endast vid kliniskt misstänkt benmärgskarcinos. Samvariationen med skelettmetastasering är hög men inte 100 %.

9.9.4 Ytliga metastaser

Misstänkta perifera metastaser, t.ex. i huden eller en ytligt liggande lymfkörtel, bör punkteras eller biopseras för diagnostik. Biopsi eller exstirpation för histologisk diagnos föredras framför cytologisk provtagning om detta är möjligt och utfallet har betydelse för behandlingsbeslutet.

9.9.5 Explorativ torakotomi

Explorativ torakotomi eller VATS kan övervägas i de fall där cancermisstanken kvarstår men ej har verifierats med cytologi eller PAD, patienten ur funktionssynpunkt har normal operationsrisk

Remissversio

och tumören är möjlig att resecera. Om möjligt görs först en kilexcision med fryssnitt för peroperativ diagnos. Om lungcancerdiagnosen då verifieras görs sedvanlig lobektomi och lymfkörtelsampling eller dissektion (se kapitel 12 Kirurgisk behandling).

9.10 Preoperativ funktionsbedömning inför ställningstagande till lungcancerkirurgi

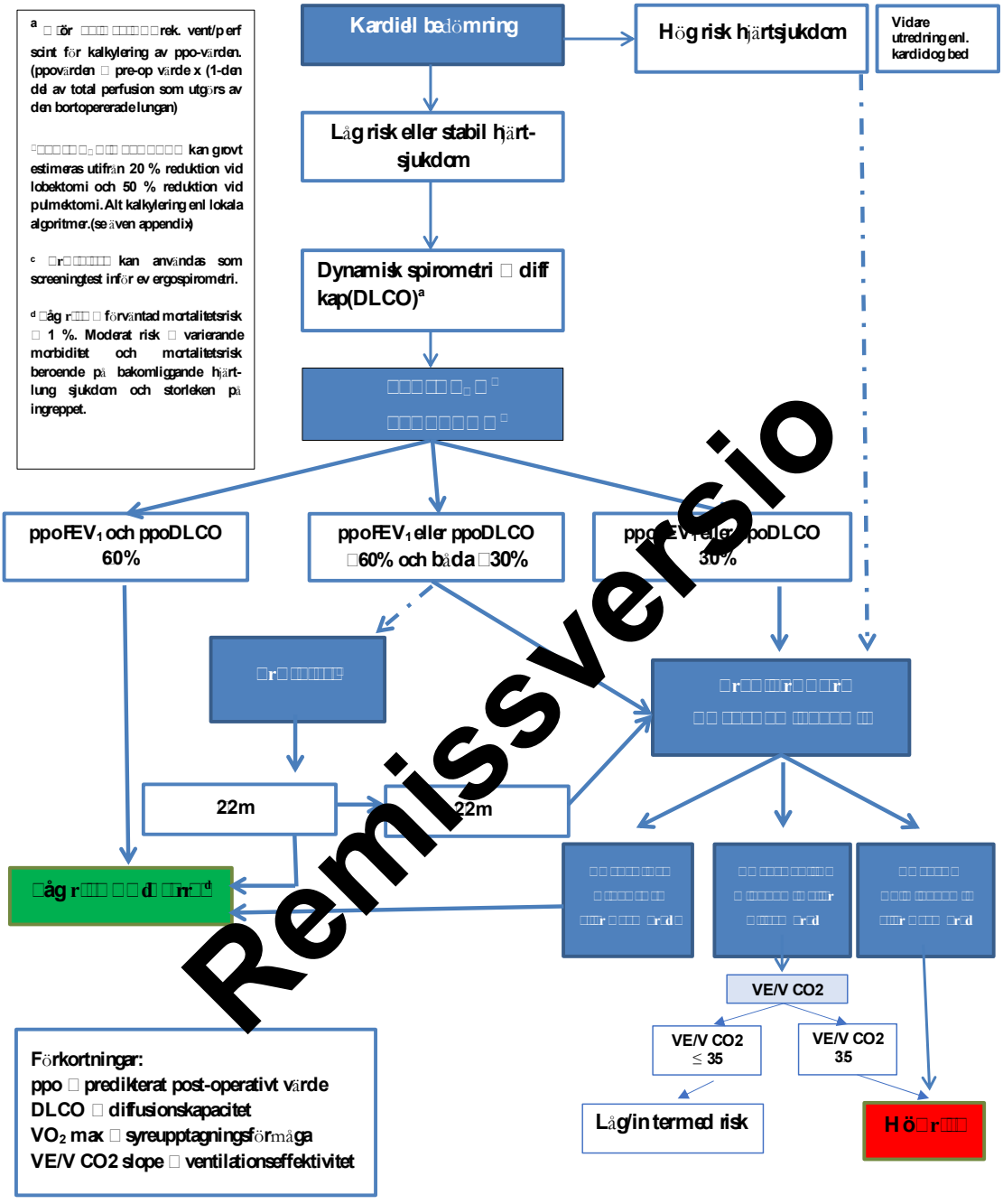
Sammanfattande rekommendationer

Preoperativ funktionsutredning inkluderande dynamisk spirometri och klinisk bedömning kan ge en grov vägledning om operationsrisken. En samlad bedömning av alla riskfaktorer bör dock ske, och vid tveksamhet om funktionell operabilitet bör utredningen kompletteras med mer avancerade metoder. Riskbedömning vad gäller postoperativ morbiditet och mortalitet kan göras med hjälp av olika modeller. Det finns dock ingen modell som är validerad i en cancerpopulation.

- Riskfaktorer, utöver nedsatt lungfunktion, bör beaktas och utgörs bland annat av rökning, övervikt (BMI > 30), grav undervikt och annan samsjuklighet.
- Vid sammanvägning av riskfaktorer måste slutligen risken med operativt ingrepp ställas i relation till alternativa behandlingsmetoder och naturförloppet vid icke behandlad sjukdom.
- Vid icke-metastaserad NSCLC är det kardiopulmonella faktorer och annan samsjuklighet som är avgörande för valet av behandling.
- Inför ställningstagande till kirurgi rekommenderas noggrann bedömning av kardiellt och pulmonellt status inklusive bedömning av samsjuklighet och rökstopp.
- Lungfunktionsundersökning inklusive DLCO bör bestämmas inför beslut om kirurgi.
  - Om FEV_1 och DLCO-värden > 80 % och ingen övrig komorbiditet finns behöver ingen ytterligare preoperativ funktionsutredning utföras.
  - Om FEV_1 eller DLCO < 80 % bör ytterligare funktionsutredning utföras, se algoritm.
- Bedömning av fysisk kapacitet med ergospirometri ger förbättrad möjlighet att urskilja patienter med ökad risk för postoperativ mortalitet och morbiditet.
- Inför planerad pneumektomi rekommenderas, förutom FEV_1 och DLCO, också ventilationsperfusionsskintigrafi för beräkning av ppo-värden och arbets-EKG/ergospirometri för kardiopulmonell riskvärdering.
- Behandling av samsjuklighet ska optimeras innan kirurgi.

Remissversio

Figur 9.4 Preoperativ funktionsutredning inför lungcancerkirurgi



Algoritm adapterad efter Brunelli A et al. Chest 2013.

9.10.1 Arbetsprov

Kardiell riskbedömning utgör en viktig del i den preoperativa bedömningen. I det tidigare nationella vårdprogrammet var arbets-EKG obligatoriskt för individer > 55 år inför ställningstagande till kirurgi. Internationella riktlinjer har dock gått ifrån detta [51] och den

nuvarande rekommendationen grundas på om patienten har anamnes på icke-stabil hjärtsjukdom eller inte tidigare känd angina. I dessa fall rekommenderas remiss för arbets-EKG alternativt ergospirometri samt vid behov kardiologbedömning. Arbetsprov behöver således inte rutinmässigt utföras hos en anamnestiskt hjärtfrisk patient inför lobektomi. Inför planerad pulmektomi kvarstår rekommendationen om arbets-EKG alternativt ergospirometri oavsett anamnes och ålder.

9.10.2 Dynamisk spirometri och CO-diffusionskapacitet (DLCO)

Samtliga patienter som övervägs för eventuell kirurgi bör göra *dynamisk spirometri* inkluderande beräkning av *CO-diffusionskapacitet* (DLCO). Patienter som är hjärtfriska eller har en stabil, välbehandlad hjärtsjukdom samt på spirometri FEV_1 och DLCO får > 80 % av förväntat värde kan vanligen accepteras för kirurgi upp till pulmektomi. Det förordnas dock att man på *samtliga patienter utför beräkning av predikterat postoperativ* FEV_1 (ppoFEV_1) respektive DLCO (ppoDLCO) [53]. Beräkning/prediktering av ppoFEV_1 och ppoDLCO kan göras olika sätt, dels genom enkel skattning (pulmektomi ~ 50 % reduktion av uppmätt preoperativ funktion, respektive lobektomi ~ 20 % reduktion), dels enligt matematisk modell alternativt med hjälp av ventilations-perfusionskintigrafi. Om ppoFEV_1 och ppoDLCO > 60 % bedöms patienten som låg risk och kan accepteras för kirurgi utan ytterligare utredning. Om ppoFEV_1 och/eller ppo-DLCO < 60 % behövs kompletterande undersökningar (13) (se även algoritmer).

9.10.3 Ergospirometri

Om ppo-FEV_1 eller ppo-DLCO < 60 % bör ergospirometri övervägas. Bedömning av aerob kapacitet ger bättre möjlighet att urskilja patienter med ökad risk för postoperativ mortalitet och morbiditet. Ett maximalt syreupptag (VO_2 max) på > 20 ml/kg/min. kvalificerar för pulmektomi och värden < 10 ml/kg/min. indikerar hög risk vid all kirurgi [53-55]. Patienter med värden på 10–20 ml/kg/min. utgör en intermediär grupp och där kan analys av CO_2-produktion i relation till minutventilation (VE/VCO_2 slope) bestämmas och ge ytterligare vägledning [53]. Ergospirometri erbjuder ytterligare stöd i riskvärderingen, och syftet med undersökningen är att kunna inkludera patienter med nedsatt diffusionskapacitet som annars exkluderats för lungkirurgi.

Remissversio

9.10.4 Trapptest

Trappstest som ett led i preoperativ bedömning används redan på flera kliniker i Sverige. Det föreligger skillnader regionalt i vilken omfattning metoden används. Trappstest kan användas som screeninginstrument inför ställningstagande till ergospirometri, framför allt i gruppen med ppo-FEV_1 eller ppo-DLCO 30–60 % [56] (se algoritmer). Tidigare studier har påvisat en hög korrelation mellan trapptest och VO_2-max mätt med ergospirometri (r = 0,7). Gränsen 22 meter i höjdled uppvisar ett positivt prediktivt värde på 86 % för att förutsäga en VO_2 peak på 15 ml/kg/min. [57]. Trapptest är en enkel och snabb metod och kräver relativt lite personal och utrustning. Det finns dock begränsningar för användbarheten. Det föreligger svårigheter att utföra testet på ett standardiserat sätt. Varaktigheten av trapptestet och i vilken hastighet promenaden/trappgången ska ske varierar i olika studier. Vidare råder oklarheter kring vilka kriterier som gäller för avbrytande av test, vilket också varierat från studie till studie. Därutöver kan patienter med olika komorbiditeter (t.ex. muskuloskeletala sjukdomar, neurologiska abnormiteter och perifer vaskulär insufficiens) i många fall inte utföra testet.

9.10.5 Pulmektomi

Pulmektomi är ett omfattande ingrepp där högersidig pulmektomi är mer riskfyllt jämfört med vänstersidig pulmektomi [58]. Dynamisk spirometri inkluderande beräkning av CO-diffusionskapacitet (DLCO) ingår för samtliga patienter som planeras för kirurgi. Historiskt har ett absolutvärde på FEV_1 används, där 2 liter ansetts vara gränsvärdet för att utföra pulmektomi. Predikterat postoperativt FEV_1 % av normalvärde är dock ett bättre värde, då detta tar hänsyn till ålder, kön och längd. Inför planerad pulmektomi rekommenderas ventilations/perfusionsskintigrafi för att beräkna postoperativ FEV_1. Anledningen är att det inte sällan finns ett visst mått av mismatch mellan ventilation och perfusion, där $ppoFEV_1$-värdet kan bli falskt lågt om enbart spirometri används som beräkningsgrund. För kardiopulmonell riskvärdering rekommenderas ergospirometri inför pulmektomi.

9.10.6 Formler för beräkning av postoperativ lungfunktion

Formel för beräkning av $ppoFEV_1$ vid lobektomi eller bilobektomi:

$ppoFEV_1$ = preoperativ FEV_1 x (1 - y / Z)

Preoperativ FEV_1 uppmäts som det bästa postbronkdilatoriska värdet. Antalet funktionella lungsegment som ska avlägsnas är y och det totala antalet funktionella segment är Z.

Det totala antalet segment för båda lungorna är 19 (10 i höger lunga [tre i övre, två i mitten, fem i nedre] och nio i vänster lunga [fem i övre och fyra i nedre]).

Formel för beräkning av $ppoFEV_1$ vid pulmektomi:

$ppoFEV_1$ = preoperativ FEV_1 x (1 - fraktion av total perfusion i planerad resekerad lunga)

Preoperativ FEV_1 tas som det bästa uppmätta värdet post bronkdilatation (post-BD).

En kvantitativ radionukleidperfusionsundersökning utförs för att mäta fraktionen av total perfusion för den resekerade lungan.

Remissversio

9.11 Stadieindelning

Stadieindelning av lungcancer har två huvudsyften: vägledning för behandlingsval och bedömning av prognos. Stadieindelningen är också en förutsättning för korrekt värdering av behandlingsresultaten, särskilt vad gäller överlevnaden.

Som underlag för stadieindelningen används en TNM-klassifikation som beskriver primärtumörens utbredning (T), eventuella körtelmetastaser (N) och förekomst av eventuell fjärrmetastasering (M). Den kliniska TNM-klassifikationen (cTNM) beskriver tumörutbredningen före en eventuell operation. Klassifikationen beskriver inte vilka undersökningar som ska ingå som underlag för en klassificering, vilket kan medföra skillnader i precision mellan olika material. I normalfallet är dock en utredning med DT av torax och övre buk samt en bronkoskopi att betrakta som basal utredning för att få en rimligt korrekt klinisk klassificering. Inför kurativt syftande behandling rekommenderas även PET-DT och i vissa fall DT eller MR av hjärna. I desolata fall där ingen behandling planeras kan stadieindelningen ibland baseras på lungröntgen och klinisk undersökning, vilket förstås är en osäker grund. Efter en eventuell operation kan ytterligare information erhållas som kan påvisa en mindre eller mer omfattande tumörutbredning än den kliniska TNM-klassificeringen. Denna anges som patologiskt TNM-status (pTNM).

Efter en klassifikation enligt TNM grupperas de olika TNM-kategorierna i sammanfattande stadier. Denna stadieindelning revideras med jämna mellanrum. Den senaste revideringen, 8:e upplagan, publicerades 2015–2016 och infördes i Sverige 2018. Förändringar i den senaste versionen inkluderar en mer fingraderad klassifikation av storleken på primärtumören upp till 5 cm, en uppgradering av T-status på tumörer över 5 cm (från T2b till T3) respektive 7 cm (från T3 till T4), uppgradering av T-status vid överväxt på diafragma (från T3 till T4), förenkling av T-klassifikation vid tumörväxt i huvudbronk (T2 oavsett avstånd till karina), förenkling av T-klassifikation vid atelektas (T2 oavsett omfattning), överväxt på mediastinala pleura borttaget som T-klasskriterium, samt en uppdelning av extratorakala fjärrmetastaser mellan M1b (oligometastas) och M1c (multipla fjärrmetastaser). N-klassifikationen har inte ändrats, men man har föreslagit en testindelning av pN-status för validering (se nedan). Positionen av pretrakeala lymfkörtlar omdefinierades redan i 7:e upplagan: De räknas till höger sida även om de ligger i medellinjen, och endast lymfkörtlar helt till vänster om trakeas laterala avgränsning räknas till vänster sida. I den sammanfattande stadieindelningen har man infört ett nytt stadium IIIC, och stadium IV är uppdelat på två nivåer (IVA och IVB).

Sedan föregående version (7:e upplagan) omfattas även småcellig lungcancer av TNM-klassifikationen. Tidigare tillämpade man ett förenklat stadieindelningssystem, där man skilde mellan begränsad sjukdom (limited disease, LD) och utbredd sjukdom (extensive disease, ED). Den grundläggande förutsättningen i detta system var att tumörutbredningen vid LD skulle inrymmas i ett tolerabelt strålfält, dvs. vara begränsad till en lunga, mediastinum och supraklavikulära lymfkörtlar (definitionen av ipsi- eller bilaterala supraklavikulära metastaser har varierat). Begränsad sjukdom (LD) motsvaras i gällande system av T1–4 N0–3 M0, med undantag av T3–4 som orsakas av multipla lungnoduli som ryms i ett tolererbart strålfält. Utbredd sjukdom (ED) är numera all fjärrmetastatisk sjukdom (M1a/b) och T3–4 som är orsakad av multipla lungmetastaser.

Den gällande TNM-klassifikationen (8:e upplagan, sammanfattas i nedanstående tabell och figur.

TNM-klassifikation (UICC/IASCLC 8:e upplagan 2016)

T – primärtumör	
TX	Primärtumör ej bedömbar eller påvisad genom fynd av maligna celler i sputum eller bronksköljvätska och inte synlig med radiologiska metoder eller vid bronkoskopi
T0	Ingen påvisbar primärtumör
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumör med största diameter 3 cm (T1a ≤ 1 cm; T1b > 1 ≤ 2 cm, T1c > 2 ≤ 3 cm), omgiven av lunga eller visceral pleura, utan belägg för växt i huvudbronk eller stambronk
T2	Tumör med största diameter > 3 ≤ 5 cm (T2a > 3 ≤ 4 cm; T2b > 4 ≤ 5 cm) eller tumör med minst en av följande egenskaper (klassificerad som T2a om ≤ 4 cm): växt i huvudbronk; inväxt i viscerala pleura; förenad med atelektas eller obstruktiv pneumonit
T3	Tumör med största diameter > 5 ≤ 7 cm eller tumör som växer direkt in i något av följande: bröstkorgsväggen (inklusive sulcus superiortumörer), n. frenicus eller parietala perkardiet eller separat metastas i samma lob

Remissversio

T4	Tumör av vilken storlek som helst som växer in i något av: karina, diafragma, mediastinum, hjärta, stora kärl, trakea, n. recurrens, esofagus eller kota eller något av följande: metastas eller metastaser i annan lob ipsilateralt; Pancoasttumör med påverkan av plexus brachialis

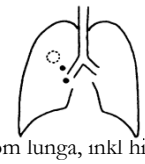
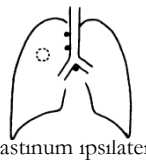
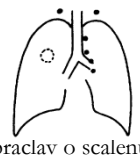
N – regionala lymfkörtlar	
NX	Regionala lymfkörtlar ej bedömbara
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
N1	Metastasering till ipsilaterala peribronkiella lymfkörtlar och/eller ipsilaterala hiluslymfkörtlar inklusive direkt inväxt
N2	Metastasering till ipsilaterala mediastinala och/eller subkarinala lymfkörtlar
N3	Metastasering till kontralaterala mediastinala lymfkörtlar, kontralaterala hiluskörtlar, ipsi- eller kontralaterala skalenuskörtlar eller supraklavikulära lymfkörtlar

M – fjärrmetastaser	
MX	Fjärrmetastasering ej bedömbar
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser. (M1a separat lungmetastas/separata lungmetastaser i en kontralateral lob, malignt pleuraexsudat uni- eller bilateralt, malign perikardvätska; M1b oligometastas utanför torax; M1c multipla metastaser utanför torax).

Remissversio

Schematisk klassificering av lungcancer (UCC/IASCL version 8)

T-KLASSIFICERING	T1	T2	T3	T4
TUMÖRSTORLEK				
tumörens diameter	T1a ≤1 cm T1b >1 ≤2 cm T1c >2 ≤3 cm	T2a >3 ≤4 cm T2b >4 ≤5 cm	>5 ≤7 cm	>7 cm
				
Multiplicitet inom lunga			Metastas/er inom samma lob	Metastas/er i annan lob ipsilateralt
ATELEKTAS				
som når hilus och omfattar		Segment, lob eller lunga		
CENTRAL VÄXT				
		Växt huvudbronk		Växt i carina, trachea, mediastinum cor, stora kärl, n. recurrens esofagus
PERIFER VÄXT				
engagemang av pleura och/eller inväxt i		visceralis	parietalis bröstkorgsvägg perikard, n. phrenicus	ryggkota diafragma

N-KLASSIFICERING	N0	N1	N2	N3
				
Fynd av regionala lymfkörtelmetastaser	inga	inom lunga, inkl hilus	Mediastinum ipsilateralt inkl carina	supraclav o scalenus mediastinum/hilus kontralateralt

M-KLASSIFICERING	M0	M1a	M1b	M1c
	inga fjärrmetastaser		Oligometastas extrathorakalt	Multipla fjärrmetastaser extrathorakalt
		Met i kontralateral lob Malign pleura/pericardvätska		

Remissversio

Sammanfattande stadieindelning baserad på TNM-klassifikation enligt UICC/IASLC 8:e upplaga

T/M	Beskrivning	N0	N1	N2	N3
T1a	≤ 1 cm	IA1e	IIB	IIIA	IIIB
T1b	> 1 ≤ 2 cm	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	> 2 ≤ 3 cm	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	> 3 ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	> 4 ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	> 5 ≤ 7 cm Överväxt, metastas samma lob	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	> 7 cm Överväxt, metastas annan lob	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	Metastas i kontralateral lunga, pleura-/perikardutgjutning	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	Singelmetastas extratorakalt	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	Multipla metastaser extratorakalt	IVB	IVB	IVB	IVB

Övriga stadier	
Ockult cancer	TXN0M0
Stadium 0	TisN0M0

Testindelning av pN-klasser för validering	
pN1a	Singelmetastas i N1-position
pN1b	Multipla metastaser i N1-position
pN2a1	Singelmetastas i N2-position utan pN1
pN2a2	Singelmetastas i N2-position med pN1
pN2b	Multipla metastaser i N2-position

Remissversio

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

MDK har varit rutin sedan tidigt 70-tal på flera sjukhus och på senare år har videokonferenser blivit rutin även mellan olika sjukhus och vårdnivåer. Det kan innebära flera positiva effekter såsom en bättre kommunikation mellan specialister, möjlighet till undervisning och mer jämlik bedömning. MDK kan även underlätta inklusion av patienter i behandlingsstudier.

I Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för lungcancervård har behandlingsbeslut i multidisciplinär terapikonferens angivits med hög prioritet och med hög styrkegrad för rekommendationen. Det finns dock ingen enhetlig anvisning om vilka discipliner som skall vara representerade vid en MDK för lungcancer.

Sammansättningen av den multidisciplinära konferensen varierar över landet och är inte vetenskapligt underbyggd. Vanligen bör dock lungmedicinare, onkolog, patolog/cytolog, radiolog och kontaktsjuksköterska delta. Vid diskussion kring kirurgi i fall bör toraxkirurg delta. Dessutom kan representanter för klinisk fysiologi/nuklearmedicin samt företrädare för palliativ medicin medverka.

Remissversio

KAPITEL 11

Behandling – inledning och sammanfattande rekommendationer

I de följande tre kapitlen om behandling lämnas rekommendationer för behandlingsprinciper, uppdelade på kirurgi, strålbehandling och läkemedelsbehandling. Nya behandlingsprinciper gås igenom särskilt noggrant med referenser till vetenskaplig dokumentation. Det har inte varit vår ambition att skriva en ”kokbok” för behandling, och där det finns likvärdiga alternativ avseende t.ex. preparatval lämnar vi detta för konkretisering på regional nivå. Vi har heller inte haft för avsikt att redovisa ett ”regimbibliotek” för cancerbehandling – för detta finns särskilda projekt – utan att fastställa just generella behandlingsprinciper vid olika typer och stadier av lungcancer.

Här summeras behandlingsrekommendationerna utgående från tumörstadium och patientens förutsättningar, snarare än från behandlingsmodalitet. Vi hoppas att detta upplägg ger förutsättningar för både snabb överblick och fördjupade kunskaper, och att behandlingskapitlen sammantaget blir ett användbart professionellt beslutsstöd samt ett underlag för konkretisering och prioritering i regionala riktlinjer och vårdprogram.

Nedan lämnas sammanfattande rekommendationer för behandling av lungcancer. Rekommendationerna avser i första hand potentitumoral behandling, medan generella principer för palliativ behandling redovisas på annat ställe i vårdprogrammet. För detaljer om respektive behandlingsförslag hänvisas till respektive kapitel.

Remissversio

11.1 Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

11.1.1 Tumörstadium I–II (lokal sjukdom)

- Behandling vid stadium I–II ges med kurativt syfte.
- Patienter med WHO performance status (PS) 0–2 bör erbjudas radikal kirurgi om operationsrisken med hänsyn till hjärt- och lungfunktion och samsjuklighet bedöms rimlig.
- Torakotomi med anatomisk lob-, bilob- eller pulmektomi är standardmetod, men minimalinvasiv kirurgi (VATS) anses i dag utgöra ett fullgott alternativ till öppen torakotomi vid små tumörer utan tecken till spridning.
- Sublobär resektion kan övervägas i enskilda fall i funktionsbevarande syfte, men är ej standardingrepp.
- Systematisk hilär och mediastinal lymfkörtelexploration (sampling eller dissektion) ska som regel utföras, oavsett vilken access som används och oavsett hur mycket lunga som tas bort.

- Patienter som genomgått komplett tumörresektion, och där patologiskt tumörstadium är IB eller högre, bör erbjudas adjuvant cytostatikabehandling.
- Adjuvant cytostatikabehandling ges med en platinumkombination, där cisplatin + vinorelbin är den bäst dokumenterade. Behandlingen ges i fyra cykler, och inleds inom 6–8 veckor efter operationen.
- Vid inkomplett resektion bör tillägg av kemoradioterapi övervägas enligt samma principer som vid stadium III.
- Patienter med PS 0–2 och intolerans för kirurgisk behandling bör erbjudas kurativt syftande radioterapi eller kemoradioterapi.
- I första hand ges hypofraktionerad stereotaktisk radioterapi där detta är tekniskt möjligt med hänsyn till tumörens storlek och läge, i andra hand ges konventionell kemoradioterapi som vid stadium III.

11.1.2 Tumörstadium III (lokoregionalt avancerad sjukdom)

- Hos flertalet patienter med NSCLC stadium III och PS [illegible]ler 2 är kurativt syftande kemoradioterapi förstahandsbehandling, om detta kan genomföras med rimlig säkerhet med hänsyn till lungfunktion och samsjuklighet
- Kemoterapi ges med en platinumkombination i [illegible] hand cisplatin + vinorelbin
- Kemoterapi ges i tre cykler, konkomitant m[illegible]dioterapi fr o m cykel 2
- Radioterapin ges mot känd tumörutbr[illegible]m med konventionell fraktionering till en slutdos om 66-68 Gy
- Hos patienter som genomgått k[illegible]oterapi utan påvisad tumörprogression, och med ettPD-L1-uttryck ≥ 1 % i tu[illegible]bör man överväga adjuvant behandling med durvalumab. Behandling [illegible]upp till 12 månader.
- I några situationer kan ki[illegible]rgisk behandling övervägas även vid NSCLS stadium III
- Patienter med stadi[illegible]IIA-T3 N1 M0 bör i första hand erbjudas kirurgisk behandling och adjuvan[illegible]ker[illegible]oterapi enligt riktlinjer vid stadium I-II
- Hos patienter [illegible]ed stadium IIIA- T1/2 N2 M0 och ” minimal N2-sjukdom ”kan kirurgisk resektion övervägas, men skall då ingå som en del av en multimodal behandlingsstrategi.
- Likaså kan enstaka patienter med stadium IIIA- T4 N0/N1 erbjudas kirurgisk behandling som en del av enmultimodalbehandlingsstrategi, förutsatt att tumörenbedöms vara radikalt resektabel och eventuell spridning till lymfkörtlar utanför lungan (N2/N3) med största sannolikhet uteslutits.
- I övriga fall med tumörstadium III är kirurgisk behandling som regel inte aktuell.
- Hos patienter med symtomgivande tumör och nedsatt tolerans för radioterapi kan palliativ torakal radioterapi övervägas (se nedan).

Remissversio

11.1.3 Tumörstadium IV (metastaserande sjukdom)

11.1.3.1 Allmänna principer

- Behandling vid metastaserande sjukdom har ett palliativt syfte. Symtomkontroll och bevarad livskvalitet skall därför alltid vägas in i behandlingsbeslut.
- Systemisk behandling med cancerläkemedel (målriktad terapi, immunterapi och cytostatika) kan bidra till symtomkontroll och förlängd överlevnad.
- I den primära utredningen av patienter med NSCLC rekommenderas molekylärpatologisk analys som inkluderar EGFR- och BRAF-mutationer och ALK- och ROS1-rearrangemang samt immunhistokemisk analys av PD-L1-uttryck i tumören.
- Palliativ radioterapi är en viktig metod för symtomkontroll.
- God smärtkontroll har högsta prioritet i alla skeden av sjukdomen.
- I livets slutskede skall alla patienter ha ordination av läkemedel mot smärta, oro/ångest, illamående och rosslighet.

11.1.3.2 Målriktad terapi

- Patienter med aktiverande mutation i EGFR bör erbjudas behandling med en EGFR-TKI. Förstahandsval är något av 2:a eller 3:e generationens EGFR-TKI (afatinib, dakomitinib eller osimertinib). Behandling ges oralt och kontinuerligt till tumörprogression eller intolerans.
- Vid tumörprogression under behandling med en EGFR-TKI bör rebiopsi av tumören övervägas för kartläggning av resistensmekanismer, inklusive förnyad molekylärpatologisk analys. Vid svårigheter att erhålla tumörvävnad kan cirkulerande DNA i plasma (ctDNA) användas för molekylärpatologisk analys.
- Vid tumörprogression under behandling med 1:a eller 2:a generationens EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib eller dakomitinib) och påvisad resistensmutation T790M i EGFR bör behandling ges med osimertinib.
- Vid tumörprogression utan påvisad T790M-mutation, eller under behandling med osimertinib, bör man överväga konventionell cytostatikabehandling med en platinumkombination.
- Patienter med ALK-rearrangemang bör erbjudas behandling med en ALK-TKI. Förstahandsval är alektinib eller brigatinib, medan krizotinib och ceritinib är alternativ.
- Vid tumörprogression under behandling med 1:a generationens ALK-TKI (krizotinib) bör man överväga behandlingsbyte till alektinib, ceritinib eller brigatinib. Vid behandlingssvikt på ceritinib, alektinib eller brigatinib bör lorlatinib övervägas.
- När behandlingsalternativ med ALK-TKI bedöms uttömda bör man överväga konventionell cytostatikabehandling med en platinumkombination.
- Hos patienter med ROS1-rearrangemang i tumören rekommenderas behandling med krizotinib.
- Hos patienter med BRAF-mutation V600E bör kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib övervägas.

Remissversio

11.1.3.3 Immunterapi och cytostatika

- Vid avsaknad av behandlingsprediktiva tumörgenetiska markörer rekommenderas kombinationsbehandling med immunterapi (pembrolizumab, atezolizumab eller ipilimumab + nivolumab) och platinumbaserad cytostatika. Rekommendationen gäller i första hand patienter med PS 0 eller 1, men kan övervägas i selekterade fall med PS 2.
- Hos patienter med NSCLC, oavsett histologisk subtyp, och PD-L1-uttryck ≥ 50 % är monoterapi med pembrolizumab ett alternativt förstahandsval.
- Patienter med PS 2, eller med ökad risk för komplikationer vid immunterapi, bör erbjudas konventionell cytostatikabehandling med en platinumkombination.
- Vid tumörprogression efter primär cytostatikabehandling rekommenderas i första hand monoterapi med en PD-1- eller PD-L1-hämmare, i andra hand med docetaxel eller pemetrexed.
- Vid tumörprogression under eller efter primär immunterapi med pembrolizumab (utan cytostatika) rekommenderas cytostatikabehandling med en platinumkombination.
- Vid tumörprogression efter kombinationsbehandling med immunterapi och cytostatika kan monoterapi med docetaxel eller pemetrexed övervägas.

11.1.3.4 Radioterapi och endobronkiell behandling

- Palliativ radioterapi mot primärtumör är indicerad vid symtomgivande tumörväxt, inkl. central luftvägsobstruktion, överväxt på bröstvägg med smärtor, överväxt på kotor och spinalkanal med smärtor eller neurologiska symtom, hemoptyser och svår hosta.
- För patienter i gott allmäntillstånd rekommenderas palliativ radioterapi med 3 Gy per fraktion till en slutdos om ca 30 Gy.
- Palliativ radioterapi är även indicerad mot symtomgivande metastaser i CNS, skelett och mjukdelar.
- För patienter med central luftvägsobstruktion av tumören kan endobronkiell stentning, tumörreduktion med laser-, diatermi- eller kryobehandling, eller endobronkiell radioterapi (brakyterapi) övervägas.

Remissversio

11.2 Småcellig lungcancer (SCLC)

11.2.1 Tumörstadium I–III (begränsad sjukdom)

- Behandling vid tumörstadium I–III ges i kurativt syfte.
- Cytostatikabehandling med cisplatin eller karboplatin + etoposid rekommenderas. Behandlingen ges i fyra cykler.
- Behandling rekommenderas vid PS 0–2, och kan övervägas även vid PS 3–4 men bör då ges i reducerad dos.
- Hos patienter i PS 0–2 rekommenderas torakal radioterapi, som ges konkomitant med cytostatikabehandlingen, och inleds i samband med behandlingscykel nr 2.
- Radioterapin ges som hyperfraktionerad accelererad behandling till en slutdos om 60 Gy.

- Profylaktisk hjärnbestrålning rekommenderas till patienter med god partiell eller komplett tumörremission efter genomförd kemoradioterapi.
- Kirurgisk resektion kan övervägas i selekterade fall med tumörstadium I.

11.2.2 Tumörstadium IV (utbredd sjukdom)

- Behandling vid tumörstadium IV ges i palliativt livsförlängande syfte.
- Cytostatikabehandling rekommenderas i första hand med platinum + irinotekan, medan platinum + etoposid är ett behandlingsalternativ. Behandlingen ges i fyra cykler.
- Behandling rekommenderas vis PS 0–2, och kan övervägas även vid PS 3–4 men bör då ges i reducerad dos.
- Hos patienter som har partiell eller komplett tumörremission efter genomförd cytostatikabehandling kan profylaktisk hjärnbestrålning övervägas alternativt uppföljning med MR hjärna med beredskap för CNS-bestrålning vid CNS-recidiv.
- Konsoliderande torakal bestrålning kan övervägas hos patienter med partiell tumörremission i torax och i övrigt god tumörkontroll efter genomförd cytostatikabehandling.

11.2.3 Behandling vid recidiv/progression

- Behandling vid tumörprogression ges alltid i ett palliativt syfte.
- Hos patienter med tumörprogression efter avslutad primär behandling och med PS 0–2 rekommenderas förnyad kemoterapi.
- Vid kemosensitiv tumör under 1:a linjens behandling (partiell eller komplett tumörremission, progression senare än 3 månader efter avslutad behandling) kan reinduktionsbehandling med samma regim övervägas. Monoterapi med topotekan är ett behandlingsalternativ.
- Vid refraktär sjukdom finns inga vetenskapligt underbyggda behandlingsrekommendationer. Behandling med topotekan kan övervägas.

Remissversio

KAPITEL 12

Kirurgisk behandling

Sammanfattning

- Kirurgisk behandling är förstahandsmetod för behandling av icke-småcellig lungcancer stadium I och II samt vid stadium IIIA – T3 N1 M0.
- Även i selekterade fall av fall av stadium IIIA – T1/2 N2 M0 och T4 N0/N1 M0 – samt vid småcellig cancer stadium I, kan indikation för kirurgi föreligga.
- Vid tumörstadium IIIB och IIIC finns ingen plats för kirurgi.
- Vid tumörstadium IV har kirurgi som regel inte någon plats i behandlingsarsenalen, men kan erbjudas i selekterade fall med solitär behandlingsbar CNS-, binjure- eller lungmetastas.
- Kirurgisk behandling av lungcancer har alltid ett kurativt syfte och tillämpas inte för palliation.
- Torakotomi med anatomisk lob-, bilob- eller pulmektomi är standardmetod., men minimalinvasiv kirurgi (VATS) anses i dag – trots avsaknad av randomiserade studier med långtidsuppföljning – utgöra ett fullgott alternativ till öppen torakotomi vid små perifera tumörer utan tecken till spridning.
- Sublobär resektion kan övervägas i enskilda fall i funktionsbevarande syfte, men är inte standardmetod.
- Systematisk hilär och mediastinal lymfkörtelexploration (sampling eller dissektion) skall som regel utföras, oavsett vilken access som används och oavsett hur mycket lunga som tas bort.

Remissversio

12.1 Indikationer

Kirurgisk behandling är förstahandsmetod för behandling av icke-småcellig lungcancer stadium I och II, samt vid stadium IIIA – T3 N1 M0, givet att operationsrisken med hänsyn till hjärt- och lungfunktion och samsjuklighet bedöms rimlig. Indikation för kirurgi kan även föreligga i selekterade fall av fall av stadium IIIA – T1/2 N2 M0 och T4 N0/N1 M0 – som del i en multimodal behandlingsstrategi samt vid småcellig cancer stadium I.

Stadium IIIA med N2-sjukdom är en heterogen grupp, där förstahandsbehandling som regel är kemoradioterapi. Vid T1/T2 och ”minimal N2-sjukdom”, dvs. preoperativt påvisad metastas i enstaka resektabel lymfkörtel i N2-position (ej subkarinal) utan periglandulär växt, kan kirurgi övervägas som förstahandsbehandling.

I övriga fall med preoperativt påvisad N2-sjukdom är kirurgins roll i tillägg till kemoradioterapi inte klarlagd och kirurgi bör endast ske inom ramen för studier. Inom vissa regioner tillämpas här kirurgi i selekterade fall, som led i multimodalitetsbehandling efter induktion med kemoradioterapi eller enbart kemoterapi. Vid strukturerad uppföljning, som kan skapa ytterligare kunskap inom området, är detta acceptabelt. Vid s.k. ”bulky disease” med avancerad mediastinal metastasering har kirurgi ingen roll i behandlingen.

Vid stadium IIIA, med lokalt avancerad tumör med överväxt på mediastinala strukturer eller kotor och där eventuell lymfkörtelspridning utanför lungan med största sannolikhet har uteslutits (T4 N0/1 M0), kan kirurgi övervägas om inväxten är begränsad och bedöms vara radikalt resektabel samt om kirurgin sker som del av en multimodal behandlingsstrategi.

Vid tumörstadium III B, med överväxt på mediastinala strukturer eller kotor och därtill även mediastinal körtelmetastasering, eller tumörer oavsett storlek och inväxt, men med kontralateral eller supraklavikulär lymfkörtelmetastasering, finns ingen plats för kirurgi. Detta gäller även vid stadium IIIC.

Vid tumörstadium IV med metastaserande sjukdom finns som regel ingen plats för kirurgi. Undantagsvis kan kirurgi erbjudas i selekterade fall med solitär CNS-, binjure- eller lungmetastas om man kan erbjuda radikal behandling av såväl primärtumör som metastas (kirurgisk resektion av båda eller en kombination av kirurgi och radioterapi).

Vid småcellig lungcancer stadium I kan kirurgi övervägas som primär behandling, förutsatt att stadieindelningen baseras på en adekvat utredning (se nedan).

12.2 Funktionsutredning

Preoperativ funktionsutredning görs för att värdera operationsrisken. Utredningen inkluderar värdering av lungfunktion (spirometri, CO-upptag, ev. regional lungfunktion och ergospirometri), arbetsförmåga (arbetsprov), hjärtfunktion (arbetsprov, ev. ekokardiografi, myokardskintigrafi och koronarangiografi) och allmäntillstånd (performance status, enl. WHO). Algoritmer för preoperativ funktionsutredning redovisas och diskuteras mer i detalj i kapitel 9 Utredning.

12.3 Preoperativ stadieindelning

Patienter som övervägs för kirurgisk behandling bör ha genomgått en utredning som med rimlig säkerhet definierar utbredningen av primärtumören och utesluter mediastinal och extratorakal metastasering. Utredningen omfattar som regel PET-DT och mediastinal provtagning med EBUS/EUS eller mediastinoskopi. Algoritmer för preoperativ stadieindelning redovisas och diskuteras mer i detalj i kapitel 9 Utredning.

12.4 Förberedelser inför kirurgi

Rökstopp bör ske minst 4 veckor före operation. Rökstopp leder till minskad slemhinneinflammation och minskar risken för postoperativa respiratoriska komplikationer och sårläkningskomplikationer [59]. Det finns även ett flertal retrospektiva icke-kontrollerade studier som visar bättre långtidsöverlevnad efter operation bland de som slutat röka vid diagnos jämfört med de som fortsätter. Evidens från randomiserades studier saknas dock [60]. Patienter bör också instrueras preoperativt av fysioterapeut angående postoperativ mobilisering och andnings- och rörelseträning. Det finns dock inga randomiserade studier i nuläget som påvisar någon positiv effekt av s.k. pre-habilitering.

Remissversio

12.5 Operationsteknik

12.5.1 Torakotomi eller VATS?

Standardingreppet för åtkomst genom bröstväggen har traditionellt varit en torakotomi, i majoriteten av fallen i form av s.k. muskelsparande anterior eller anterolateral torakotomi. Vid behov av större åtkomlighet har ibland en större posterolateral incision använts.

Minimal invasiv kirurgisk teknik, s.k. VATS-kirurgi (Video Assisted Thoracic Surgery), har utvecklats mycket snabbt under de senaste åren och rönt stor spridning och acceptans, även i Sverige. Ett flertal icke-randomiserade studier – företrädesvis på patienter med sjukdom i stadium I – som jämför tumörresektion via VATS med konventionell teknik har publicerats, och i metaanalyser har man visat på något kortare dränagebehandling, något kortare total vårdtid, mindre blödning och signifikant minskad förekomst av postoperativ pneumoni för patienter som är opererade med VATS [61-63]. Smärtan och behovet av smärtstillande medicin i det tidiga postoperativa skedet har även varit mindre för patienter som opererats med VATS, även om de flesta studier också visat på samma förekomst av kronisk smärtproblematik på längre sikt för de två olika ingreppen. Detta stämmer även med resultaten från en nyligen brittisk randomiserad studie (VIOLET) vars initiala resultat nyligen redovisades på WCLC 2019 [64].

Ingen jämförande randomiserad studie med långtidsuppföljning avseende prognos har till dags dato (januari 2021) publicerats. Ovanstående metaanalyser baserade på icke randomiserade material, har visat en metafördel på ca 5 procentenheter avseende 5-årsöverlevnad för VATS-opererade [62]. På WCLC 2019 i Barcelona presenterades preliminära resultat från den första jämförande randomiserade studien med långtidsresultat från Kina, designad som en non-inferiority-studie [65]. Någon signifikant skillnad i överlevnad mellan VATS och öppen kirurgi påvisades inte, varken beträffande cancerspecifik eller total överlevnad.

Allt sammantaget anses VATS i dag – trots avsaknad av publicerade randomiserade studier avseende prognos och långtidsöverlevnad – vara ett fullgott (non-inferior) alternativ till öppen torakotomi vid små perifera tumörer utan tecken till spridning (stadium I), med signifikant minskad smärta direkt postoperativt och kortare dränage- och vårdtid. En av farhågorna med VATS, utifrån flertalet publicerade studier, skulle kunna vara en tendens till minskat utbyte av lymfkörtlar vid denna typ av kirurgi och huruvida detta skulle kunna ha någon effekt på långtidsöverlevnaden. Därför inväntas fortfarande långtidsresultaten från bl.a. en dansk randomiserad studie inom några år, och den ovan nämnda VIOLET-studien [64, 66]. Likaså inväntas fortfarande publiceringen av den 2019 presenterade kinesiska randomiserade studien [65].

12.5.2 Omfattning av lungresektionen

Huvudparten av de kirurgiska resektioner som utförs i Sverige i dag är lobektomier/bilobektomier (ca 80 %). Andelen pulmektomier har stadigt minskat under de senaste åren och utgör i Sverige i dag endast knappa 5 procent av ingreppen. Sublobära resektioner i form av anatomiska segmentektomier eller icke-anatomiska kilresektioner har ökat och utgör dryga 15 procent av totala andelen resektioner [67].

Standardingreppet vid lungcancerresektion är lobektomi då man i sin helhet avlägsnar den lunglob i vilken tumören är lokaliserad, förutsatt att detta kan göras med acceptabla marginaler. Operationsrisken är förhållandevis låg med en 30-dagarsmortalitet kring dryga 0,5 % i Sverige i

Remissversio

dag [67]. Bilobektomi kan utföras vid högersidig tumör med överväxt på angränsande lob eller engagemang av intermediärbronken.

Pulmektomi utförs vid överväxt på samtliga lober i en lunga, eller vid central tumörväxt som engagerar huvudbronken, lungartärstammen eller det centrala venåterflödet. Pulmektomi är ett belastande ingrepp och medför en ökad risk för peri- och postoperativa komplikationer, inklusive operationsmortalitet, jämfört med lobektomier. Ändå har 30-dagarsmortaliteten minskat betydligt och ligger i dag kring 2,5 % i Sverige [67]. Vid marginell överväxt på en angränsande lob kan lobektomi tillsammans med segment- eller kilresektion en-bloc övervägas som alternativ till pulmektomi, i parenkym- och funktionsbevarande syfte och för att minska operationsrisken.

Under senare år har sublobära resektioner diskuterats som alternativ till lobektomi, även detta i funktionsbevarande syfte. Lobektomi som ”golden standard”, oavsett tumörens storlek, bygger på den s.k. LCSG-studien (Lung Cancer Study Group) från 1996, i vilken lobektomi jämfördes med sublobär resektion beträffande lokalrecidiv och cancerspecifik och total överlevnad [68]. Endast avseende frihet från lokalrecidiv kunde en signifikant skillnad till lobektomins fördel observeras (78 % kontra 63 %, p = 0,042). Det fanns en icke-signifikant skillnad avseende total överlevnad (73 % kontra 56 %, p = 0,062), men ingen skillnad i cancerspecifik överlevnad. Mot ovanstående bakgrund rekommenderas enbart sublobär resektion som alternativ till patienter med otillräcklig lungfunktion eller uttalad samsjuklighet.

Det har sedan en tid tillbaka publicerats nya studier, även randomiserade och framför allt i Japan, där segmentektomi jämförs med lobektomi vid små perifera tumörer utan spridning, hos patienter med god lungfunktion och utan samsjuklighet. Metaanalyser tycks indikera jämförbara resultat beträffande såväl överlevnad som lokalrecidivrisk, vid tumörer < 2 cm, företrädesvis av ground glass opacity (GGO) -karaktär med mindre andel solid komponent (< 25–50 %) [69]. Långtidsresultat från såväl en nordamerikansk randomiserad studie (CALGB140503) som två japanska studier inväntas för att ge ytterligare klarhet (JCOG0802/WJOG4607L och JCOG1211). Segmentresektioner tillämpas framför allt vid tumörlokalisation i lingulasegmentet och de apikala underlobssegmenten, men kan utföras på samtliga segment som enstaka resektioner, unisegmentektomier eller i form av bi- eller trisegmentektomier.

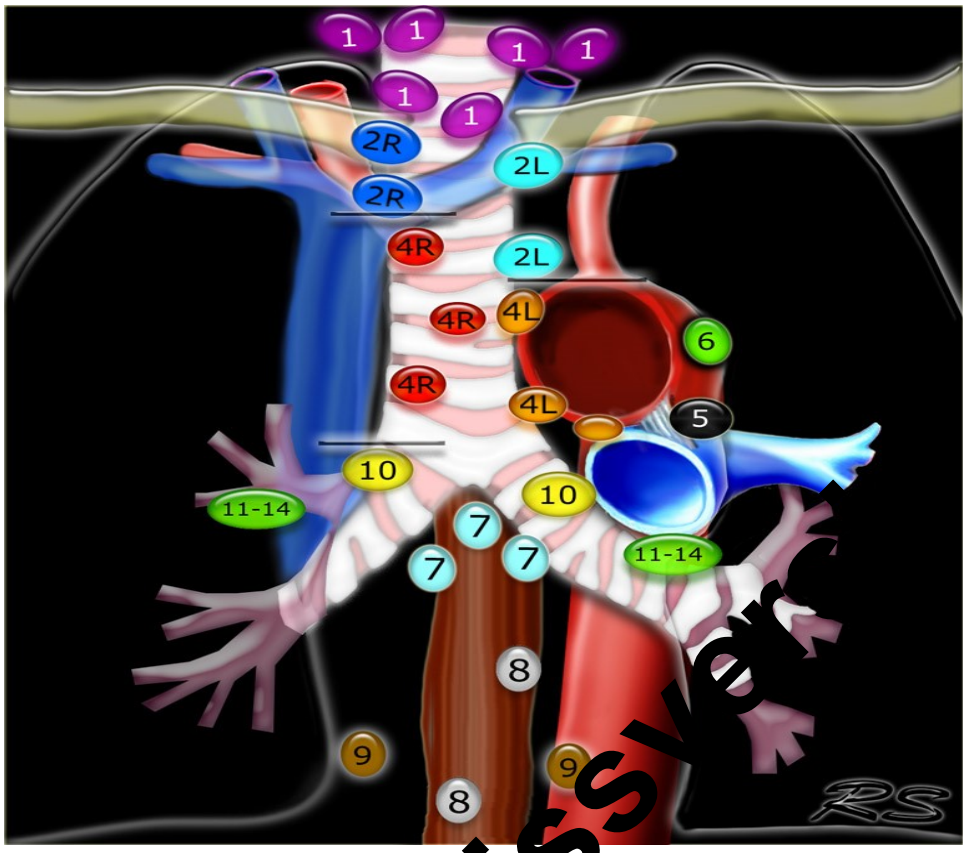
En ”sleeve-resektion” har traditionellt använts vid anatomiskt välavgränsade, centralt växande tumörer, t.ex. karcinoid, som ett alternativ till pulmektomi. Den kan också användas vid andra typer av tumörer med central inväxt i bronksystemet (bronk-sleeve) eller lungartären (PA-sleeve) för att undvika pulmektomi. Icke jämförande fallserier har visat lägre operationsrisk, bättre långtidsöverlevnad och bättre livskvalitet efter sådan parenkymbevarande kirurgi [70].

12.5.3 Perioperativ hilär och mediastinal lymfkörtelexploration

I samband med all kirurgisk resektion av lungcancer skall som regel en systematisk exploration av hilära och mediastinala lymfkörtlar göras. Denna kan utföras som en lymfkörtelsampling eller som en lymfkörteldissektion. Vid en systematisk sampling tar man ut en eller flera körtlar från specificerade ipsilaterala hilära, mediastinala och åtkomliga intrapulmonella lymfkörtelstationer. Vid en lymfkörteldissektion tar man bort all vävnad, inklusive lymfkörtlar, fett och bindväv från samtliga ipsilaterala hilära, mediastinal och åtkomliga intrapulmonella stationer som kan innehålla lymfkörtlar. För klassifikation av lymfkörtelstationer bör den av IASLC reviderade lymfkörtelkartan användas, se figur 11.1.

Remissversio

Figur 11.3 – IASLC lymph node map 2009



Remissversion

Ett huvudmotiv för både lymfkörtelsampling och -dissektion är att fastställa kirurgiskt pN-stadium för prognostisk och förmodat bättre underlag för beslut om adjuvant behandling. I European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) riktlinjer från 2006 rekommenderas systematisk lymfkörteldissektion som standardmetod för att uppnå komplett tumörresektion [71]. I flera review-artiklar, inklusive en Cochraneanalys från 2010, framkommer också en trend mot bättre överlevnad för patienter som genomgått lymfkörteldissektion, särskilt bland patienter med mer avancerade stadier [72]. Den stora nordamerikanska randomiserade ACOSOG Z0030-studien från 2011 visade däremot ingen skillnad i överlevnad [73]. Den senaste systematiska översikten som publicerades 2017 innehåller fem randomiserade studier, men med en betydande heterogenitetstudierna emellan vad beträffar upplägg, preoperativ utredning, inkluderade patienter, olika definitioner, korsande mellan olika armar etc. [74]. I denna rapporteras en signifikant överlevnadsfördel för patienter som genomgått lymfkörteldissektion (HR 0,78), men författarna själva ställer sig tveksamma till resultatet. Därtill rapporteras en ökad förekomst av perioperativ morbiditet i form av blödning, lymfläckage m.m. som är associerat med en mer komplett lymfkörteldissektion.

Mot ovanstående tvetydiga bakgrund utgör som regel en systematisk hilär och mediastinal lymfkörtelsampling ett lägsta krav för perioperativ lymfkörtelexploration vid kirurgisk behandling av lungcancer i Sverige. Denna definieras utifrån ESTS riktlinjer från 2007 som provtagning från minst 6 lymfkörtelstationer, varav 3 mediastinala och alltid inkluderande station 7 (subkarinalt). Systematisk hilär och mediastinal lymfkörteldissektion tycks ge en säkrare stadieindelning och kan

möjligtvis medföra bättre långtidsöverlevnad, i så fall företrädesvis hos patienter med mer avancerade stadier, t.ex. de med verifierad eller misstänkt lymfkörtelmetastasering (N1/N2).

12.6 Postoperativ vård

Postoperativ andningsgymnastik med djupandning och tidig mobilisering minskar risken för postoperativa komplikationer. En viktig förutsättning för att genomföra detta är adekvat postoperativ smärtstillning, där epiduralbedövning, interkostalblockad och behovsstyrd parenteral morfinadministrering har goda effekter. Efter dränagetiden (se nedan) kan man vanligtvis gå över till peroral analgetikabehandling med paracetamol och NSAID, eventuellt med tillägg av lång- och/eller kortidsverkande opioider eller opiodanalog.

Resthålan efter lungresektionen dräneras med en dränageslang, ibland två, för att möjliggöra expansion av kvarvarande lunga så länge det föreligger luftläckage och för att eliminera postoperativ blödning och sårvätska. Dränageslangarna kan vanligtvis dras efter 1–3 dagar och det är oftast luftläckaget och dränagetiden som bestämmer den totala vårdtiden på vårdtillfället. Trombosprofylax med lågmolekylärt heparin ges under vårdtiden liksom perioperativt antibiotikaprofylax.

Ofta behövs laxantia för att motverka obstipation. Postoperativt illamående behandlas med metoklopramid eller ondansetron.

Vårdtiden på toraxkliniken är i allmänhet 3–5 dagar och i snitt en dag kortare efter VATS-kirurgi. För patienter i arbetsför ålder kan sjukskrivning i 1–3 månader motiveras, beroende på arbetsuppgifter, ibland kortare efter VATS-kirurgi.

12.7 Komplikationer

Mortaliteten inom 30 dagar efter resektion för lungcancer ligger i Sverige på under 1 %, kring 0,5 % efter lobektomi och drygt 1,5 % efter pulmektomi [67]. Mortaliteten, men även den morbiditet som förekommer, är inte sällan kopplad till pneumoni och respiratorisk insufficiens.

Atelektaser med komplicerande pneumonier till följd av immobilisering eller sekretstagnation är sannolikt den vanligaste komplikationen efter lungkirurgi. Postoperativ mobilisering och andningsträning med bl.a. PEEP-pipa är viktiga förebyggande moment. Vid allvarligare sekretstagnation kan bronkoskopisk rensugning vara effektiv.

Postoperativa arytmier (vanligtvis förmaksflimmer) förekommer hos 3–30 % av alla opererade patienter. Profylaktisk digitalisering eller betablockad var tidigare en standardmetod, men i avsaknad av visad effekt rekommenderas i dag antiarrytmisk behandling då problemet uppstår.

Lobär torsion med risk för lunginfarkt och gängrän förekommer vanligast i mellanloben och om fissuren är komplett. Diagnosen ställs i dag oftast på DT, men klinisk vaksamhet är en förutsättning. Vid tveksamhet om diagnosen kan bronkoskopi vara till hjälp. Problemet kan förebyggas med profylaktisk pexi av den överrörliga loben.

Postoperativt luftläckage från alveolära sårytor är vanligt, men läker oftast inom en vecka med konservativ behandling (pleuradränage och luftvägssanering). I enstaka fall krävs reoperation.

Postoperativ blödning som kräver reoperation ses i 1–2 % av de opererade fallen. Blödningen kan komma från såväl resektionsområde och lymfkörtelstationer som interkostalartärer och

Remissversio

bröstkorgsvägg. Blodförluster > 200 ml/tim under de första timmarna efter operation brukar motivera reexploration.

Bronkopleural fistel är i dag en ovanlig men fortfarande fruktad komplikation som är förknippad med hög grad av morbiditet men även mortalitet. Komplikationen uppstår framför allt hos malnutrierade, infekterade patienter efter induktionsbehandling med kemo- och/eller radioterapi. Den är också vanligare i samband med pulmektomi och särskilt på höger sida, eftersom bronkträdets artärförsörjning inte är lika väl utvecklad där. I de flesta fall krävs en eller flera reoperationer, initialt med upprensning av resulterande empyemtillstånd och sedan för tätning av själva hålet (fisteln) i bronkstumpen. Oftast går denna inte att laga i sig utan måste täckas med viabel vävnad i form av en skaftad lambå, vanligtvis en extratorakal muskel eller oment som dragits upp från buken via diafragma.

Kylotorax förekommer i ökad utsträckning efter komplett mediastinal lymfkörtelutrymning. Den kan oftast behandlas konservativt med fasta, MCT-kost (medellånga triglycerider) och/eller somatostatininjektioner. Ibland kan reoperation behövas med tätning av läckaget (om det går att hitta) eller ligering av ductus thoracicus.

Postoperativ smärta är vanlig och kan kvarstå i upp till ett år efter ingreppet, men klingar som regel av inom ett par månader. Muskelbesvarande torakotomier ger sannolikt upphov till mindre smärta än posterolaterala. Likaså är VATS-kirurgi associerad med mindre smärta i det tidiga postoperativa skedet, även om flertalet studier inte visat minskad förekomst av kroniska s.k. posttorakotomismärtor. Dessa antas till stor del bero på interkostalmuskelneuralgi. Mot kroniska posttorakotomibesvär finns mycket sällan någon total kirurgisk bot och kontakt rekommenderas med smärtklinik eller annan smärtkunnig läkare.

Postoperativ andningssvikt kan uppkomma hos patienter med små lungfunktionsmarginaler, men bör kunna undvikas med en adekvat preoperativ funktions- och riskbedömning.

Remissversio

12.8 Adjuvant behandling

Patienter som genomgått komplett tumörresektion bör som regel erbjudas postoperativ adjuvant kemoterapi. Standardbehandlingen är cisplatin i kombination med vinorelbin. Behandlingen bör initieras inom 8 veckor efter operationen. För detaljer, se kapitlet om läkemedelsbehandling (se avsnitt 14.1.1).

Vid inkomplett resektion bör adjuvant kemoradioterapi övervägas enl. riktlinjer för behandling av lokalt avancerad lungcancer (se avsnitt 13.3.2.6).

12.9 Postoperativ uppföljning

Uppföljande kontroll efter lungcancerkirurgi sker som regel efter några veckor till en månad som ett första besök för klinisk kontroll samt för information och diskussion kring PAD-svaret efter operationen. Vanligtvis läggs ramarna för den fortsatta uppföljningen och behandlingen upp då. Det finns mycket lite evidens och ingen större konsensus kring hur patienterna sedan bör följas efter genomgången kirurgi. Ett nyligen utarbetat förlag till en mer standardiserad uppföljning ges i kapitel 18 Uppföljning och rehabilitering.

12.10 Prognos

Prognosen vid lungcancer förbättras kontinuerligt, så även prognosen efter lungcancerkirurgi. Förbättrad utredning och stadieindelning med resulterande bättre selektion av patienter har säkerligen bidragit, likaså tillgång till effektiv adjuvant kemoterapi och en säkrare, mer exakt men också mindre invasiv kirurgi samt ett bättre postoperativt omhändertagande. I dag (januari 2021) skrivs 5-årsöverlevnaden i kontinuerligt uppdaterade Kaplan Meier-kurvor till i snitt 63 % efter kirurgisk behandling av lungcancer i Sverige [67]. Den varierar beroende på tumörstadium, kring 80 % vid stadium 1A och knappa 40 % vid stadium IIIA.

Remissversio

KAPITEL 13

Strålbehandling

13.1 Inledning

Lungcancer är en av de större diagnoserna vid våra strålbehandlingsavdelningar. Enligt det nationella lungcancerregistret planerades strålbehandling för omkring 20 % av patienterna med tumörstadium I och för ca 50 % vid stadium III, och primär palliativ strålbehandling för 10 % vid stadium IV [75]. Kurativt syftande strålbehandling av icke-småcellig lungcancer är indicerad hos medicinskt inoperabla patienter med mindre tumörer samt i kombination med kemoterapi hos patienter med lokalt avancerad sjukdom. Kombinerad radiokemoterapi kan också övervägas hos patienter som genomgått inkomplett tumörresektion.

Vid småcellig cancer finns indikation för torakal bestrålning som tillägg till kemoterapi vid begränsad eller lokalt avancerad sjukdom. Profylaktisk hjärnbestrålning (PCI) rekommenderas till patienter som svarat på behandling. Palliativ strålbehandling kan ges till symtomgivande lungtumörer samt mot fjärrmetastaser.

13.2 Normalvävnadstolerans och biverkningar

Vid kurativt syftande strålbehandling är det av yttersta vikt att ta hänsyn till dosbegränsande normalvävnad. I första hand gäller detta lungvävnad men även esofagus, ryggmärg och hjärta måste beaktas.

13.2.1 Pneumonit:

Pneumonit är en inflammatorisk reaktion i lungvävnaden, i anslutning till eller inom några månader efter avslutad behandling. Pneumonitreaktionen har en något oklar patofysiologi och osäkert dos-volymberoende. Analys av dos-volymhistogram är central och volymen lunga (båda lungorna minus Gross Tumour Volume (GTV) som exponeras för 20 Gy eller mer (V_{20}) bör i normalfallet inte överstiga 35 %, och medellungdosen bör vara under 20 Gy för att kunna ge behandling med låg risk för pneumonit [76]. Doser över 20 Gy till normal lungvävnad medför risk för permanent lungfunktionsnedsättning. Dosgränserna bör dock sättas i relation till patientens totala lungfunktion. Definitiva nedre gränser för lungfunktion inför kurativt syftande radioterapi är svåra att ange. Generellt sett bör radiokemoterapi användas restriktivt till patienter med FEV_1 < 1,0 L/s eller CO-upptag < 40 %. Pneumonit debuterar oftast 3–6 veckor efter behandling, med symtom i form av hosta, feber och dyspné. Tillståndet kan ofta kompliceras med samtidig infektion.

Pneumonit behandlas med steroider, t.ex. prednisolon , dos beroende på allvarlighetsgrad, och vid behov antibiotika. Svår pneumonit som kräver syrgasbehandling och sjukhusvård drabbar ca 10 % av patienter som får kurativ radiokemoterapi [77]. Pneumonit med dödlig utgång förekommer men är ovanligt [78].

Remissversio

Tabell 13.1 Gradering av pneumonit (CTCAE v5) och behandlingsrekommendationer

Grad	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Definition	Asymtomatisk Ex. röntgenfynd Behandling ej indicerad	Milda symtom, lätt påverkan på ADL. Behandling indicerad	Symtomgivande, påtaglig påverkan på ADL. Syrgasbehandling indicerad.	Livshotande respiratorisk svikt. Akut intervention indicerad	Död
Behandlings-förslag		Prednisolon* 40-60 mg	Prednisolon* 60-80 mg Syrgas	Respirator-behandling	

* Dos kan också beräknas utifrån 0,5-1 mg/kg/dygn (grad 2) och 1-2 mg/kg/dygn (grad 3), i synnerhet vid pneumonit efter kombination med immunterapi. Långsam nedtrappning under utvärdering. Ulcusprofylax rekommenderas. Överväg pneumocystisprofylax om prednisolondos ≥ 30 mg i 4 veckor.

Lungfibros är den vanligaste senreaktionen efter radioterapi. Variationen i fibrosutveckling är stor. Lungfibros kan förväntas vid högre dosnivåer och utvecklas ibland mer än ett år efter avslutad behandling, även utan föregående pneumonit. För radioterapiorsakad lungfibros finns ingen specifik behandling.

Remissversio

13.2.2 Esophagit:

Akut esofagit uppkommer ofta under pågående behandling och kan ibland, förutom smärta, medföra dysfagi och nutritionsproblem. Ökad risk för bestående esofagit ses vid medeldoser på 34–40 Gy [79], men betydelsefullt för att minska risken är även att minimera volymen som får hög dos [80], och exempelvis eftersträva V60 under 17 % [78]. Behandlingsförslag vid akut esofagit är systemisk smärtlindring och komplettering med lidokain, antacida eller syrahämmande läkemedel. Den akuta esofagiten är övergående. Vid uttalad esofagit bör sondnäring övervägas. Sena biverkningar från esofagus såsom stenos och fistulering är sällsynta [81].

13.2.3 Cardiotoxicitet:

Stråldoser till hjärtat har framförallt betydelse för sena biverkningar. Huvudsakligen har detta beskrivits som ökad hjärtsjuklighet vid sjukdomar med god prognos såsom Mb Hodgkin och vänstersidig lokaliserad bröstcancer [82]. Dos-volymförhållandena för hjärtpåverkan vid lungcancerbehandling är mindre väl etablerade. Sannolikt kan både låga (V5) och höga doser ha betydelse för hjärtpåverkan, även inom ett par år från strålbehandling [83]. Exempel på dosgränser finns i tabell 12.1.

Tabell 13.2. Exempel på dosgränser för riskorgan vid strålbehandling med konventionell fraktionering.

Medulla	$D_{0,03\ cm3}$ < 48 Gy
PRV medulla	$D_{0,03\ cm3}$ < 50 Gy
Lungor (båda lungor minus GTV)	V_{20} < 35 % V_5 < 65 % D_{medel} < 20 Gy
Lunga kontralateralt	D_{medel} < 5 Gy
Esofagus	D_{medel} < 40 Gy

	V_{60} < 17 % $D_{0,5\ cm3}$ < 70 Gy
Hjärta	V_{25} < 10 % D_{medel} < 15 Gy V_5 < 50 %

Tabell 13.1 Dosgräns för medulla prioriteras alltid före targettäckning, medan resterande organ har olika prioritet i relation till target. Dosnivåerna gäller konventionell fraktionering.

13.3 Strålbehandling av icke-småcellig lungcancer

13.3.1 Stadium I–II

Rekommendation

- För patienter med NSCLC och tumörstadium I–II, som i är aktuella för kirurgi, ges radioterapi med kurativ intention.
- Hypofraktionerad radioterapi (SBRT) bör användas om detta är tekniskt möjligt med hänsyn taget till tumörstorlek och läge. Behandlingen fraktioneras lämpligen med 15 Gy x 3.
- Adjuvant kemoterapi kan övervägas efter SBRT för patienter med T2-tumör.

Remissversio

Standardbehandling för patienter med lokalt begränsad tumörsjukdom i stadium I eller II är kirurgi. De patienter som bedöms som medicinsk inoperabla, har förhöjd operationsrisk eller ej önskar kirurgi, blir aktuella för kurativt syftande strålbehandling.

I Sverige har dessa patienter sedan i mitten av 90-talet erbjudits stereotaktisk strålbehandling, SBRT (Stereotactic Body RadioTherapy), som ges under en kort tid med höga fraktionsdoser resulterande i en markant ökad tumörkontroll (88–90 % vid fem år) i publicerade studier [84-90]. De rapporterade biverkningarna är milda. Överlevnadsdata har varit mer svårtolkade eftersom patienterna framför allt dör i icke-cancerrelaterade sjukdomar. Nationellt finns SBRT i alla regioner om än inte på alla strålbehandlingsavdelningar. Den första publicerade studien som jämförde konventionellt fraktionerad strålbehandling och SBRT var den svenska SPACE-studien där det inte var någon skillnad vad gäller effekt men däremot mindre toxicitet och bättre livskvalitet hos dem som fick SBRT. Det var även viss obalans i grupperna vad gäller prognostiska faktorer som kan ha påverkat resultatet [91]. I CHISEL-studien rapporterade man att SBRT gav bättre lokal kontroll än konventionellt fraktionerad strålbehandling, men en andel av patienterna i jämförelsegruppen fick relativt låg stråldos 50 Gy [92]. Konventionellt fraktionerad strålbehandling bör inte längre ges till patienter med T1-T2N0M0.

Olika fraktioneringsmönster har använts internationellt, men i Sverige är 15 Gy givet i tre fraktioner till 45 Gy under en vecka mest använt. Den svenska erfarenheten baseras på användandet av inhomogen dosfördelning, där dosen per fraktion i periferin av behandlingsområdet är 15 Gy och dosen centralt kan uppgå till 22 Gy. Tre fraktioner givet varannan dag motsvarar biologiskt doser över 100 Gy givet med konventionell fraktionering.

Tumörer som lämpar sig för denna behandling bör vara lokalt begränsade och perifert belägna och inte ligga nära ett riskorgan (esofagus, hjärta eller bronker). Centralt belägna tumörer i lungan kan behandlas med en något lägre fraktionsdos, och en fas II-studie (HILUS) för centrala tumörer har genomförts i Skandinavien med doseringen 7 Gy x 8 till 56 Gy [91]. Man finner en bra lokal kontroll, men för ”ultracentrala” tumörer med växt in i eller helt nära centrala bronker sågs 12 % fatala blödningar och för den gruppen rekommenderas en mer fraktionerad behandling t.ex 2,75 Gy x 20 till 55 Gy [93].

Med anledning av de goda resultaten avseende toxicitet och lokal tumörkontroll med SBRT har ett flertal försök gjorts att jämföra SBRT med kirurgi, men studierna har ofta haft problem med långsam inklusion och är avbrutna. En poolad analys av data från två studier är publicerad, och man ser där att överlevnaden är något bättre för patienter som behandlats med SBRT medan lokal kontroll är lika [94].

Patienter med tumörer som är större än 3 cm (T2) och genomgår kirurgi erbjuds i dag adjuvant kemoterapi. Det ter sig rimligt att även inoperabla patienter med T2-tumörer som bedöms tolerera kemoterapi, erbjuds detta efter SBRT. Adjuvant immunterapi efter SBRT är ett alternativ som studeras i den pågående svenska Asteroidstudien.

Remissversio

13.3.2 Stadium III

Rekommendation

- Inför kurativ radiokemoterapi skall en komplett utredning genomföras. Den skall innehålla PET/DT, mediastinal staging om indicerad, lungfunktionsundersökning inkl. DLCO samt DT eller MR av hjärnan.
- För patienter med NSCLC och tumörstadium III rekommenderas konkomitant radiokemoterapi. Med stöd av befintlig vetenskaplig dokumentation och svensk klinisk erfarenhet rekommenderas
  - Konventionellt fraktionerad strålbehandling med 2 Gy dagligen till en slutdos om 66–68 Gy
  - Konkomitant strålbehandling med i första hand cisplatin i kombination med vinorelbin dosering som maximalt tolererad dos givet var tredje vecka. Lämpligen ges en cykel innan start av radioterapi och två cykler under pågående strålbehandling
  - Adjuvant immunterapi med durvalumab bör övervägas till patienter med ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % som inte progredierat på primär radiokemoterapi. Behandlingen ges till progress eller oacceptabel toxicitet, eller i högst 12 månader.

Ca 600 patienter per år diagnosticeras med stadium III lungcancer i Sverige. Ca 50% av patienterna erbjuds kurativ behandling där registerdata visar en 2-årsöverlevnad på ca 35 % för denna grupp(PS 0–2) [75]. Patientgruppen är heterogen och spänner från patienter med små primärtumörer (T1) och mediastinal lymfkörtelmetastasering (N2) till patienter med avancerade primärtumörer (T3–T4) där lymfkörtelengagemanget inte nödvändigtvis behöver vara avancerat. Förstahandsvalet för kurativ behandling av patienter med lokalt avancerad lungcancer är kemoradioterapi. Patienter med för utbredd sjukdom eller nedsatt allmäntillstånd/dålig lungfunktion erbjuds palliativ behandling.

13.3.2.1 Stadieutredning och dosplaneringsunderlag

För patienter där kurativ behandling bedöms möjlig är adekvat stadie- och funktionsutredning obligat. Terapibeslut ska fattas vid multidisciplinär terapikonferens. Utredning omfattar PET-DT, DT eller MR av hjärnan, och staging-EBUS där kartläggning av mediastinala körtlar bör eftersträvas.

PET-DT i behandlingsläge är att föredra som planeringsunderlag, särskilt vid utbrett mediastinalt engagemang eller tumörer med omgivande atelektas [95] eller om mer än 3–4 veckor förflutit sedan den diagnostiska PET/DT-undersökningen [96]. Primärtumörens lägesvariation i förhållande till andningscykeln är centralt vid radioterapiplanering och undersöks bäst med 4D DT.

13.3.2.2 Behandlingsvolymer

Vid strålbehandling rekommenderas i dag behandling av känd primärtumörsutbredning och lymfkörtelmetastasering enbart. Profylaktisk bestrålning av mediastinala lymfkörtlar rekommenderas ej. På befintligt dosplaneringsunderlag skall känd primärtumörsutbredning och lymfkörtelmetastasering definieras som gross tumour volume (GTV). Utifrån tumörens rörelser på 4D-DT inritas ett Internal target volume (ITV) inkluderande Clinical target volume (CTV), subklinisk sjukdom. CTV-marginalen till GTV är i allmänhet omkring 0,5-0,8 mm som anpassas till anatomiska barriärer såsom ex kotor. PET-positiva icke förstorade lymfkörtlar med benign cytologi bör definieras som GTV om inte cytologin visar på alternativ förklaring till FDG-upptaget. Till ITV (eller CTV om 4D-CT ej genomförts) läggs en extra marginal för att definiera Planning target volume (PTV). Denna är klinikberoende men ofta omkring 0,5 cm om man har tagit hänsyn till rörelse annars något större. Vidare skall total lungvolym för respektive lunga definieras samt hjärta, esofagus och medullaspinalis. För ytterligare information om definition av target volymer rekommenderas ESTRO/EORTC guidelines från 2018 [97].

13.3.2.3 Behandlingsdos

Konventionellt fraktionerad behandling till en slutdos om 60 Gy har utgjort en standard efter en randomiserad RTOG-studie där slutdoser om 40, 50 och 60 Gy jämfördes till den högre slutdosens fördel [98]. Redan noterades tidigt ett dos-responsförhållande där högre slutdos associerades med längre överlevnad. I takt med den snabba utvecklingen av 3D-dosplanering möjliggjordes senare behandling till högre slutdoser. Ett flertal studier visar att det med modern radioterapiteknik går att eskalera dosen ytterligare till 80–90 Gy med acceptabel toxicitet [99-101]. Vid samtidig administrering av cytostatika ökar normalvävnadstoxiciteten, men slutdoser på 74 Gy har beskrivits i fas II-studier [102, 103]. Denna dosnivå är undersökt randomiserat och jämförd med 60 Gy i den uppmärksammade studien RTOG 0617[83]. Gruppen som fick 74 Gy hade sämre behandlingsutfall och det ledde till att 60 Gy fortsatt utgör standard på flera håll. Resultaten är dock omdiskuterade och slutdosnivåer om 60 Gy kan vara otillräckliga, och mot bakgrund av publicerade studier kan också en slutdos om 66–68 Gy anses vara väldokumenterad och säker även om randomiserade studier som stödjer detta delvis saknas. Den svenska PLANET-studien som jämförde konventionell radiokemoterapi med individualiserad doseskalerad konkomitant radiokemoterapi fick stängas pga. toxicitet [104]. Behandling till högre slutdoser än 68 Gy skall betraktas som experimentell och bör inte ordineras utanför kontrollerade studier.

Remissversio

13.3.2.4 Fraktionering

Förutom doseskalering kan effekten av radioterapi öka genom förändrad fraktionering. Konventionell fraktionering innebär att behandling ges med 2 Gy dagligen, motsvarande en dos om 10 Gy per vecka. Genom att öka antalet behandlingsfraktioner (hyperfraktionering) eller förkorta den totala behandlingstiden (accelerering) kan effekten av given behandling ökas genom att minska induktionen av DNA-reparation och tumörcellernas repopulation. Vid icke-småcellig lungcancer visade den brittiska CHART-studien tidigt att en accelererad behandling med 1,5 Gy givet kontinuerligt tre gånger dagligen till en slutdos om 54 Gy gav bättre överlevnad än konventionell behandling med 2 Gy dagligen till slutdosen 60 Gy [105]. En metaanalys från 2012 på 10 studier, i huvudsak utförda på 1990-talet, fann en liten men signifikant fördel för accelererad eller hyperfraktionerad behandling [106], men bristen på moderna randomiserade studier där kemoterapi ingår gör att evidensen för accelererad behandling i dag får betraktas som otillräcklig.

13.3.2.5 Kombinationsbehandling med kemoterapi

Vid strålbehandling av lokalt avancerad NSCLC föreligger problem med såväl bristande lokal kontroll som fjärrecidiv, och behandlingen har därför kombinerats med sekventiell eller konkomitant cytostatika. För konkomitant radiokemoterapi har olika doseringsscheman för cytostatika använts, från daglig eller veckovis administrering till behandling var tredje vecka. Kombinationsscheman med både sekventiell och konkomitant behandling har också använts. Verkningsmekanismen för sekventiell radiokemoterapi anses huvudsakligen vara att minska frekvensen av fjärrmetastaser, medan konkomitant radiokemoterapi även anses ge en bättre lokal kontroll [107].

Värdet av radiokemoterapi vid inoperabel icke-småcellig lungcancer är fastställt i flera metaanalyser [108], där man ser 4-7% absolut överlevnadsvinst mot enbart radioterapi.

13.3.2.5.1 Sekventiell kontra konkomitant radiokemoterapi

I två senare metaanalyser jämförde[redacted] sekventiell radiokemoterapi med konkomitant radiokemoterapi [109, 110]. [redacted]noteras att risken för död efter konkomitant radiokemoterapi är signifikant minskad jämfört med sekventiell radiokemoterapi (HR 0,84 respektive HR 0,74). Överlevnadsvinsten med konkomitant radiokemoterapi motsvarade 5,7 % vid 3 år respektive 10 % vid 2 år. Den lokoregionala kontrollen var bättre och någon skillnad i fjärrecidiv kunde ej konstateras. Dessa metaanalyser ger stöd för uppfattningen att konkomitant radiokemoterapi är något bättre än sekventiell behandling. Priset verkar dock vara en ökad risk för symtomgivande esofagit [109]. Någon skillnad i lungtoxicitet kunde inte noteras.

13.3.2.5.2 Val av cytostatika

Vid kemoradioterapi av lokalt avancerad lungcancer är platinumbaserade regimer klinisk rutin. I en tidigare nämnd metaanalys av radiokemoterapi vid lokalt avancerad lungcancer [111] sågs en signifikant överlevnadsvinst med platinuminnehållande behandling (HR 0,87; KI 0,87–0,99), medan endast en trend för förbättrad överlevnad noterades vid taxanbaserad radiokemoterapi (HR 0,88; KI 0,73–1,06). Dock ingick endast en studie av 216 patienter där taxaninnehållande kemoterapi administrerats.

Mot bakgrund av detta, och erfarenheterna från metastaserad lungcancer, får platinumbaserad kemoterapi betraktas som mest väldokumenterad. Cisplatin i kombination med vinorelbin är mest använt i Sverige och är tillsammans med platinum i kombination med taxan

Remissversio

väldokumenterade regimer. Pemetrexed är mindre studerat, men har i en studie i kombination med cisplatin visat likvärdig effekt som etoposid och cisplatin fast med mindre biverkningar [112]. Vid kontraindikationer för cisplatin kan detta ersättas med karboplatin. Tillägg av immunterapi efter kemoradioterapi ökar signifikant överlevnaden [113] där den uppdaterade 3-års-överlevnaden ökar från 44 till 57% [114]. Adjuvant immunterapi med durvalumab rekommenderas till patienter med PD-L1 ≥ 1 % som inte progredierat under den primära radiokemoterapin, och bör inledas senast 6 veckor efter strålbehandlingsavslut. Ett flertal studier pågår som undersöker värdet av konkomitant radiokemo-immunterapi, men det finns inga färdiga resultat ännu. EGFR- och ALK-inhibitorer är möjliga att administrera tillsammans med strålterapi men effektdata jämfört med radiokemoterapi saknas ännu.

13.3.2.5.3 Subgruppsanalyser

Subgruppsanalyser av behandlingseffekt har inte varit helt samstämmiga. I tre metaanalyser [108, 109, 111] sågs inga skillnader i effekt för kliniskt stadium, histologi eller funktionsstatus. I den modernare metaanalysen [109] som också baserats på individuella patientdata, analyserades eventuella skillnader i behandlingseffekt beroende på kön, ålder, funktionsstatus, kliniskt stadium och histologi. Inte heller i denna analys noterades någon skillnad i effekt för någon patientgrupp. En signifikant vinst med konkomitant radiokemoterapi observerades således även för patienter äldre än 70 år. Sämre behandlingseffekt rapporteras i vissa studier för patienter med viktnedgång > 5 %, nedsatt funktionsstatus motsvarande WHO PS 2, manligt kön, ålder > 60 år och stadium IIIB jämfört med lägre stadier [115-117]. Sammantaget finns ingen stark evidens för att undanhålla specifika undergrupper av patienter från kurativ radiokemoterapi, baserat på kliniskt tumörstadium, ålder eller funktionsstatus (för gruppen med PS 0–2). Har patienten en kombination av flera negativa prognostiska faktorer såsom PS 2, viktnedgång och annan komorbiditet rekommenderas dock inte radiokemoterapi. Om konkomitant behandling i det individuella fallet bedöms för riskfyllt är sekvensiell behandling ett alternativ. Det finns också data på att man ökar överlevnaden hos patienter som inte klarar sedvanlig behandling genom att ge radiokemoterapi till lägre stråldos, 2,8 Gy x 15 till 42 Gy [118].

13.3.2.5.4 Den svenska erfarenheten

Den svenska erfarenheten av kontrollerade prövningar vid lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer utgörs av tre studier. I RAKET, en randomiserad fas II-studie, jämfördes tre olika koncept för radiokemoterapi: sekventiell radiokemoterapi med accelererad strålbehandling (1,7 Gy x 2 dagligen till 64,6 Gy) (arm a), eller två armar med induktionskemoterapi följt av konventionellt fraktionerad konkomitant radiokemoterapi till en slutdos 60 av Gy med daglig (arm b) eller veckovis (arm c) behandling med paklitaxel [119]. Medianöverlevnaden var 17,7–20,6 månader utan någon statistiskt signifikant skillnad mellan armarna. I SATELLIT, en mindre fas II-prövning, studerades induktionskemoterapi följt av radiokemoterapi med konventionellt fraktionerad strålbehandling till en slutdos av 68 Gy i kombination med cetuximab [120]. Medianöverlevnaden var 17 månader och toxiciteten mild. I RAKET-studien var tumörstadium IIIB och sämre funktionsstatus negativa prognosmarkörer, medan ålder, kön, histologi och viktnedgång ej utföll som prognostiska faktorer. I SATELLIT-studien föll även viktnedgång ut som negativ prognostisk faktor. PLANET-studien var en randomiserad fas II-studie som jämförde konventionell med individuellt doseskalerad radiokemoterapi upp till maximalt 84 Gy. Den avbröts i förtid då en analys av toxiciteten visade mer biverkningar och högre dödlighet i den doseskalerade armen [104].

Remissversio

13.3.2.6 Postoperativ strålbehandling

Postoperativ strålbehandling (PORT – post operative radiotherapy) för radikalt opererade patienter rekommenderas generellt inte. Retrospektiva genomgångar, registerstudier, subgruppsanalyser och metaanalyser visar att subgruppen med pN2-sjukdom kan ha nytta av tillägg med strålbehandling [121-124]. Två nyligen presenterade (ännu ej publicerade) randomiserade studier visade dock ingen överlevnadsvinst [121-124]. Om man efter en individuell bedömning beroende på faktorer såsom periglandulär växt, multipla stationer eller hög andel patologiska körtlar relaterat till antalet kirurgiskt avlägsnade bestämmer sig för behandling kan den ges på samma sätt som vid övrig stadium III-tumör men med lägre slutdos (54–60 Gy). Targetvolymen bör då innefatta bronkstumpen, involverade stationer, ipsilaterala hilus och lägre paratrakeal station (st. 10–11 resp. st. 4), subkarinal station (st. 7), och för vänstersidiga tumörer kan även aortapulmonella fönstret och paraaortalt (st. 5 och st. 6) övervägas beroende på primärtumörens lokalisation [125, 126]. För icke radikalt opererade tumörer finns relativt starkt stöd från retrospektiva studier och registerstudier att överlevnaden förbättras oavsett N-stadium [127, 128], och för dem rekommenderas postoperativ bestrålning enligt samma principer som vid övrig stadium III-tumör för denna grupp. Slutdosen vid R1-resektion (mikroskopisk sjukdom) kan vara något lägre (t.ex. 60 Gy) medan R2-resektioner behandlas på vanligt. Targetvolymen kan vid perifer R1–R2 och pN0 begränsas till icke radikalt område. Vid pN1 bör bronkstump och ipsilaterala hilus (st. 10–11) inkluderas och vid central R1–R2 och/eller pN2 bör targetvolymen innefatta samma områden som för radikalt opererad sjukdom ovan. För samtliga fall av postoperativ strålbehandling bör man göra en postoperativ DT, spirometri och i vissa fall även en postoperativ PET/DT.

13.3.2.7 Preoperativ radiokemoterapi vid stadium IIIA/N2 NSCLC

Flera randomiserade studier har jämfört kirurgi och radiokemoterapi utan visad fördel för kirurgi [129-131]. Det har även gjorts studier där man jämfört preoperativ radiokemoterapi med preoperativ kemoterapi, även här utan vinst för radiokemoterapi [130, 132]. Dessa studier har ofta haft vida inklusionskriterier och är med något undantag utförda innan FDG-PET och MR-hjärna var obligat för stadieindelning. I flera studier har också postoperativ strålbehandling givits, vilket har gjort resultaten svåra att tolka. Det finns dock klar evidens för att preoperativ radiokemoterapi ger högre respons i N2-körtlar jämfört med enbart kemoterapi, samt att andelen patienter som kan opereras med R0-resektion ökar [130, 132]. Det finns en metaanalys som konkluderar att det finns N2-patienter som bör erhålla preoperativ radiokemoterapi och därefter genomgå kirurgi [133].

Trimodal behandling är inte något som kan rekommenderas för alla IIIA/N2-patienter. Aktuella patienter ska vara operabla (se avsnitt 9.10 Preoperativ funktionsbedömning) ofta med tillägg av lungskintigrafi, åtminstone för patienter där pulmektomi är aktuellt), ha resektabla primärtumörer (T1–3) och ha ”minimal” N2-sjukdom, dvs. singel N2 (< 3 cm). I Sverige har trimodal behandling framför allt använts i Lund med mycket låg behandlingsrelaterad mortalitet även vid pulmektomier [134] och goda överlevnadsdata för denna selekterade patientgrupp. Preoperativt erhåller patienten 44–50 Gy mot tumör och engagerade lymfkörtlar (i praxis ofta även elektiva volymer st. 7 och st. 4R + L) med start i samband med cytostatikakur 2 (platinumdublett). Radiokemoterapi påverkar ofta gasutbytet negativt och ergospirometri inkl. DLCO, lungskintigrafi samt FDG-PET upprepas mot slutet av radioterapin. Under förutsättning att patienter fortsatt är operabel och inte progredierat i sin tumörsjukdom opereras patienten inom ca 4 veckor, innan en eventuell strålpneumonit tillstött. Om tumören mot förmodan progredierat lokalt och inte är resektabel fortsättes radioterapin upp till en slutdos om 60–68 Gy.

Remissversio

13.4 Strålbehandling av småcellig lungcancer

Småcellig lungcancer (SCLC) är en kemosensitiv sjukdom och cytostatikabehandling är basen för behandling. Tillägg av torakal bestrålning ökar chansen till långtidsöverlevnad vid lokaliserad eller lokalt avancerad sjukdom. Profylaktisk helhjärnsbestrålning har givit överlevnadsvinster vid alla stadier av SCLC.

Tidigare indelades småcellig lungcancer i begränsad (limited, LD) och utbredd (extensive, ED) sjukdom. I den gällande TNM-klassifikationen, som skall tillämpas även vid SCLC, motsvarar detta i stort sett stadium I–III respektive stadium IV.

I en metaanalys publicerad 1992 gav tillägg av torakal strålbehandling vid LD en överlevnadsvinst motsvarande 5 % vid 3 år [135], huvudsakligen genom att frekvensen av lokoregionala recidiv minskar.

Standardbehandling vid ED är liksom vid begränsad sjukdom platinumbaserad kemoterapi (se avsnitt 14. 2 Småcellig lungcancer). Torakal strålbehandling har huvudsakligen givits i palliativt syfte.

13.4.1 Stadium I–III (begränsad sjukdom, LD)

Med den befintliga vetenskapliga bakgrunden och modern klinisk erfarenhet i beaktande rekommenderas för stadium I–III:

- Konkomitant cytostatikabehandling med platinum i kombination med etoposid givet var tredje vecka. Lämpligen ges en kur innan start av radioterapi och två kurer under pågående strålbehandling och minst en kur efter.
- Hyperfraktionerad accelererad strålbehandling med 1,5 Gy 2 ggr dagligen till en slutdos 60 Gy.
- Profylaktisk hjärnbestrålning 2 Gy per fraktion till en slutdos om 30 Gy alternativt 2,5 Gy till slutdos om 25 Gy efter genomförd radiokemoterapi vid PR eller CR.

Remissversio

13.4.1.1 Timing

Radiokemoterapi kan ges konkomitant (cytostatika och strålbehandling samtidigt), sekventiellt (kemoterapi följt av strålbehandling) eller alternerande. Bäst resultat uppnås om strålbehandlingen ges tidigt i förloppet och konkomitant med cytostatika. Detta behandlingsupplägg har även teoretiska fördelar med tidig sterilisering av potentiellt kemoresistenta tumörceller, undvikande av kemoterapiutlöst accelererad repopulation av tumörceller samt utnyttjande av den radiosensitiserande effekten av kemoterapin. I en metaanalys från 2004 såg man 5 % ökad 2-årsöverlevnad om strålbehandlingen inleddes senast 6 veckor efter kemoterapistart [136].

13.4.1.2 Stråldos

Det finns tre publicerade randomiserade studier som har jämfört två dosnivåer [137-139]. Coy jämförde två förhållandevis låga doser, 25 och 37 Gy. Den högre dosen gav bättre överlevnad, och ett dos-responssamband kunde visas. Den andra studien, CONVERT, jämförde 45 Gy med accelererad fraktionering med 66 Gy givet konventionellt, och man kunde inte se någon effektskillnad. Den Skandinaviska THORA-studien jämförde 45 och 60 Gy med accelererad fraktionering. 60 Gy gav en signifikant överlevnadsvinst vid 2 år, 70% mot 46 % (p=0,002) utan

signifikanta skillnader avseende biverkningar [140]. Ytterligare en studie pågår som jämför 45 Gy på tre veckor med 70 Gy på 7 veckor (RTOG 0538).

Utifrån dessa data rekommenderas i första hand dosen 60 Gy givet med 1,5 Gy två gånger per dag med slutdosen 45 Gy som ett alternativ. Vid konventionell fraktionering rekommenderas 66 Gy.

13.4.1.3 Fraktionering

Då SCLC ofta är en snabbt proliferande tumör finns teoretiska fördelar med accelererad stråldosfraktionering. En randomiserad studie visade en ökning av 5-årsöverlevnaden motsvarande 10 % när strålbehandling till 45 Gy gavs med 1,5 Gy två gånger dagligen på tre veckor jämfört med samma totaldos given på fem veckor med en daglig fraktion [141]. Vid den accelererade behandlingen såg man dock en ökning av akut esofagit > grad 2 från 11 % till 27 %. En retrospektiv genomgång av 80 svenska patienter som fått 45 eller 60 Gy med accelererad fraktionering visade ingen skillnad i toxicitet [142]. En norsk studie har jämfört 1,5 Gy två gånger per dag till 45 Gy på 3 veckor med 2,8 Gy dagligen till 42 Gy på tre veckor [143]. Den accelererade armen gav längre medianöverlevnad och fler kompletta remissioner, och det var ingen skillnad i toxicitet. Den skandinaviska studien THORA jämför accelererad fraktionering till 45 Gy med 60 Gy, se ovan.

13.4.1.4 Behandlingsvolym

Om tumörutbredningen har krympt av induktionskemoterapin kan strålbehandlingsvolymen anpassas så att aktuell tumörvolym bestrålas med förderlig marginal. Detta gäller särskilt ut mot lungparenkym, medan dokumenterade lymfkörtelmetastaser bör inkluderas även om avsevärd minskning skett. I allmänhet behandlas initiella volymer längre men ex mellanliggande hilusstation kan inkluderas. Vad gäller definition av exakta behandlingsvolymer och marginaler hänvisas till avsnitt 13.3.2.2. och ESTRO-ACROP guidelines 2020 [144]

13.4.1.5 Cytostatika

De flesta studier vid SCLC om konkomitant radiokemoterapi är utförda med cisplatin och etoposid och den kombinationen rekommenderas i första hand. Vid kontraindikationer mot cisplatin kan carboplatin användas istället.

13.4.1.6 Profylaktisk helhjärnsbestrålning (PCI)

Incidensen av hjärnmetastaser vid SCLC är mycket hög, vid stadium I–III > 50 % vid 2 år utan profylaktisk behandling. En metaanalys vid begränsad sjukdom som publicerades 1999 visade en överlevnadsvinst motsvarande 5,4 % vid tre år med tillägg av PCI hos patienter som svarat på behandling [145]. PCI bör ej ges konkomitant med kemoterapi då risken för neurokognitiva biverkningar ökar. PCI rekommenderas till patienter i god partiell eller komplett tumörremission efter genomförd radiokemoterapi. För äldre patienter (> 80 år) eller patienter med cerebrovaskulär sjukdom finns en ökad biverkningsrisk, och man kan här välja att avstå från PCI. En stor randomiserad studie har undersökt två dosnivåer, 25 Gy i 10 fraktioner eller 36 Gy i 18–24 fraktioner [146]. Man fann ingen signifikant skillnad i överlevnad varför den lägre dosnivån rekommenderades. I Sverige har dosen 30 Gy i 15 fraktioner använts mest, vilket ger en motsvarande biologisk effekt.

Remissversio

13.4.2 Stadium IV (utbredd sjukdom, ED)

För stadium IV rekommenderas vid respons på kemoterapi:

- Profylaktisk hjärnbestrålning med 4 Gy per fraktion till slutdos 20 Gy alternativt aktiv uppföljning med MRT hjärna var tredje månad.
- Konsoliderande torakal bestrålning till ca 30 Gy vid komplett perifer remission.

13.4.2.1 Konsoliderande torakal radioterapi

Patienter med spridd sjukdom som uppnått komplett remission perifert, och god partiell eller komplett remission lokalt, randomiserades i en studie till torakal radioterapi eller uppföljning [147]. Den strålbehandlade gruppen hade signifikant längre 5-årsöverlevnad, 9,1 % mot 3,7 %. I en modernare och större fas III-studie randomiserades patienter med något svar på kemoterapi till torakal bestrålning till 30 Gy eller uppföljning [148]. Det var ingen skillnad avseende 1-årsöverlevnad (primärt effektmått), däremot var 2-årsöverlevnad och lokal kontroll signifikant bättre i strålbehandlingsgruppen. Bäst effekt hade de med kvarvarande tumör i torax efter kemoterapin. För utvalda patienter där man också planerar PCI kan tillägg av torakal bestrålning vara rimligt, i så fall till cirka 30 Gy i 10 fraktioner.

13.4.2.2 PCI

En stor (n=286) randomiserad studie har visar en överlevnadsvinst hos patienter med utbredd sjukdom som fått PCI efter respons på kemoterapi [149]. Majoriteten av patienterna i denna studie fick en kortare fraktionering, 20 Gy i fem fraktioner, vilket är rimligt att använda i denna situation. Hos patienter med längre förväntad överlevnad kan 30 Gy givet på 15 fraktioner övervägas. I en randomiserad japansk studie där man använde MR vid inklusion, och därefter systematiskt vid uppföljning, kunde man inte se någon överlevnadsvinst med PCI [150].

Remissversio

13.5 Palliativ strålbehandling

Rekommendation

För palliativ strålbehandling av symtomgivande primärtumör rekommenderas följande:

- För patienter med gott allmäntillstånd rekommenderas palliativ strålbehandling med 3 Gy per fraktion till en slutdos om ca 36 Gy.
- För patienter med påverkat allmäntillstånd eller stor extratorakal tumörbörda och symtomgivande primärtumör rekommenderas i första hand behandling med 4 Gy per fraktion till en slutdos om 20 Gy.
- Brakyterapi kan övervägas för patienter som tidigare fått extern strålbehandling eller inte förväntas tåla sådan.

För palliativ strålbehandling av fjärrmetastaser rekommenderas följande:

- 1-4 metastaser i hjärnan med begränsad storlek bör behandlas med stereotaktisk teknik.
- Multipla hjärnmetastaser hos patient i gott AT behandlas i första hand med 4 Gy x 5.

- Okomplicerade skelettmetastaser med smärtindikation behandlas med 8 Gy x 1.
- Finns neurologisk påverkan, frakturrisk eller risk för spinal kompression bör behandlingen fraktioneras mer för att uppnå bättre tumörkrympning.

13.5.1 Primärtumör

Vid avancerad lungcancer ger torakal strålbehandling god palliativ effekt på ett flertal symtom såsom hemoptys, hosta, smärta och vena cava superior-syndrom. Ofta blir patienternas symtomatologi signifikant förbättrad. Det finns ett flertal randomiserade studier som jämfört olika dosnivåer och även studerat symtomlindring och livskvalitet [151]. Behandlingen kan ges med ett fåtal fraktioner, exempelvis 8 Gy x 2, 4 Gy x 5 eller med fler fraktioner till en något högre totaldos, exempelvis 30–39 Gy med 3 Gy per fraktion. Den högre dosnivån förefaller ge en viss överlevnadsvinst på kort sikt till ett pris av något högre frekvens av måttlig esofagit (ca 15–20 %). Symtomlindring är jämförbar vid olika dosnivåer.

Hos vissa patienter med enstaka metastaslokaler och mycket bra svar på radioterapi kan tillägg av radioterapi övervägas. Individualiserat utnyttjande av sådana behandlingsmöjligheter kan förklara att man i en stor randomiserad studie (612 patienter) av palliativ strålterapi såg en 5-årsöverlevnad hos 3 % av patienterna [152]. I Sverige pågår MARS-studien som undersöker huruvida tillägg av palliativ strålterapi mot primärtumören efter första linjens cytostatika och/eller immunterapi kan förbättra livskvaliteten.

13.5.2 Endoluminal strålbehandling (brakyterapi)

Lokal strålbehandling som levereras via behandlingskateter i luftvägarna nedsatt via bronkoskopi kan ha en god effekt vid hemoptys, hosta, stridor och andra tumörrelaterade lokala problem. Metoden väljs företrädesvis för patienter som tidigare fått extern strålbehandling eller inte förväntas tåla sådan. Det finns en randomiserad studie som jämför endoluminal och extern strålbehandling, där den senare metoden hade något bättre effekt [153]. Endoluminal behandling ges i lokalbedövning eller kortvarkos i 1–3 fraktioner och ca 7–21 Gy i totaldos. Metoden är tillgänglig vid några universitetssjukhus.

13.5.3 Fjärrmetastaser

Symtomgivande hjärnmetastaser är vanligt förekommande vid både icke-småcellig och småcellig lungcancer. Palliativ strålbehandling har ofta en god symtomlindrande effekt, men påverkar sannolikt ej överlevnaden. Föreligger en solitär eller ett fåtal metastaser med högst 3 cm i diameter bör behandling ges med stereotaktisk teknik. Sådan behandling kan ges både med gammakniv och linjäraccelerator. Mindre metastaser kan behandlas med engångsfraktion ex 20 Gy medan större metastaser ofta fraktioneras ex 9 Gy x 3 [154] eller 8 Gy x 5 [155]. Pat med hjärnmetastaser av SCLC behandlas i allmänhet med helhjärnsbestrålning. För övrigt har nyttjandet av helhjärnsbestrålning sjunkit de sista åren. Behandlingen kan ges med en kort fraktionering, exempelvis 4 Gy x 5, men 3 Gy x 10 är också ofta använt. Patienter med påverkat allmäntillstånd, hög ålder och progredierande extracerebral sjukdom har ingen nytta av behandlingen [156]

Man kan identifiera olika riskklasser och delvis förutsäga behandlingseffekten.

Smärtande skelettmetastaser kan behandlas med en engångsfraktion om ca 8 Gy med god effekt. Finns neurologisk påverkan, frakturrisk eller risk för spinal kompression kan behandlingen

Remissversio

fraktioneras för att uppnå bättre tumörkrympning, Här kan en totaldos om 20 Gy fördelat 4–5 fraktioner rekommenderas.

Andra metastaser som kan vara aktuella för strålbehandling är körtelpaket på halsen eller i axiller, hudmetastaser, symtomgivande binjuremetastaser eller enstaka levermetastaser, i de senare fallen kan stereotaktisk teknik övervägas. Stereotaktisk strålbehandling används även vid behandling av oligometastatisk sjukdom.

13.5.3.1 Strålbehandling vid oligometastatisk sjukdom (OMD)

Begreppet OMD har rönt ökad uppmärksamhet de senaste åren då man i studier haft framgång med lokal tilläggsbehandling till tumörlesioner utöver systemterapi till en selekterad grupp av patienter med begränsad metastasering. Det finns olika typer av oligometastatiska situationer tex oligoprogressiv sjukdom med begränsat antal tillväxande lesioner, oligo[illegible]kvarstående sjukdom med ett begränsat antal kvarvarande lesioner efter initial behandling och [illegible]primärt oligometastatisk sjukdom där ett förslag på definition har publicerats och innebär max 5 metastaser i max 3 organ i tillägg till primärtumör och eventuella mediastinala körtlar [157]. De studier som gjorts har dock behandlat patienter med en mer begränsad metastasering, i praktiken ofta 1-3 metastaser. I de hittills publicerade prospektiva studierna har man utvärderat tillägg med lokal behandling, som oftast har varit SBRT, efter inledande systemterapi och [illegible]t förlängd PFS och OS i randomiserade fas II studier [158-160]. I studien av Gomez et al ökade medianöverlevnaden från 17.0 månader till 41.2 månader vid tillägg med framför allt SBRT vid upp till tre metastaser (p=0,017) [159]. Retrospektiva data antyder också att behandlingsutfallet kan förbättras genom tillägg av lokal behandling vid sjukdom driven av specifika mutationer (ex EGFR) både primärt [161] och vid oligoprogressiv sjukdom [162]. Studierna vid OMD har emellertid generellt lågt patientantal och många frågor återstår vad gäller patientselektion, antal metastaser, tidpunkt för behandling mm, och större studier [illegible]. Man bör i sitt behandlingsbeslut även väga in att vid OMD påverkas prognosen i tillägg till M-stadie även av T- och N-stadie [163] I nuläget är ett behandlingsupplägg enligt exempelvis Gomez et al en möjlighet men inte en allmän rekommendation.

Remissversio

KAPITEL 14

Läkemedelsbehandling vid lungcancer

14.1 Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

14.1.1 NSCLC stadium I–III

Antitumoral läkemedelsbehandling vid NSCLC stadium I–III ges i kombination med lokal behandling (kirurgi eller strålbehandling), och har här ett kurativt syfte.

14.1.1.1 Läkemedel vid kirurgi

Rekommendation:

- Patienter som genomgått komplett tumörresektion, och där patologiskt tumörstadium är IB eller högre, bör erbjudas adjuvant cytostatikabehandling.
- Adjuvant cytostatikabehandling ges med en platinumkombination, där cisplatin + vinorelbin är den bäst dokumenterade, 4 cykler, och inleds inom 6–8 veckor efter operationen.

Remissversio

14.1.1.1.1 Postoperativ adjuvant behandling

Syftet med att ge adjuvant läkemedelsbehandling till patienter som opererats är att eliminera eventuella mikrometastaser som förklarar majoriteten av recidiv efter operation. Värdet av kemoterapi som adjuvant behandling efter radikal kirurgi är dokumenterat i randomiserade studier och metaanalyser av sådana undersökningar. Två typer av adjuvant behandling har undersökts, dels 3–4 cykler med platinumbaserad intravenös behandling, dels (i Japan) daglig peroral behandling med tegafurinnehållande kombinationspreparat. Tegafur är en peroral 5FU-prodrog och kombineras vanligen med dihydropyrimidindehydrogenas-hämmare (DPD-hämmare) och har givits i 1–2 år efter operation. Erfarenheten av tegafurbaserad adjuvant behandling på europeiska patienter är ännu mycket begränsad.

Överlevnadsvinster med adjuvant cisplatinbaserad cytostatikabehandling har dokumenterats i ett flertal randomiserade studier. En sammanslagningsanalys, baserad på individuella patientdata från de fem största randomiserade studierna som utförts efter 1995 (LACE, Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation, n = 4 584) [164] visade en signifikant överlevnadsvinst vid stadium II (HR 0,83 [0,73–0,95]) och stadium III (HR 0,83 [0,72–0,94]) men inte vid stadium I. Inverkan av tumörstadium på effekten av adjuvant kemoterapi var statistiskt signifikant (p = 0,04; trendanalys). Det fanns ingen interaktion mellan ålder, kön, histologi, typ av operation eller planerad totaldos av cisplatin och effekt av kemoterapi. Cisplatin + vinorelbin var marginellt bättre än andra kombinationer.

I en Cochrane-review från 2015 [165], som omfattade 34 studier inkluderande totalt 8 447 individer, bekräftades en generell överlevnadsvinst med adjuvant platinumbaserad kemoterapi (HR 0,86 [0,81–0,92]; p < 0,0001), motsvarande 4 % fler överlevande efter 5 år jämfört med enbart kirurgi. I en subgruppsanalys sågs signifikanta överlevnadsvinster vid alla tumörstadier utom vid stadium IA (TNM-klassifikation 6th edition). Slutsatsen blev att patienter med resekerade tumörer stadium IB eller högre bör erbjudas adjuvant platinumbaserad kemoterapi. I den gällande TNM-klassifikationen (8th edition) klassas en del tidigare stadium IB-tumörer som stadium II, baserat på storleken av primärtumören, varför underlaget för rekommendationen inte går att översätta rakt över till dagens system. Inom nuvarande stadium IB bör man fr.a. överväga adjuvant behandling vid invaxt i viscerala pleura, som är en riskfaktor för metastasering.

Värdet av adjuvant behandling med andra läkemedel än cytostatika är ännu otillräckligt studerat. Nyligen publicerades en randomiserad, placebokontrollerad studie (ADAURA) av adjuvant behandling med osimertinib hos patienter med EGFR-positiv NSCLC, komplett resektion och stadium IB-IIIA [166]. Osimertinib/placebo gas upp till tre år efter operationen. Konventionell adjuvant cytostatikabehandling var ej obligatorisk, och gavs till drygt hälften av patienterna. Primärt effektmått var sjukdomsfri överlevnad (DFS) hos patienter med tumörstadium II-IIIA. DFS var här signifikant längre hos patienter som erhöll adjuvant behandling med osimertinib (HR 0,17 [0,11-0,26]; p<0,0001). DFS vid 24 månader var 90% vs. 44% vid stadium II-IIIA, och 89% vs. 52% i hela studiepopulationen. Vi har ännu inga data på total överlevnad, där relapsbehandling med EGFR-hämmare i kontrollarmen kan minska eventuella överlevnadsskillnader. Hälsoekonomisk utvärdering inväntas. Preparatet har ännu inte godkänts på denna indikation, och rekommenderas f.n. ej för adjuvant behandling i klinisk praxis.

14.1.1.1.2 Induktionsbehandling vid resektabel tumör

Ett alternativ till postoperativ adjuvant behandling är att ge kemoterapi före operation ("neoadjuvant"). Potentiella fördelar jämfört med postoperativ behandling är att toleransen för kemoterapi ofta är bättre, att respons på behandlingen kan bedömas, och att man tidigare kan påverka eventuella mikrometastaser. En nackdel är risken för tumörprogression under kemoterapi, som i vissa fall kan minska möjligheterna till radikal kirurgi.

Värdet av preoperativ adjuvant kemoterapi har undersökts i ett flertal randomiserade studier. I en metaanalys (inkorporerad i en artikel om en av de ingående studierna) [167], omfattande tio randomiserade studier under perioden 1990–2012 som inkluderade sammanlagt 2 188 individer, sågs en överlevnadsvinst till förmån för preoperativ behandling av samma storleksordning (HR 0,89 [0,81–0,98]; p = 0,02) som vid postoperativ kemoterapi. I en review av 32 studier av pre- eller postoperativ kemoterapi sågs vid i en indirekt jämförande analys ingen skillnad i överlevnadsvinst [168].

Slutsatsen blir att pre- och postoperativ kemoterapi generellt ger samma överlevnadsvinst som enbart kirurgi, men det vetenskapliga underlaget för att ge postoperativ behandling är betydligt mer omfattande.

14.1.1.2 Läkemedel vid radioterapi

Kemoradioterapi vid lokalt avancerad NSCLC avhandlas i avsnittet om radioterapi. Detta är de viktigaste slutsatserna och rekommendationerna:

- Kurativt syftande radioterapi i stadium III bör kombineras med kemoterapi.

Remissversio

- Konkomitant behandling är effektivare än sekventiell kemoradioterapi inom rekommenderade stråldosintervall.
- Platinumbaserad kemoterapi är bäst dokumenterad. I första hand används kombinationsbehandlingar med cisplatin och vinorelbin.
- Adjuvant behandling med durvalumab bör erbjudas patienter där tumören har ett PD-L1-uttryck på minst 1 % och inte progredierar på primär kemoradioterapi.

14.1.2 NSCLC stadium IV

14.1.2.1 Molkylärpatologisk testning

Antitumoral läkemedelsbehandling vid metastaserad NSCLC omfattar flera modaliteter: konventionell cytostatikabehandling, målriktad terapi och immunterapi. Identifiering av behandlingsprediktiva markörer ökar precisionen i behandlingsvalet. I den primära utredningen av patienter med NSCLC rekommenderas molekylärpatologisk analys av EGFR-, ALK-, ROS1- och BRAF-status, samt immunhistologisk analys av PD-L1-uttryck i tumören. Analysmetoder beskrivs närmare i avsnitt 8.5 Behandlingsprediktiva och molekylärpatologiska analyser.

14.1.2.2 Målriktad terapi

Rekommendation:

- Patienter med påvisad aktiverande mutation i EGFR och PS 0–3 bör erbjudas behandling med en EGFR-TKI. Förstahandsval är någon av 2:a eller 3:e generationens EGFR-TKI (afatinib, dakomitinib eller osimertinib).
- Vid tumörprogress under behandling med 1:a eller 2:a generationens EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib eller dakomitinib) och påvisad T790M-resistensmutation i EGFR bör behandling ges med osimertinib.
- Vid tumörprogress utan påvisad T790M-mutation, eller under behandling med osimertinib, bör man överväga konventionell cytostatikabehandling med en platinumkombination.
- Patienter med ALK-rearrangemang bör erbjudas behandling med en ALK-TKI. Förstahandsval är alektinib eller brigatinib. Krizotinib och ceritinib är alternativ.
- Vid tumörprogress på 1:a generationens ALK-TKI (krizotinib) bör man överväga behandlingsbyte till ceritinib, alektinib eller brigatinib.
- Hos patienter med behandlingssvikt på ceritinib, alektinib eller brigatinib, vare sig det ges i 1:a eller 2:a linjen, bör lorlatinib övervägas.
- När behandlingsmöjligheter med ALK-TKI bedöms vara uttömda bör man överväga konventionell cytostatikabehandling med en platinumkombination.
- Patienter med ROS1-rearrangemang bör erbjudas behandling med krizotinib. Vid progression bör man överväga behandling med annan TKI alternativt konventionell cytostatikabehandling.
- Hos patienter med BRAF-mutation V600E bör kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib övervägas.

Begreppet målriktad terapi (eng. targeted therapy) är något diffust avgränsat, men avser vanligtvis behandling med läkemedel som är riktade mot specifika delar i tumörens signaltransduktion eller

Remissversio

mot specifika tumörantigen på cellytan. Flertalet läkemedel i denna grupp är antingen små molekyler (tyrosinkinashämmare, TKI) som är riktade mot tillväxtfaktorreceptorer, eller monoklonala antikroppar som är riktade mot tumörantigen. Av målriktade läkemedel vid lungcancer är tyrosinkinashämmare riktade mot EGFR, ALK och ROS1, samt immunterapi med antikroppar mot PD-1 (Programmed Death-1) eller PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) de viktigaste.

14.1.2.2.1 EGFR

Aktiverande EGFR-mutationer påvisas hos 10–15 % av alla patienter med NSCLC, och huvudsakligen vid adenokarcinom. Patienter med aktiverande mutationer i EGFR bör erbjudas behandling med en EGFR-TKI. Det finns i dag fem preparat med denna indikation – gefitinib, erlotinib, afatinib, dakomitinib och osimertinib. Gefitinib, erlotinib och afatinib har i randomiserade studier varit associerade med längre progressionsfri överlevnad (PFS) i jämförelse med konventionell cytostatikabehandling hos tidigare obehandlade patienter [169], medan den totala överlevnaden (OS) inte har förlängts, sannolikt beroende på en betydande cross-over, där många patienter som primärt fått cytostatikabehandling i ett senare skede erhåller EGFR-TKI. Det finns sannolikt inga betydande effektskillnader mellan dessa tre preparat, även om direkt jämförande studier är få. Afatinib har i en randomiserad fas IIB-studie (LUX-Lung 7) varit associerad med en modest förlängd PFS i jämförelse med gefitinib. Median PFS var 11,0 respektive 10,9 månader (HR 0,73 [0,57–0,95]; p = 0,01[52] [170], medan OS inte var signifikant förlängd [171]. Dakomitinib, som tillsammans med afatinib brukar räknas till 2:a generationens EGFR TKI, har i en randomiserad fas III-studie (ARCHER 1050) varit associerad med förlängd PFS i jämförelse med gefitinib (mPFS 14,7 respektive 9,2 månader; HR 0,59 [0,47–0,74]; p < 0,0001) [172] och förlängd OS (mOS 26,1 respektive 26,8 månader; HR 0,76 [0,58–0,99]; p = 0,044) [173]. Studien inkluderade patienter med CNS-metastaser.

Osimertinib, en 3:e generationens EGFR-TKI, introducerades först för recidivbehandling vid behandlingssvikt på 1:a/2:a generationens EGFR-TKI och påvisad resistensmutation T790M i EGFR-genen (se nedan), men har senare fått utvidgad indikation för behandling även i 1:a linjen vid aktiverande EGFR-mutationer. Osimertinib var i en randomiserad fas III-studie (FLAURA), hos patienter med tidigare obehandlad NSCLC och aktiverande EGFR-mutationer av typen del19 eller L858R, associerad med förlängd PFS i jämförelse med 1:a generationens EGFR-TKI gefitinib eller erlotinib. Median PFS var 18,9 respektive 10,2 månader; HR 0,46 [0,37–0,57]; p < 0,0001) [174]. Förlängd PFS sågs även hos patienter med CNS-metastaser, som kunde vara med i denna studie. I en senare uppföljning av FLAURA-studien sågs även förlängd total överlevnad med osimertinib i jämförelse med gefitinib och erlotinib. Median OS var 38,6 respektive 31,8 månader; HR 0,80 [0,64–1,00]; p = 0,046 [175]. Vare sig dakomitinib eller osimertinib har jämförts direkt med afatinib.

Baserat på dessa data skulle såväl afatinib som dakomitinib och osimertinib erbjuda behandlingsfördelar gentemot 1:a generationens EGFR-TKI hos tidigare obehandlade patienter med aktiverande EGFR-mutationer. Osimertinib har i redovisade studier varit associerad med den längsta PFS-tiden och haft gynnsamma effekter även hos patienter med CNS-metastaser. Vilken som är den bästa behandlingssekvensen är dock oklart. Den vanligaste orsaken till behandlingssvikt på 1:a och 2:a generationens EGFR-TKI är utveckling av resistensmutation T790M, där osimertinib är det bästa behandlingsalternativet. Vid behandlingssvikt på osimertinib är resistensmekanismerna mer komplexa, och etablerade behandlingsalternativ utöver konventionell cytostatikabehandling saknas ofta. Rekommendationen blir därför att inleda behandling med något av preparaten bland 2:a och 3:e generationens EGFR-TKI, medan 1:a

Remissversio

generationens TKI gefitinib och erlotinib kan ses som alternativ vid intolerans för övriga preparat. Behandling med EGFR-TKI ges per oralt och dagligen så länge patienten bedöms ha klinisk nytta av behandlingen.

14.1.2.2.2 Kombinationsbehandlingar med EGFR-TKI

Kombinationsbehandling med gefitinib och kemoterapi (karboplatin + pemetrexed) har undersökts i en randomiserad fas III-studie (NEJ009) med enbart gefitinib i kontrollarmen hos tidigare obehandlade patienter med aktiverande EGFR-mutationer [176]. Kombinations-behandlingen var associerad med förlängd PFS (mPFS 20,9 respektive 11,2 månader; HR 0,49 [0,39–0,62]) och OS (mOS 52,2 respektive 38,8 månader; HR 0,69 [0,52–0,92]). Indikationen är dock inte EMA-godkänd, och jämförande data med kombinationer av cytostatika och 2:a eller 3:e generationens EGFR-TKI saknas.

Kombinationsbehandling med erlotinib och bevacizumab, en angiogeneshämmare (se nedan), har undersökts i en japansk randomiserad fas II-studie hos tidigare obehandlade patienter med aktiverande EGFR-mutationer [177]. Studien visade en PFS-fördel för kombinationsbehandlingen i jämförelse med enbart erlotinib (mPFS 16,0 respektive 9,8 månader; HR 0,52 [0,35–0,76]). Uppföljande OS-data visade dock ingen överlevnadsfördel med kombinationsbehandlingen [178]. Kombinationen erlotinib och bevacizumab har också undersökts i en japansk randomiserad fas III-studie med liknande design. I en interimsanalys sågs förlängd PFS med kombinationsbehandlingen jämfört med enbart erlotinib (mPFS 16,9 respektive 13,3 månader; HR 0,60 [0,42–0,88]) [179]. Median uppföljningstid var dock bara 12,4 månader, och OS-data omogna. Europeiska data finns från en fas II-studie utan kontrollarm [180], där man med kombinationen erlotinib och bevacizumab uppnådde en median PFS på 13,2 månader. Indikationen för kombinationen erlotinib + bevacizumab är EMA-godkänd. Huruvida kombinationsbehandling med bevacizumab och 2:a eller 3:e generationens EGFR-TKI erbjuder behandlingsfördelar har inte studerats.

Det finns således visst stöd för att kombinationsbehandling med 1:a generationens EGFR-TKI och cytostatika respektive angiogeneshämmare kan erbjuda behandlingsfördelar gentemot enbart EGFR-TKI. I avsaknad av EMA-godkännande (gefitinib + kemoterapi) respektive påvisad överlevnadsvinst (erlotinib + bevacizumab) rekommenderas dock inte dessa behandlingar framför behandling med 2:a eller 3:e generationens EGFR-TKI.

14.1.2.2.3 Relapsbehandling efter tidigare EGFR-TKI

Terapiresistens mot EGFR-TKI uppstår förr eller senare, oftast inom ett till två år från behandlingsstart. Den vanligaste resistensmekanismen vid behandling med 1:a eller 2:a generationens EGFR-TKI är uppkomsten av en ny mutation T790M i exon 20 i EGFR-genen, som ses hos 50–60 % av patienterna. Andra resistensmekanismer inkluderar MET- eller HER2-amplifiering, PIK3CA-rearrangemang, BRAF- eller KRAS-mutationer, och morfologisk omvandling till småcellig cancer. Terapiresistens vid behandling med osimertinib kan vara associerad med en rad olika molekylärgenetiska mekanismer, varav en punktmutation C797S i exon 20 i EGFR-genen är en av de vanligare (ca 16 %) [181]. Vid tumörprogression rekommenderas därför rebiopsering av tumörvävnad och förnyad molekylärpatologisk analys som vägledning för behandlingsvalet. Alternativt kan plasmaprov användas för mutationsanalys vid behandlingsresistens.

Vid behandlingssvikt under behandling med 1:a eller 2:a generationens EGFR-TKI och påvisad resistensmutation T790M rekommenderas behandlingsskifte till osimertinib. I en randomiserad

Remissversio

fas III-studie (AURA 3) sågs klara behandlingsfördelar med osimertinib i jämförelse med platinumbaserad cytostatikabehandling (cisplatin/karboplatin + pemetrexed) i den aktuella situationen [182]. Osimertinib var associerad med högre total responsfrekvens overall response rate (ORR) 71 % respektive 31 %) och längre PFS (mPFS 10,2 respektive 4,4 månader; HR 0,30 [0,23–0,41]; p < 0,0001), liksom en högre andel CNS-responser (70 % respektive 31 %) och längre CNS-PFS (mCNS-PFS 11,7 respektive 5,6 månader).

Vid behandlingssvikt utan påvisad T790M-mutation rekommenderas i klinisk praxis behandlingsskifte till cytostatika (se nedan). Detta gäller även vid behandlingssvikt på osimertinib. Det finns prekliniska data som visar att C797S kan svara på 1:a generationens EGFR-TKI, men kliniska data är otillräckliga för att rekommendera detta i klinisk praxis. Möjligheten att inkludera patienter i kliniska prövningar bör alltid övervägas.

14.1.2.2.4 ALK

ALK-rearrangemang påvisas hos 4–5 % av patienter med NSCLC, och huvudsakligen vid adenokarcinom. Patienter med ALK-rearrangemang (oftast fusionsgen mellan ALK och EML4) bör erbjudas behandling med en ALK-TKI. Det finns i dag fyra läkemedel som är godkända på denna indikation hos tidigare obehandlade patienter: krizotinib, ceritinib, alektinib och brigatinib (ceritinib, alektinib och brigatinib är även godkända vid behandlingssvikt på krizotinib, se nedan). Ytterligare ett preparat – lorlatinib – är godkänt för behandling hos patienter med ALK-positiv NSCLC som sviktat på tidigare ALK-TKI (se nedan).

Krizotinib och ceritinib har i randomiserade studier visat associerade med behandlingsfördelar i jämförelse med konventionell cytostatikabehandling hos tidigare obehandlade patienter med ALK-positiv NSCLC. Krizotinib jämfördes i en fas III-studie (PROFILE 1014) med platinum + pemetrexed (utan underhållsbehandling), och medförde högre andel tumörremissioner (ORR 74 % respektive 41 %) och längre PFS (mPFS 10,9 respektive 7,0 månader; HR 0,45 [0,35–0,60]; p < 0,001) [183]. Ceritinib jämfördes på liknande sätt i en fas III-studie (ASCEND-4) med platinum + pemetrexed (inkl. underhållsbehandling med pemetrexed), och medförde såväl högre andel remissioner (ORR 72,5 % respektive 26,7 %) som förlängd PFS (mPFS 16,6 respektive 8,1 månader; HR 0,55 [0,44–0,70], p < 0,00001) [184]. I ASCEND-4 hade 121 patienter CNS-metastaser vid behandlingsstart. CNS-responser sågs oftare hos patienter som erhöll ceritinib (72,7 % respektive 27,3 %).

Alektinib och krizotinib har undersökts i två direkt jämförande studier, dels i en japansk studie (J-ALEX) [185], dels i en global studie (ALEX) [186, 187] hos tidigare obehandlade patienter med ALK-positiv NSCLC. Båda studierna påvisade behandlingsfördelar med alektinib i form av längre PFS och bättre CNS-kontroll. I den globala studien var median PFS 34,8 månader med alektinib och 10,9 månader med krizotinib (HR 0,43 [0,32–0,58]). Även hos patienter med CNS-metastaser vid behandlingsstart sågs en längre PFS med alektinib (27,7 respektive 7,4 månader), och tiden till CNS-progression var signifikant längre (HR 0,16 [0,10–0,28]; p < 0,001). Andelen totala tumörresponser var likartad mellan armarna (82,9 % respektive 75,5 %). OS-data var vid analystillfället omogna (median OS ej uppnådd), och skiljde sig inte mellan grupperna.

Även brigatinib har undersökts i en jämförande studie (ALTA-1L) med krizotinib i kontrollarmen hos tidigare obehandlade patienter med ALK-positiv NSCLC. Resultaten från en interimsanalys visar behandlingsfördelar för brigatinib avseende PFS (12 månader PFS 67 % respektive 43 %; HR 0,49 [0,33–0,74]; p < 0,001) och högre andel CNS-responser (78 % respektive 29 %) [188].

Remissversio

Konklusionen blir att både krizotinib och ceritinib är effektivare än cytostatika och att alektinib och brigatinib är effektivare än krizotinib vad gäller progressionsfri överlevnad och CNS-kontroll (det senare gäller sannolikt även ceritinib, även om direkt jämförande data saknas). Sammantaget rekommenderas i första hand alektinib eller brigatinib hos tidigare obehandlade patienter med ALK-positiv NSCLC, medan krizotinib och ceritinib är behandlingsalternativ fr.a. vid intolerans för alektinib eller brigatinib. Behandling med ALK-TKI ges per oralt och dagligen så länge patienten bedöms ha klinisk nytta av behandlingen.

14.1.2.2.5 Relapsbehandling efter tidigare ALK-TKI

Även vid behandling med ALK-TKI uppstår förr eller senare terapiresistens. Mekanismerna är komplexa och innefattar ett antal nya mutationer i ALK-genen. Känsligheten för ALK-TKI vid olika mutationer har undersökts i prekliniska studier, men det prediktiva värdet av olika ALK-mutationer för behandlingseffekter *in vivo* är dåligt validerat. Man kan ändå överväga att vid terapisvikt på ALK-TKI utföra rebiopsering av tumören för ny molekylärgenetisk analys, som kan vara vägledande för den fortsatta behandlingen.

Samtliga fem registrerade ALK-TKI är godkända på indikationen relapsbehandling vid ALK-positiv NSCLC: krizotinib hos patienter som tidigare erhållit behandling UNS (avser i första hand cytostatikabehandling som vid tidpunkten för godkännandet var förstahandsbehandling även vid ALK-positiv NSCLC), ceritinib, alektinib och brigatinib hos patienter som tidigare behandlats med krizotinib, och lorlatinib hos patienter som tidigare behandlats med åtminstone erhållit behandling med krizotinib plus en annan ALK-TKI, eller erhållit ceritinib eller alektinib som första behandling.

Indikationerna för ceritinib och alektinib baseras huvudsakligen på två randomiserade studier (ASCEND-5 och ALUR) där preparaten jämförts med cytostatika hos patienter som tidigare erhållit behandling med både krizotinib och cytostatika [189, 190]. I båda fallen sågs förlängd PFS med ALK-TKI: 5,4 respektive 1,6 månader för ceritinib (HR 0,49 [0,36–0,60]; p < 0,0001), och 9,6 respektive 1,4 månader för alektinib (HR 0,15 [0,08–0,29]; p < 0,001), samt en högre andel CNS-responser: 35 % respektive 6 % med ceritinib och 54,2 % respektive 0 % med alektinib.

Indikationen för brigatinib baseras huvudsakligen på en randomiserad studie (ALTA) där patienter med ALK-positiv NSCLC som progredierat under behandling med krizotinib randomiserades mellan två olika doser (90 och 180 mg) av brigatinib [191]. Resultaten visade att den högre dosen var effektivare, med något högre andel totala tumörremissioner (55 % respektive 46 %), högre andel CNS-remissioner (67 % respektive 50 %), och längre PFS (mPFS 15,6 respektive 9,2 månader). I studien fanns ingen kontrollarm med annan ALK-TKI eller cytostatika (jämförelse har dock gjorts med krizotinib i 1:a linjen, se ovan).

Indikationen för lorlatinib baseras huvudsakligen på en fas I/II-studie utan kontrollarm [192]. Studien inkluderade 229 patienter med ALK-positiv NSCLC (plus 47 som var ROS1-positiva), där alla utom 30 patienter tidigare behandlats med minst en ALK-TKI. Andelen med tumörrespons var 90 % hos tidigare obehandlade patienter och 47 % hos patienter som tidigare hade erhållit minst en ALK-TKI. Andelen med objektiv CNS-respons var 67 % (2/3) respektive 63 % (51/81). En jämförande studie med krizotinib i kontrollarmen i 1:a linjen pågår.

Sammantaget finns i dag ett flertal behandlingsalternativ vid behandlingssvikt på tidigare ALK-TKI. Vilken sekvens av ALK-TKI som erbjuder optimal sjukdomskontroll och överlevnad är otillräckligt studerat. Vid tumörprogress under behandling med krizotinib bör man överväga behandlingsbyte till ceritinib, alektinib eller brigatinib. Hos patienter med behandlingssvikt på ceritinib, alektinib eller brigatinib, vare sig det ges i 1:a eller 2:a linjen, bör lorlatinib övervägas.

Remissversio

När ytterligare behandling med ALK-TKI inte bedöms vara till gagn för patienten bör man överväga konventionell cytostatikabehandling.

14.1.2.2.6 ROS1

ROS1-rearrangemang ses hos 1–2 % av patienter med NSCLC, och huvudsakligen vid adenokarcinom. Patienter med ROS1-rearrangemang bör i första hand erbjudas behandling med krizotinib, en ALK-TKI som också har denna indikation.. Krizotinib är det enda preparat som i dagsläget har den indikationen. Godkännande baseras på data från en fas I/II-studie (PROFILE 1001), som visat responsfrekvens på 72 % och mPFS på 19,2 månader hos patienter med ROS1-positiva tumörer (n = 50) som behandlats med krizotinib [193]. I en senare något större ostasiatisk fas II-studie (n = 127) sågs liknande resultat med krizotinib, med ORR på 71,7 % och mPFS på 15,9 månader [194].

Andra ALK-TKI som ceritinib, brigatinib och lorlatinib har också aktivitet vid ROS1-rearrangemang, men saknar ännu indikationen, och kliniska data är begränsade.

Nyligen har entrektinib, en multikinashämmare med effekt på TRK, ROS1 och ALK-pos solida tumörer, fått godkänd indikation vid ROS1-pos NSCLC. Hälsoekonomisk utvärdering pågår, och preparatet tillhandahålls f.n. ej (feb 2021).

Hos patienter med ROS1-positiva tumörer som progredierar på behandling med krizotinib kan man överväga behandlingsförsök med annan ALK-TKI (se ovan). Om detta inte bedöms indicerat bör man överväga behandling med konventionella cytostatika, ev i kombination med immunterapi.

14.1.2.2.7 BRAF

BRAF-mutationer ses hos 1–2 % av patienter med NSCLC, vanligen av typen V600E (> 80 %). Kombinationsbehandling med dabrafenib (BRAF-hämmare) och trametinib (MEK-hämmare) är godkänd på denna indikation. Indikationen baseras på fas II-data med responstal på 66 % och mPFS 10,2 månader hos patienter som tidigare fått annan behandling (n = 57) [195], respektive 64 % och mPFS 10,9 månader hos tidigare obehandlade patienter (n = 36) [196]. Kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib bör övervägas hos patienter med påvisad BRAF-mutation V600E. Behandlingen ges per oralt så länge patienten bedöms ha nytta av den.

14.1.2.2.8 Andra tumörgenetiska varianter

Utöver EGFR, ALK, ROS1 och BRAF finns vid NSCLC ett antal tumörgenetiska, potentiellt prediktiva markörer för respons på målriktad terapi. Dessa inkluderar RET, MET, HER2 och NTRK.

RET-fusioner ses hos 1–2 % av patienter med NSCLC. Aktiviteten hos multikinashämmare, såsom kabozantinib, vandetanib, sunitinib, sorafenib och alektinib har i tidiga studier varierat med responstal mellan 16 och 47 %. Selperkatinib är en nyare RET-hämmare som i fas I/II-studier medfört responstal på 64% hos tidigare behandlade patienter och 85% hos obehandlade patienter. [197] (Drilon et al. N Engl J Med 2020). Selperkatinib fick nyligen EMA-godkännande men behandlingsrekommendation från NT-rådet föreligger inte i nuläget (feb 2021). Pralsertinib är en annan ny och mer specifik RET-hämmare med responstal på 58% och liknande effekt oavsett behandlingslinje [198].

Remissversio

Av MET-varianter har bl.a. MET exon 14 skipping-mutationer (METex14) och MET-amplifiering identifierats som drivande mekanismer vid NSCLC och därmed potentiella mål för målriktad terapi. Krizotinib, som har godkända indikationer för behandling av ALK- och ROS1-positiva tumörer (se ovan), har också visat effekter vid METex14 med responstal på 44 % [199]. Nyare MET-hämmare inkluderar capmatinib och tepotinib.

Vid HER2-mutationer har responser observerats i behandlingsserier med bl.a. afatinib, poziotinib, trastuzumab och trastuzumab-cytostatika-konjugat (trastuzumab-emtansine, trastuzumab-deruxtecan).

Nyligen har proteinkinashämmarna larotrektinib och entrektinib fått EMA-godkänd indikation för behandling av NTRK-pos solida tumörer, inkl NSCLC. Hälsoekonomisk utvärdering pågår och behandlingsrekommendation från NT-rådet inväntas.

Sammantaget är data på behandlingseffekter med målriktad terapi vid dessa tumörgenetiska varianter ännu inte tillräckligt robusta för att sådan behandling ska rekommenderas som förstahandsbehandling i klinisk praxis, men kan övervägas i selekterade fall om andra behandlingsalternativ bedöms mindre effektiva.

Remissversio

14.1.2.3 Immunterapi och cytostatika

Rekommendation:

- Vid avsaknad av behandlingsprediktiva tumörgenetiska markörer rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika och immunterapi (pembrolizumab, atezolizumab eller ipilimumab + nivolumab). Rekommendationen gäller fr.a. patienter i PS 0 eller 1, men kan i selekterade fall övervägas i PS 2.
- Hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 50 % i tumören är monoterapi med pembrolizumab ett behandlingsalternativ.
- Patienter i PS 2, eller med ökad risk för komplikationer vid immunterapi, bör erbjudas konventionell cytostatikabehandling med en platinumkombination. Rimliga behandlingsalternativ är cisplatin/karboplatin + pemetrexed vid icke-skivepitelcancer, och cisplatin/karboplatin + vinorelbin oavsett histologisk subtyp.
- Som recidivbehandling efter primär cytostatikabehandling rekommenderas i första hand monoterapi med en PD-1- eller PD-L1-hämmare, i andra hand med docetaxel eller pemetrexed.
- Som recidivbehandling efter primär immunterapi med pembrolizumab (utan cytostatika) rekommenderas cytostatikabehandling med en platinumkombination enl. ovan.
- Vid recidiv efter kombinationsbehandling med cytostatika och immunterapi kan monoterapi med docetaxel eller pemetrexed övervägas.

Indikationer för immunterapi överlappar med konventionell cytostatikabehandling varför båda modaliteterna diskuteras i samma avsnitt. Immunterapi med antikroppar mot PD-1 och PD-L1 vid avancerad NSCLC introducerades i klinisk praxis 2015, först som relapsbehandling vid tumörprogression efter cytostatikabehandling, sedan även hos tidigare obehandlade patienter. Det finns i dag tre antikroppar (ak) mot PD-1/PD-L1 som är godkända för behandling vid avancerad NSCLC: PD-1-ak nivolumab och pembrolizumab, och PD-L1-ak atezolizumab. Samtliga är godkända för relapsbehandling. Pembrolizumab och atezolizumab är också godkända för behandling i 1:a linjen i kombination med cytostatika (pembrolizumab även för monoterapi

hos patienter med PD-L1-positiv tumör). Under 2020 tillkom indikation för ipilimumab, en CTLA-4-ak, i kombination med nivolumab och två behandlingscykler platinumbaserad cytostatika för behandling av avancerad NSCLC i första linjen. Ytterligare ett preparat, durvalumab, en PD-L1-ak, är godkänt för adjuvant behandling efter kemoradioterapi vid lokalt avancerad NSCLC, och avhandlas i kapitel 13 Strålbehandling (se även ovan i avsnittet om Läkemedelsbehandling vid radioterapi).

Monoterapi med pembrolizumab är sedan några år standardbehandling i 1:a linjen hos patienter med NSCLC och PD-L1-uttryck ≥ 50 %. Indikationen baseras på en fas III-studie (KEYNOTE-024), där 305 patienter med NSCLC och PD-L1-uttryck ≥ 50 % randomiserades till behandling med pembrolizumab i fix dos 200 mg i.v. var 3:e vecka eller cytostatika (investigator's choice) [200]. Studien visade en överlevnadsvinst med pembrolizumab jämfört med cytostatika. Total överlevnad vid 1 år var 70,3 % respektive 54,8 %, median OS 30,0 respektive 14,2 månader (HR 0,63 [0,47–0,86]; p = 0,002), och median PFS 10,3 respektive 6,0 månader (HR 0,50 [0,37–0,68]; p < 0,001).

Även nivolumab har i en randomiserad studie (CheckMate 026) jämförts med cytostatika hos tidigare obehandlade patienter med NSCLC och PD-L1-uttryck ≥ 5 %, men var här inte associerad med någon överlevnadsvinst [201], och saknar indikation för behandling i 1:a linjen.

Kombinationsbehandling med pembrolizumab och cytostatika har undersökts i två randomiserade fas III-studier. I KEYNOTE-189 randomiserades 616 patienter med NSCLC av annan typ än skivepitelcancer, och utan EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang, till induktionsbehandling med cisplatin/karboplatin plus pemetrexed kombinerat med antingen pembrolizumab eller placebo, följt av underhållsbehandling med pemetrexed i kombination med pembrolizumab eller placebo [202]. Studien visade en klar överlevnadsvinst med pembrolizumab-kombinationen jämfört med placebokombinationen (dvs. enbart cytostatika). Total överlevnad vid ett år var 69,2 % respektive 49,4 %, median OS ej uppnådd respektive 11,3 månader (HR 0,49 [0,38–0,64]; p < 0,001), och median PFS 8,8 respektive 4,9 månader (HR 0,52 [0,43–0,64]; p < 0,001). Överlevnadsvinster med pembrolizumab-kombinationen sågs oavsett PD-L1-uttryck, även hos patienter med PD-L1 < 1 %. I KEYNOTE-407 randomiserades 559 patienter med skivepitelcancer till induktionsbehandling med karboplatin plus paklitaxel/nab-paklitaxel i kombination med pembrolizumab eller placebo, följt av underhållsbehandling med pembrolizumab eller placebo [203]. Även i den studien sågs en överlevnadsvinst med pembrolizumab-kombinationen. 1-årsöverlevnaden var 65,2 % respektive 48,3 %, median OS 15,9 respektive 11,3 månader (HR 0,64 [0,49–0,85]; p < 0,001), och median PFS 6,4 respektive 4,8 månader (HR 0,56 [0,45–0,70]; p < 0,001). Överlevnadsvinster med pembrolizumab-kombinationen sågs oavsett PD-L1-uttryck, även hos patienter med PD-L1 < 1 %.

Kombinationsbehandling med atezolizumab och cytostatika har undersökts i två randomiserade fas III-studier, IMpower 130 och IMpower 150, varav den senare även omfattade behandling med angiogeneshämmare [204, 205]. I båda studierna inkluderades patienter med NSCLC av annan typ än skivepitelcancer, stadium IV och i PS 0–1. Patienter med EGFR- eller ALK-positiva tumörer kunde delta om de tidigare behandlats med EGFR- respektive ALK-TKI.

I studien IMpower 130 [204] randomiserades 724 patienter i proportion 2:1 till behandling med atezolizumab i kombination med cytostatika (karboplatin plus nab-paklitaxel) 4–6 cykler, följt av underhållsbehandling med atezolizumab, eller enbart cytostatika 4–6 cykler, följt av underhållsbehandling med pemetrexed ("switch maintenance") eller BSC. Primär endpoint var överlevnad hos patienter utan EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang i tumören (wild-type), även om dessa var med i studien. Kombinationsbehandling med atezolizumab och cytostatika var

Remissversio

här associerad med en längre PFS (mPFS 7,0 respektive 5,5 månader; HR 0,64 [0,54–0,77]; p < 0,0001) och längre total överlevnad (mOS 18,6 respektive 13,9 månader; HR 0,79 [0,64–0,98]; p = 0,033) jämfört med enbart cytostatika. Baserat på resultaten från IMpower 130 har atezolizumab godkänd indikation för kombinationsbehandling med karboplatin och nab-paklitaxel i första linjen vid metastaserad NSCLC som är av annan typ än skivepitelcancer, och som inte är EGFR-eller ALK-positiv. Hälsoekonomisk värdering har genomförts och rekommendationen från NT-rådet är att kombinationen kan användas på godkänd indikation hos patienter i gott allmäntillstånd.

I studien IMpower150 [205] randomiserades 1 202 patienter till en av tre behandlingsarmar: 1) induktionsbehandling med atezolizumab i kombination med karboplatin och paklitaxel (ACP) följt av underhållsbehandling med atezolizumab, 2) induktionsbehandling med bevacizumab, karboplatin och paklitaxel (BCP), följt av underhållsbehandling med bevacizumab, eller 3) induktionsbehandling med atezolizumab i kombination med BCP (ABCP), följt av underhålls-behandling med atezolizumab och bevacizumab. Studien hade multipla primära endpoints, där jämförelse mellan ABCP och BCP prioriterades. I wild-type-populationen (se ovan) var PFS signifikant längre i gruppen ABCP jämfört med BCP (mPFS 8,3 respektive 6,8 månader; HR 0,62 [0,52–0,74]; p < 0,001). I en interimsanalys sågs även längre total överlevnad i ABCP-gruppen jämfört med BCP (mOS 19,2 respektive 14,7 månader; HR 0,78 [0,64–0,96]; p = 0,02). PFS-vinster med 4-drogskombinationen var störst vid högt PD-L1-uttryck, men sågs också hos patienter med PD-L1-negativa tumörer. I en uppföljande delgruppanalys av patienter med levermetastaser respektive EGFR-mutationer har man också redovisat behandlingsvinster med ABCP jämfört med BCP [206].

På basen av IMpower150-studien har atezolizumab i kombination med bevacizumab, karboplatin och paklitaxel fått godkänd indikation för behandling i 1:a linjen hos patienter med NSCLC av annan typ än skivepitelcancer. Indikationen finns även hos patienter med EGFR- eller ALK-positiva tumörer efter behandlingssvikt på EGFR- respektive ALK-TKI. NT-rådets rekommendation till regionerna är dock att inte använda kombinationen, då hälsoekonomisk värdering saknas för totalpopulationen, och behandlingen inte bedöms vara kostnadseffektiv för den av TLV utvärderade subpopulationen med EGFR-mutationer (www.janusinfo.se).

Dubbel immunterapi med ipilimumab, en CTLA-4-ak, och nivolumab, en PD-1-ak, har undersökts i en randomiserad fas III-studie (CheckMate 9LA) med konventionell cytostatikabehandling som kontroll [207]. Patienter som erhöll immunterapi fick under induktionsfasen även två cykler cytostatika. Studien inkluderade 719 patienter med avancerad NSCLC (EGFR- och ALK-neg) och PS 0 eller 1. PD-L1-uttryck var inget inklusionskriterium men användes som stratifieringsfaktor. Efter en median uppföljningstid på 13 månader sågs en överlevnadsvinst hos patienter som fick immunterapi (mOS 15,6 vs. 10,9 månader; HR 0,66 [0,55-0,80]). 1-årsöverlevnad var 63% respektive 47%. Överlevnadsvinster sågs vid alla nivåer av PD-L1-uttryck. Frekvensen av grad 3-4-biverkningar var något högre i immunterapi-armen (47% vs. 38%). (Hälsoekonomisk utvärdering pågår, och nationella rekommendationer från NT-rådet inväntas).

Baserat på ovanstående rekommenderas hos patienter med NSCLC utan påvisad behandlingsprediktiv molekylärgenetisk markör i första hand kombinationsbehandling med platinumbaserad cytostatika och immunterapi (pembrolizumab, atezolizumab eller ipilimumab + nivolumab) enligt nedanstående alternativ, där monoterapi med pembrolizumab kvarstår som behandlingsalternati vid PD-L1-uttryck ≥ 50 % i tumören. Vi har idag otillräckligt underlag för att rekommendera något av behandlingsalternativen framför övriga, då direkt jämförande data saknas. I situationer där snabb behandlingsrespons eftersträvas, t.ex. vid snabbt progredierande

Remissversio

tumör och/eller påverkan på centrala strukturer i thorax, kan kombinationsbehandling med cytostatika och immunterapi sannolikt motiveras framför monoterapi, om patienten är i skick för detta.

- Pembrolizumab ges vid skivepitelcancer som induktionsbehandling i kombination med karboplatin + paklitaxel/nab-paklitaxel, följt av underhållsbehandling med pembrolizumab, och vid annan histologisk typ i kombination med platinum + pemetrexed, följt av underhållsbehandling med pembrolizumab + pemetrexed.
- Atezolizumab ges vid icke-skivepitelcancer som induktionsbehandling i kombination med karboplatin och nab-paklitaxel, följt av underhållsbehandling med atezolizumab.
- Iplilimumab + nivolumab ges i kombination med platinum-baserad cytostatika, vald med hänsyn till histologi, under två behandlingscykler, följt av underhållsbehandling med ipilimumab + nivolumab.
- Monoterapi med pembrolizumab kvarstår som ett behandlingsalternativ hos patienter med NSCLC och PD-L1-uttryck ≥ 50 % i tumören.

I samtliga ovanstående studier av immunterapi inkluderades endast patienter med ECOG/WHO performance status (PS) 0 eller 1. Huruvida överlevnadsvinster också kan uppnås i populationer med PS 2 eller sämre är ej studerat. Ovanstående rekommendation gäller därför i första hand för patienter i PS 0 eller 1, men kan övervägas även i selekterade fall med PS 2.

Hos patienter med PS 2 eller riskfaktorer för komplikationer vid immunterapi är konventionell cytostatikabehandling fortfarande ett behandlingsalternativ. Man kan med flera olika cytostatika-kombinationer erhålla partiella tumörremissioner hos 20–30 % av alla behandlade patienter, och medianöverlevnaden ökar med 2–4 månader. Den senaste metaanalysen av randomiserade studier baseras på 2 714 patienter från 16 randomiserade studier av cytostatika [208]. Analysen visar en signifikant överlevnadsvinst med kemoterapi jämfört med best supportive care (HR 0,77 [0,71–0,83]; p < 0,0001). Detta motsvarar en absolut ökning av 1-årsöverlevnaden från 20 % till 29 %. På gruppnivå har behandlingen också positiva effekter på hälsorelaterad livskvalitet.

Det finns i dag ingen standardregim för 1:a linjens cytostatikabehandling av avancerad icke-småcellig lungcancer. I kombination av cisplatin och något av preparaten vinorelbin, docetaxel, paklitaxel, gemcitabin eller pemetrexed förefaller utifrån publicerade kontrollerade studier ha likartade effekter på överlevnad och livskvalitet. Albuminbundet paklitaxel (nab-paklitaxel) i kombination med karboplatin har i en fas III-studie vid avancerad NSCLC resulterat i högre andel remissioner och mindre neurotoxicitet jämfört med lösningsbaserat paklitaxel och karboplatin i kontrollarmen, medan progressionsfri och total överlevnad var likartad med båda kombinationerna [209]. Beträffande pemetrexed förefaller effekten vara bäst vid adenokarcinom, medan preparatet inte rekommenderas då skivepitelcancer dominerar den histologiska bilden.

Karboplatin har i betydande omfattning ersatt cisplatin i den palliativa behandlingen av lungcancer. Skälen till detta är att karboplatin är lättare att administrera i öppen vård och har en gynnsammare toxicitetsprofil än cisplatin. En metaanalys av jämförande studier med cisplatin och karboplatin vid avancerad icke-småcellig lungcancer visade marginella fördelar för cisplatin beträffande överlevnadseffekter hos undergrupper av patienter [210]. Cisplatinbaserad kemoterapi bör väljas när förlängd överlevnad är främsta behandlingsmål (framför allt patienter i WHO performance status 0 eller 1), och som tillägg till operation eller strålbehandling när

Remissversio

behandlingsintentionen är kurativ. Huruvida cisplatin medför behandlingsfördelar gentemot karboplatin när cytostatikabehandling kombineras med immunterapi har inte studerats.

Den optimala durationen av 1:a linjens cytostatikabehandling vid icke-småcellig lungcancer har undersökts i flera jämförande studier. Metaanalyser av dessa har inte påvisat några säkra överlevnadsvinster med att ge fler än 4 cykler av samma behandlingsregim, medan den progressionsfria överlevnaden förlängs med fler cykler [211-213]. Samtidigt ses ökad toxicitet vid längre behandlingstider.

För ett preparat – pemetrexed – är dock fortsatt underhållsbehandling godkänd indikation hos patienter som inte progredierat under induktionsbehandling med en platinabaserad cytostatikaregim, och där den histologiska bilden inte domineras av skivepitelcancer. Överlevnadsvinster med induktionskemoterapi följt av underhållsbehandling med pemetrexed i jämförelse med enbart induktionskemoterapi har visats i två större randomiserade studier [214, 215]. En invändning mot designen i dessa studier är avsaknaden av strukturerad behandling vid progress, vilket kan ha bidragit till en sämre överlevnad i kontrollarmen. Underhållsbehandling med pemetrexed kan övervägas hos patienter med NSCLC av annan typ än skivepitelcancer som är i gott allmäntillstånd (PS 0–1) och där man inte påvisar tumörprogression efter induktionskemoterapi.

Hos patienter med adenokarcinom som får behandling med karboplatin + paklitaxel, en regim som är betydligt vanligare i USA än i Europa och Sverige, kan man överväga att addera bevacizumab till behandlingen. Bevacizumab är en monoklonal antikropp mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) med angiogeneshämmande effekt, som i kombination med nämnda regim i flera randomiserade studier visat förlängd överlevnad jämfört med enbart cytostatika [216-219]. Resultaten har dock inte kunnat reproduceras när bevacizumab adderas till cisplatin plus gemcitabin [220], och har inte undersökts i motsvarande studiedesign med andra cytostatikakombinationer. Underlaget för att generellt rekommendera bevacizumab vid icke-småcellig lungcancer är därför svagt, även om den formella indikationen för preparatet inte har denna begränsning. Bevacizumab ges som i.v. infusion tillsammans med cytostatika under induktionsbehandlingen, och därefter som underhållsbehandling var 3:e vecka till påvisad tumörprogression eller intolerans. Bevacizumab ges inte till patienter med skivepitelcancer. Det finns i övrigt inga kliniskt användbara prediktiva tumörmarkörer för selektion av patienter som har högre sannolikhet för gynnsam behandlingseffekt av bevacizumab.

Bevacizumab har även godkänd indikation för kombinationsbehandling med erlotinib hos patienter med aktiverande EGFR-mutationer (se avsnitt 14.1.2.2 Målriktad terapi).

14.1.2.3.1 Relapsbehandling efter immunterapi och/eller cytostatika

Vid tumörprogression efter primär behandling med kemoimmunterapi eller immunterapi kan andra linjens behandling övervägas om patientens allmäntillstånd så tillåter. Efter första linjens behandling kan immunterapi övervägas om det inte ingått i första linjens behandling. Vid tumörprogression efter kemoimmunterapi eller immunterapi kan andra linjens cytostatikabehandling övervägas. Nedan beskrivs rekommenderade behandlingsalternativ efter första linjens cytostatikabehandling respektive första linjens kemoimmun- eller immunterapi.

14.1.2.3.1.1 Immunterapi

Vid tumörprogression efter platinumbaserad cytostatikabehandling i 1:a linjen (utan immunterapi) bör recidivbehandling med nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab övervägas. Detta gäller fr.a. patienter i PS 0 eller 1 men kan övervägas hos selekterade patienter i

Remissversio

PS 2. Samtliga tre preparat har i randomiserade studier varit associerade med längre överlevnad i jämförelse med monoterapi med docetaxel hos patienter i PS 0 eller 1 och tumörprogression efter tidigare kemoterapi.

Nivolumab har undersökts i två randomiserade fas III-studier vid icke-småcellig lungcancer som recidiverat efter tidigare kemoterapi, i båda studierna med docetaxel i kontrollarmen. I en studie av 272 patienter med skivepitelcancer och PS 0 eller 1 (CheckMate 017) sågs en överlevnadsvinst med nivolumab (mOS 9,2 respektive 6,0 månader, HR 0,59 [0,44–0,79]; p <0,001) [221]. 1-årsöverlevnaden var 42 % med nivolumab och 24 % med docetaxel. I en studie av 582 patienter med NSCLC av annan typ än skivepitelcancer (CheckMate 057) sågs på motsvarande sätt en överlevnadsvinst med nivolumab (mOS 12,2 respektive 9,4 månader, HR 0,73 [0,59–0,89]; p = 0,002) [222]. 1-årsöverlevnaden var här 51 % respektive 39 %. Vid histologisk tumörtyp skivepitelcancer var effekten av nivolumab i jämförelse med docetaxel oberoende av PD-L1-uttryck. Vid övriga subtyper av icke-småcellig lungcancer sågs däremot ett samband mellan PD-L1-uttryck och behandlingseffekt, där överlevnadsvinsterna med nivolumab gentemot docetaxel var begränsade till patienter med någon grad av PD-L1-uttryck i tumörområdet.

Pembrolizumab har undersökts i en randomiserad studie av 1 034 patienter med NSCLC, alla histologiska typer (KEYNOTE-010), som recidiverat efter tidigare kemoterapi [223]. Även i denna studie användes docetaxel som behandling i kontrollarmen. Pembrolizumab gavs i två olika doser, 2 mg/kg respektive 10 mg/kg. Endast patienter med ett PD-L1-uttryck i minst 1 % av tumörcellerna inkluderades. Studien visade en överlevnadsvinst med pembrolizumab gentemot docetaxel (mOS 10,4 månader med 2 mg/kg respektive 12,7 månader med 10 mg/kg och 8,5 månader med docetaxel; HR 0,71 [0,58–0,88], p = 0,0008, respektive HR 0,61 [0,49–0,75], p < 0,0001). Överlevnadsvinsten var störst hos patienter med ett PD-L1-uttryck i minst 50 % av tumörcellerna (median OS 14,9 månader med 2 mg/kg respektive 17,3 månader med 10 mg/kg; HR 0,54 [0,33–0,77], p = 0,0002, respektive HR 0,50 [0,36–0,70], p < 0,0001).

Atezolizumab har undersökts i en randomiserad studie av 850 patienter med NSCLC (OAK) som recidiverat efter tidigare kemoterapi [224]. PD-L1-uttryck i såväl tumörceller som stroma analyserades men var inget inklusionskriterium. Även här användes docetaxel som behandling i kontrollarmen. Atezolizumab gavs i fast dos 1 200 mg. Studien visade en överlevnadsvinst med atezolizumab (median OS 13,8 respektive 9,6 månader; HR 0,73 [0,62–0,87], p = 0,0003), medan PFS inte var signifikant skild mellan behandlingsgrupperna. Överlevnadsvinsten gentemot docetaxel var störst hos patienter med starkt PD-L1-uttryck i tumören, men sågs även hos patienter med PD-L1-negativa tumörer. Huvudresultaten i OAK-studien kvarstod i en uppdaterad analys [225]. I den senare publikationen redovisades även behandlingsresultat i subgrupper, stratifierade efter både histologi och PD-L1-uttryck. Numeriska överlevnadsfördelar för atezolizumab sågs i alla subgrupper, men var signifikanta enbart vid icke-skivepitelcancer, och fortfarande störst vid starkt PD-L1-uttryck.

Biverkningar av PD-1-/PD-L1-hämmare var i jämförelse med docetaxel mindre frekventa. Specifikt för denna grupp av preparat är immunrelaterade symtom såsom kolit, tyreoidit, pneumonit, pankreatit och nefrit, som i vissa fall kan vara allvarliga och uppkomma när som helst under behandlingsförloppet.

Det finns inga direkt jämförande data mellan nivolumab, pembrolizumab och atezolizumab. Vid PD-L1-uttryck ≥ 1 % i tumören kan alla tre preparaten rekommenderas oavsett histologisk subtyp. Vid skivepitelcancer kan nivolumab rekommenderas oavsett PD-L1-uttryck. Vid PD-L1-uttryck < 1 %, eller om PD-L1 ej kunnat bestämmas, kan atezolizumab rekommenderas oavsett histologisk subtyp. Behandling ges med lite olika intervall: nivolumab i fast dos 240 mg i.v.

Remissversio

varannan vecka, pembrolizumab i fast dos 200 mg i.v. var 3:e vecka eller 400 mg i.v. var 6:e vecka, och atezolizumab i fast dos 1 200 mg i.v. var 3:e vecka. Behandling ges till tumörprogression eller behandlingsintolerans.

14.1.2.3.1.2 Cytostatika

Vid tumörprogress under eller efter immunterapi med enbart pembrolizumab i 1:a linjen bör man överväga platinumbaserad cytostatikabehandling enligt samma principer som hos tidigare obehandlade patienter (se ovan).

Hos patienter med tumörprogression under eller efter kombinationsbehandling med immunterapi och cytostatika kan man överväga relapsbehandling med docetaxel eller pemetrexed, förutsatt att patienten fortfarande är i performance status 0, 1 eller 2. Behandling med docetaxel har i en kontrollerad studie av patienter med NSCLC, PS 0–2, som tidigare erhållit kemoterapi, resulterat i förlängd överlevnad och bättre symtomkontroll jämfört med ingen cytostatikabehandling [226]. Behandling med pemetrexed har i en studie av motsvarande patientgrupp med docetaxel i kontrollarmen visat samma överlevnad och livskvalitet men mindre benmärgstoxicitet jämfört med docetaxel [227]. Effekten av pemetrexed var, liksom i första linjen (se ovan), histologiberoende, och preparatet bör ej ges till patienter med skivepitelcancer. Den optimala durationen av recidivbehandling med docetaxel eller pemetrexed har inte undersökts. Det finns inget stöd för att ge underhållbehandling med pemetrexed när preparatet ges som relapsbehandling. Dokumentationen av behandlingseffekten med docetaxel eller pemetrexed efter tidigare immunokemoterapi är också begränsad.

Om behandling med PD-1-/PD-L1-hämmare bedöms vara indicerad vid tumörprogression efter 1:a linjens platinumbaserad cytostatikabehandling, är relapsbehandling med docetaxel eller pemetrexed fortfarande ett alternativ (se ovan).

14.1.2.3.1.3 Övriga preparat

Om relapsbehandling ges med docetaxel och patienten är i PS 0–1 kan man överväga tillägg av nintedanib eller ramucirumab. Nintedanib är en per oral angiokinashämmare, medan ramucirumab är en monoklonal antikropp mot VEGF. Båda preparaten har i kombination med docetaxel i randomiserade studier haft gynnsamma, om än modesta, effekter på överlevnaden i jämförelse med docetaxel som singelterapi [228, 229], men till priset av ökad toxicitet. Inget av preparaten ses som standardbehandling vid recidiv av NSCLC.

Erlotinib, en per oral EGFR-TKI som används primärt hos patienter med aktiverande EGFR-mutationer i tumören (se ovan), har även kvar indikationen lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling, här utan begränsningar avseende EGFR-mutationer. Med tanke på övriga behandlingsalternativ hos denna patientgrupp, fr.a. immunterapi i 2:a linjen, och den överlägset bättre effekten av EGFR-TKI hos patienter med aktiverande mutationer i EGFR, bör preparatet användas med sparsamhet hos patienter med icke-muterad NSCLC.

Afatinib, en annan per oral EGFR-TKI (se ovan), har fått utökad indikation till patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp som progredierar under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling. Indikationen baseras på en randomiserad studie (LUX-Lung 8) av 795 patienter med NSCLC av typen skivepitelcancer som progredierat efter tidigare kemoterapi, och som randomiserades till behandling med afatinib eller erlotinib [230]. Studien visade en modest men statistiskt signifikant överlevnadsvinst med afatinib (median OS 7,9

Remissversio

respektive 6,8 månader; HR 0,81 [0,69–0,95], p = 0,0077). Med hänsyn till modesta effekter av båda preparaten och andra tillgängliga alternativ för recidivbehandling av skivepitelcancer kan vare sig erlotinib eller afatinib ses som standardbehandling i denna patientgrupp.

14.2 Småcellig lungcancer (SCLC)

Rekommendation:

- Vid begränsad sjukdom (motsvarande stadium I–III) ges kombinationskemoterapi med platinum + etoposid, kombinerat med torakal radioterapi.
- Patienter med god partiell tumörremission eller bättre efter induktionsbehandling bör erbjudas profylaktisk hjärnbestrålning (PCI).
- Hos patienter med spridd sjukdom (motsvarande stadium IV) rekommenderas i första hand kombinationskemoterapi med platinum + irinotekan, medan platinum + etoposid kvarstår som behandlingsalternativ.
- Hos patienter med partiell tumörremission efter induktionsbehandling kan PCI övervägas.
- Hos patienter med komplett tumörremission av fjärrmetastaser och partiell tumörremission i torax kan konsoliderande torakal strålbehandling övervägas.
- Vid tumörrecidiv hos patienter med sensitiv sjukdom kan reinduktion med samma preparat som gavs initialt övervägas, alternativt monoterapi med topotekan. Vid refraktär sjukdom finns inga vetenskapligt underbyggda behandlingsrekommendationer.

Remissversio

14.2.1 Allmänt

En förenklad stadieindelning i begränsad sjukdom (limited disease, LD) och utbredd sjukdom (extensive disease, ED) har tidigare varit utgångspunkt för planeringen av behandling vid småcellig lungcancer (SCLC). I den gällande revisionen av TNM-klassifikationen av lungcancer [231, 232] rekommenderas dock att man använder samma TNM-klassifikationssystem vid SCLC som vid NSCLC. I Sverige tillämpas detta reviderade system generellt vid all lungcancer fr.o.m. 2010. Begränsad sjukdom motsvaras här i princip av stadium I–III, medan utbredd sjukdom motsvaras av stadium IV. I referat av studieresultat i detta kapitel används dock de tidigare begreppen, eftersom det inte alltid går att retrospektivt översätta stadiestrata till dagens system.

Kemoterapi är grundläggande behandlingsprincip för alla patienter med SCLC som inte är terminala. Till skillnad från icke-småcellig cancer är dåligt PS (3–4) inte en kontraindikation mot kemoterapi men riskerna för biverkningar är större, och vid dåligt PS bör man överväga att reducera doserna. Kemoterapi ökar medianöverlevnaden från 6–8 veckor till 8–10 månader vid spridd sjukdom. Vid begränsad sjukdom ökar kemoterapi medianöverlevnaden från 4–5 månader till 12–18 månader. Tumörregressen är ofta snabb och dramatisk. Trots detta är risken för senare recidiv stor. I en äldre analys av 1 714 patienter med utbredd SCLC som ingick i 9 konsekutiva terapistudier var 5-årsöverlevnaden endast 2 % [233]. Däremot kan kurativa resultat uppnås i 10–20 % av fallen vid begränsad sjukdom.

En sammanfattande bedömning av nio randomiserade studier som undersökt behandlingstidens längd ger inte stöd för längre primärbehandling än fyra cykler [234]. Längre behandling ger sannolikt mer toxicitet utan vinster i överlevnadstid eller livskvalitet. Däremot är det viktigt att efter avslutad kemoterapi följa patienten och överväga återinsättande av kemoterapi vid recidiv (se nedan).

Immunterapi har nyligen visat lovande resultat även vid SCLC (se nedan), men har ännu inte införts som standard. Det finns hittills inga belägg för att ”målriktade” läkemedel kan förbättra överlevnaden vid SCLC men omfattande studier pågår på detta område.

14.2.2 Behandling vid stadium I–III

Standardbehandling är cisplatin eller karboplatin + etoposid, 4 cykler, kombinerat med torakal strålbehandling. Vid småcellig lungcancer finns ingen påvisad skillnad mellan cisplatin och karboplatin i behandlingseffekt men antalet randomiserade studier är litet [235-238]. Etopofos kan användas i stället för etoposid vid intravenös behandling. Etopofos är en ester som genom defosforylering omvandlas till etoposid när läkemedlet ges intravenöst. Vätskemängden är mindre och infusionstiden kan kortas ned.

Vid begränsad sjukdom (motsvarande stadium I–III) ges torakal strålbehandling som komplement till kemoterapin. Strålbehandling mot torax bör ges tidigt och konkomitant med kemoterapi om patienten bedöms tolerera detta. För detaljer och referenser se kapitel 13 Strålbehandling.

Hos patienter som uppnår komplett eller god partiell tumörremission och som inte har manifesta CNS-metastaser, bör man överväga att ge profylaktisk hjärnbestrålning (PCI). Den profylaktiska hjärnbestrålningen ges efter avslutad kemoterapi. Båda dessa terapiprinciper ger ökad chans till långtidsöverlevnad vid begränsad sjukdom och diskuteras i kapitlet om radioterapi.

Patienter med tumörstadium I – en mycket liten grupp vid SCLC – kan vara aktuella för operation om medicinska kontraindikationer saknas. Man bör då ge postoperativ adjuvant cytostatikabehandling enligt samma principer som ovan. Vid komplett kirurgisk resektion vid tumörstadium I saknas indikation för adjuvant torakal radioterapi, men PCI bör övervägas.

14.2.3 Behandling vid stadium IV

Standardbehandling vid SCLC spridd sjukdom är i ett internationellt perspektiv cisplatin eller karboplatin + etoposid, 4 cykler. Platinum + irinotekan har etablerats som ny standard i Japan, men inte fått internationellt genomslag.

Vid spridd sjukdom har sex randomiserade studier jämfört behandling med irinotekan och etoposid i kombination med cisplatin eller karboplatin. Två av dessa, en japansk och en norsk-svensk, har visat signifikant förlängd överlevnad med irinotekan, två en numerisk men ej signifikant överlevnadsvinst med irinotekan, och två har visat likartade överlevnadskurvor. Ingen av studierna talar för att etoposid skulle vara ett bättre alternativ än irinotekan. Med stöd av den i Norge och Sverige utförda IRIS-studien [239], och en senare metaanalys som bekräftar en överlevnadsvinst med irinotekan [240], rekommenderas vid SCLC stadium IV irinotekan (175 mg/m^2 i.v. var tredje vecka) i kombination med karboplatin (AUC = 5). Platinum + etoposid kvarstår dock som behandlingsalternativ.

Profylaktisk hjärnbestrålning kan också övervägas hos patienter med tumörstadium IV och med respons (partiell eller komplett tumörremission) på primär kemoterapi. Studieresultaten avseende överlevnadseffekter är dock inte entydiga, och noggrann monitorering av CNS-status med beredskap för senare CNS-bestrålning är ett alternativ (se kapitlet om radioterapi)

Det finns också ett visst stöd för att erbjuda tillägg av torakal strålbehandling till patienter med spridd sjukdom som uppnår komplett remission av extratorakala metastaser (se kapitlet om

Remissversio

radioterapi). Behandlingskonceptet är logiskt då man uppnått ”downstaging” från spridd till begränsad sjukdom.

14.2.3.1 Immunterapi

Kombinationsbehandling med cytostatika (karboplatin + etoposid) och immunterapi med atezolizumab har undersökts i en randomiserad studie av 403 patienter med SCLC spridd sjukdom och PS 0 eller 1 (IMpower133). Studien visade en överlevnadsvinst med trippelkombinationen jämfört med enbart cytostatika [241]. Median OS var 12,3 respektive 10,3 månader (HR 0,70 [0,54–0,91]; p = 0,0069) och median PFS 5,2 respektive 4,3 månader (HR 0,77 [0,62–0,96]; p = 0,017).

Nyligen publicerades också resultaten från en randomiserad fas III-studie av durvalumab i tillägg till cytostatika (CASPIAN). Patienter med SCLC spridd sjukdom och PS 0 eller 1 randomiserades till behandling med cytostatika (platinum + etoposid) plus durvalumab 4 cykler, följt av underhållsbehandling med durvalumab (n = 268), eller till enbart cytostatika 4 cykler (n = 269). Studien innehöll även en tredje arm med durvalumab plus tremelimumab i tillägg till cytostatika, men denna redovisas ej i publikationen [242]. Även CASPIAN visade en överlevnadsvinst med immunokemoterapi jämfört med enbart cytostatika (mOS 13,0 respektive 10,3 månader; HR 0,73 [0,59–0,91]; p = 0,0047).

Resultaten av dessa studier är lovande och visar att immunterapi har effekter även vid SCLC, åtminstone i kombination med cytostatika. Indikationen är godkänd för både atezolizumab och durvalumab, men efter hälsoekonomisk utvärdering rekommenderas inget av preparaten på denna indikation av NT-rådet. Immunterapi rekommenderas i dagsläget därför inte som standard vid SCLC.

Notabelt är att överlevnadsvinsten med tillägg av atezolizumab respektive durvalumab till kemoterapi var av samma storleksordning som när irinotekan ersatte etoposid i den tidigare refererade IRIS-studien, som även inkluderade patienter i PS 2 och 3.

Remissversio

14.2.4 Relapsbehandling

Vid återfall används begreppen sensitiv och refraktär sjukdom. Sensitiv sjukdom innebär att patienten svarat på föregående kemoterapi och att intervallet från avslutande av tidigare cytostatikabehandling är minst 3 månader. De tre månaderna har ingen djup biologisk förankring men längre behandlingsfritt intervall till recidiv ökar möjligheten till terapisvar. Refraktär sjukdom betyder att kortare tid gått till recidiv och/eller att tumören ej svarade på den primära kemoterapin.

Vid sensitiv sjukdom är återupptagande av föregående kemoterapi (reinduktion) ett alternativ. Man kan vänta sig en effekt som i genomsnitt är något sämre än tidigare, men som kan ge patienten palliation och temporär tumörregress. För patienter med refraktär sjukdom finns inga fasta riktlinjer för kemoterapi vid progression eller återfall. Man kan överväga en annan kombination än den tidigare men chansen till effekt är liten. Palliativ strålbehandling får inte glömmas bort.

Topotekan är i dag det enda preparat som har den formella indikationen recidiv av SCLC efter tidigare behandling, där ytterligare behandling med förstahandspreparat inte anses lämplig. Intravenöst topotekan har jämförts med CAV (cyklofosfamid, doxorubicin och vinkristin) hos patienter med PS 0–2 där sjukdomen hade recidiverat mer än 60 dagar efter avslutad primär kemoterapi [243]. Överlevnaden var likartad (median OS 25,0 respektive 24,7 veckor, p= 0,795).

I en randomiserad studie jämfördes oralt och intravenöst topotekan [244]. Studien omfattade 309 patienter med begränsad eller spridd SCLC med PS 0–2 som hade haft partiell eller komplett remission på primärbehandling och ett behandlingsfritt intervall på minst 90 dagar. Topotekan gavs fem dagar i följd, intravenöst eller peroralt. Överlevnaden var likartad, liksom biverkningsprofilen.

Oralt topotekan har också jämförts med best supportive care hos 141 patienter som inte bedömdes som kandidater för intravenös kemoterapi vid återfall av SCLC [245]. Förlängd överlevnad observerades med topotekan (median OS 25,9 respektive 13,9 veckor, p=0,01). Överlevnadsvinst sågs också för patienter med ett behandlingsfritt intervall på högst 60 dagar. Topotekan medförde bättre symtomkontroll och att tidpunkten för försämrad livskvalitet kom senare. Den behandlingsrelaterade mortaliteten var 6 %.

Ingen studie har visat att topotekan har bättre effekt på överlevnaden än annan kemoterapi vid recidiv. Topotekan bör ses som ett behandlingsalternativ vid recidiv men har inte jämförts med återupptagande av primärbehandlingen vid sensitiv sjukdom i någon randomiserad studie.

Remissversion

KAPITEL 15

Palliativa åtgärder

Sammanfattning

- Nedan följer beskrivning av symtomlindrande åtgärder mot vanliga symtom vid lungcancer. Som komplement, och för handläggning av cancerrelaterad smärta och allmänsymtom, hänvisas till Nationellt vårdprogram palliativ vård och vårdprogram för cancerrelaterad smärta.
- Vid lungcancer är dyspné, hosta, blodhosta och heshet vanliga symtom.

Remissversio

Tumörbehandling med palliativ intention är i grunden olik en kurativt inriktad terapi. I den kurativa situationen kan vi ta risker att utsätta patienten för biverkningar, vinsterna kan vara stora och sjukdomen botas. Vid palliativ behandling måste riskerna begränsas då syftet med behandlingen är bibehållen eller förbättrad livskvalitet samt förlängning av livet. Det är viktigt att framhålla att bra palliation kan innehålla kirurgi, strålning, cytostatikabehandling och olika former av endobronkiell behandling.

Palliativ vård är något annat än enskilda palliativa insatser och avser all vård som inte är kurativt syftande. Den palliativa vården ska tillgodose fysiska, psykiska, sociala och existentiella behov. Den ska även kunna ge anhöriga stöd under sjukdomstiden och sorgearbetet. Den övergripande uppgiften är att försöka hjälpa patienten att leva så fullvärdigt som möjligt trots tumörsjukdom. Detta betyder en aktiv helhetsvård med omtanke och engagemang, vars syfte är att ge en förbättrad total livskvalitet när bot inte längre är möjlig. Tidig inskrivning i ett palliativt team är att föredra vid behandling av avancerad sjukdom för att möjliggöra en specialiserad multidisciplinär symtomlindrande behandling och omhändertagande.

15.1 Dyspné

Andnöd är en subjektiv upplevelse på samma sätt som smärta. Det är bara patienten själv som kan veta hur andnöden känns och hur kraftig eller ångestskapande den är. Den underliggande orsaken ska behandlas eller åtgärdas så att det medför symtomlindring för patienten. När riktad behandling inte hjälper ges läkemedel som påverkar andningscentrum och därmed andfåddhetskänslan. Ofta kan andfåddhetskänslan dämpas med opioider och eller bensodiazepiner. Opioiders verkningsmekanism är inte helt klarlagd, minskad känslighet för hyperkapni är en möjlig mekanism. Patienten får en lägre andningsfrekvens och blodgasvärdena förbättras ofta pga. att det syrgaskrävande andningsarbetet minskar.

Dosering: T Morfin 10 mg 0,5–1 tablett 4–6 ggr/dygn till tidigare obehandlad patient. Till patienter som står på opioider bör dosen höjas med 30 %. Vid svår njursvikt rekommenderas i stället oxykodon.

Mer specifik terapi såsom strålbehandling och/eller medicinsk onkologisk behandling kan ha symtomlindrande effekt på andnöd.

15.1.1 Syrgasbehandling

Sjukvården bör inte erbjuda syrgas till personer med andnöd som har en syrgasmättnad i blodet på mer än 90 procent.

Tänkbara orsaker till andnöd:

- acidos
- anemi, feber och infektion eller paramalignt fenomen
- fibros orsakad av tidigare strålbehandling
- frenicuspares
- förträngning av centrala luftvägar
- hjärtsvikt
- lungemboli
- perikardvätska
- pleuravätska eller pneumotorax
- tryck från buken av ascites eller stor lever
- tumörväxt i lungans parenkym och lymfsystem
- vena cava superiorsyndrom
- hyperventilation till följd av ångest

15.2 Pleuravätska

Pleuravätska förekommer ofta vid avancerad lungcancer och kan ge upphov till andnöd. I den palliativa situationen bör patientens symtom vara styrande för om tappning ska utföras eller ej. Ett röntgenfynd utan symtom är ej indikation för åtgärden.

Uttag av stora volymer > 1 000–1 500 ml kan ibland ge tryckförändringar i torax som medför lungödem. Tappningen bör avbrytas om patienten får hosta, smärta eller andningssvårigheter. Röntgenkontroll utföres efter ingreppet för att utesluta pneumotorax.

Vid behov av frekventa tappningar och stora mängder vätska (storleksordning 1 000 ml/vecka) bör lungmedicinsk specialist konsulteras. Vid symtomgivande recidiverande pleuravätska bör pleurodes alternativt inläggande av kvarvarande kateter utföras.

Remissversio

15.2.1 Pleurodesbehandling

Pleurarummet tömmes på vätska genom inläggning av dränageslang. Dränagesslangen bör ha storlek 12–14. Vätskan kan passivt rinna ut eller slangen kopplas till sugaggregat. Därefter instilleras det pleurodesframkallande medlet. Vanligen används talk i suspension 5 g/250 ml NaCl alternativt mepakrin 200–500 mg. När vätskeproduktionen minskat till 50–100 ml/dygn avlägsnas slangen.

Vid torakoskopi och samtidig pleurodes kan talk i pulverform insuffleras.

15.2.2 Kvarliggande kateter

Vid recidiverande stora mängder vätska, trots försök till pleurodes, eller vid s.k. ”trapped lung” när pleurabladen inte når varandra, kan inläggning av kvarvarande dränage övervägas. Patient eller sjukvårdsteam kan tappa ur vätska vid behov.

15.3 Perikardvätska

Perikardvätska förekommer vid lungcancer. Små mängder som inte påverkar blodets återflöde till hjärtat behöver inte åtgärdas med något ingrepp. Stora mängder som påverkar hemodynamiken måste dräneras via kateter med hjälp av ultraljud eller datortomografi. Vid stora flöden kan försök till sammanlödning av perikardbladen göras med infusion av cytostatika eller annat retande ämne, t.ex. talk. Någon enstaka gång måste kirurgi tillgripas med s.k. fenestrering.

15.4 Hosta

Hosta är vanligt vid lungcancer och ofta det första tecknet till sjukdom. I det palliativa stadiet är hosta sällan något stort problem. Utveckling av atelektas av lob eller hel lunga leder ofta till att hostan avtar eller försvinner. Om hostan bedöms orsakas av tumörobstruktion kan palliativ strålbehandling övervägas.

Produktiv hosta kan ibland lindras med bronkdilaterande medel. Vid svår refrakt hosta är perorala opioider den bäst dokumenterade behandlingen.

I terminalt skede kan hosta orsakas av aspiration av saliv och/eller sekretstagnation i luftvägarna. Ångest och andfåddhet förekommer ofta i den situationen och behandlingen är i första hand opioider för att minska andnöd, i andra hand sedering och minskad slemproduktion med kombination av midazolam och glykopyrron (Robinul) i sänkta doser s.c.eller i.v.

15.5 Hemoptys

Hemoptys är ofta ett skrämmande symtom. Massiva blödningar orsakade av tumörer som växer genom stora kärl är sällsynta. Vid svåra långdragna blödningar hos patienter med inoperabel tumör bör radioterapi övervägas. Radioterapin kan ges externt eller endobronkiellt (brakyterapi). I vissa fall när tumören växer i huvudbronk kan laserbehandling alternativt högfrekvent diatermi vara ett behandlingsalternativ i kombination med efterföljande strålbehandling.

Vid stor hemoptys bör bronkoskopi och datortomografi utföras för att visualisera var i lungan blödning pågår, och ev. handläggning av ballongkateter för att blockera bronken och hindra att blod fyller hela bronkträdet. Vid diffus blödning ska aortografi och visualisering av lungkärl med möjlighet till s.k. coiling av defekta kärl övervägas.

Vid stor blödning och känd centralt växande tumör ska behandling bedömas utifrån patientens allmäntillstånd och tumörutbredning . Bedömning om det finns möjlighet till radioterapi eller om bästa behandling är symtomlindring med sederande läkemedel.

15.6 Stämbandspares

Lungcancer är en vanlig orsak till stämbandspares pga. påverkan av n. recurrens. Paresen kan orsakas av primärtumören, mediastinala metastaser, mediastinoskopi eller operation av primärtumören. Vid median och paramedian position av det paretiska stämbandet är glottisfunktionen väsentligen normal. När det paretiska stämbandet står i lateralposition blir glottisfunktionen insufficient och patienten får problem med luftläckage vid fonation, aspirationstendens och insufficient hostförmåga. Hos dessa patienter kan behandling med injektion av hyaluronan i det paretiska stämbandet vara av stort värde. 80–90 % av patienterna får objektiv och subjektiv röstförbättring som möjliggör normal kommunikation med omgivningen,

Remissversio

upphävd eller minskad aspirationstendens och bättre hostförmåga genom att glottisfunktionen normaliseras.

Dubbelsidig stämbandspares är ovanligt men utgör ett betydande problem när den uppstår, ofta med centralt andningshinder. Lämplig behandling är lateralfixation av ett stämband. På det viset minskas andningsmotståndet och patienten har fortfarande en acceptabel röstfunktion.

15.7 Vena cava superior-syndrom

Vena cava superior-syndrom orsakas oftast av mediastinala metastaser men kan också orsakas av primärtumören eller en trombotisering. Vid detta tillstånd bör behandling insättas omgående. Anläggande av stent ger ofta omedelbar symtomlindring. Vid småcellig lungcancer bör cytostatikabehandling påbörjas. Vid icke-småcellig lungcancer inleds behandlingen med högdos steroider, förslagsvis T. Betapred 0,5 mg 16 tabletter 2 gånger dagligen och strålbehandling med 3–36 alt. 4–20/24 Gy. Trombotisering bör behandlas med lågmolekylärt heparin. Detta kan även övervägas profylaktiskt när patienten fått stent.

15.8 Hyperkalcemi

Hyperkalcemi är vanligast vid skivepitelcancer men förekommer även vid småcellig cancer och förekommer utan påvisad skelettmetastasering. Hyperkalcemin orsakas av PTH-rP (PTH-relaterat protein) som ger generellt ökad osteoklastaktivitet och ökad tubulär reabsorption av kalcium. Steroider har ingen effekt vid hyperkalcemi som är orsakad av solid tumörsjukdom.

Behandling:

- Rehydrering med fysiologisk koksaltlösning i.v. vid måttlig hyperkalcemi och 3–5 liter vid svåra fall (S-Ca > 4).
- Bisfosfonater har hög effektivitet och få biverkningar. Zoledronsyra 4 mg alternativt ibandronat 6 mg administreras som engångsdos i form av 15-minuters intravenös infusion. Patienterna bör hållas välhydrerade före och efter infusion av bisfosfonat.
- Vid svår hyperkalcemi där man snabbt vill sänka S-Ca är kalcitonin förstahandsmedel. En eller två doser ges i väntan på effekt av bisfosfonater.

Remissversio

15.9 SIADH

”Syndome of inappropriate ADH secretion” (SIADH) förekommer vid småcellig lungcancer. Se kapitel 7 Symtom och kliniska fynd.

Vid svår hyponatremi bör behandling inledas när vätskerestriktion inte är tillräckligt och behandling av grundsjukdomen inte givit effekt på hyponatremin. Vid livshotande hyponatremi (s-Na < 115) ges isoton NaCl alt. 3 % NaCl i långsam infusion under 3–4 timmar.

Tolvaptan är en oralt verksam selektiv arginin-vasopressinantagonist som ger ökad diures av fritt vatten. För behandlingskriterier se FASS.

- S-Na < 135 mmol/l
- Osmolalitet < 275 mOsm/kg
- U-osmolalitet > 100 mOsm/kg
- Klinisk euvolemi
- U-Na > 40 mmol/l vid normalt intag av salt och vatten

- Normal tyroidea- och binjurefunktion
- Ingen pågående diuretikabehandling

15.10 Hjärnmetastaser

Vid småcellig lungcancer (SCLC) och hjärnmetastaser vid diagnos är cytostatikabehandling första behandling då cytostatika oftast har mycket god effekt på både primärtumör och metastaser.

Patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och solitär hjärnmetastas ska bedömas av neurokirurg för ev. operation, annars ställningstagande till strålbehandling med SRT eller gammakniv.

Multipla hjärnmetastaser vid NSCLC bör i första hand behandlas med steroider och därefter ställningstagande till stålning. Hänsyn bör tagas till patientens allmäntillstånd och förväntad överlevnad.

15.11 Skelettmetastaser

Skelettmetastaser kan ge upphov till smärta men också till patologiska frakturer.

Vid frakturrisk ska alltid en profylaktisk stabiliserande operation och efterföljande radioterapi övervägas.

Vid neurologisk påverkan, frakturrisk och/eller risk för spinal kompression ska ryggortoped kontaktas. Detta är ett akut tillstånd som ska bedömas och åtgärdas inom 24 timmar. Högdossteroider ska ges direkt vid symtom. Om patienten bedöms inoperabel bör i stället radioterapi övervägas.

Vid lokal smärta orsakad av skelettmetastaser ska patienten erbjudas strålbehandling. Smärtfrihet uppnås hos70–80 % av patienterna.

Utbredd skelettmetastasering, främst för allt i kotpelaren, kan ge smärta men även risk för patologiska frakturer. Det finns data och studier som visar att läkemedelsbehandling med bisfosfonater kan förebygga och fördröja risken att få patologiska frakturer.

Zoledronsyra och denosumab är godkänt för förebyggande av skelettrelaterade händelser (SRT, Skeletal Related Events): patologiska frakturer, strålbehandling och kirurgi mot skelettmetastaser samt medullakompressioner.

Zoledronsyra ges som i.v. infusion och denosumab som s.c. inj. var 4:e vecka som långtidsbehandling.

Remissversio

KAPITEL 16

Endobrokiell behandling

Upp emot 30 % av alla patienter med lungcancer får symtomgivande obstruktion av centrala luftvägar [246]. Detta kan leda till progredierande dyspné med kvävningssymtom, och risk för återkommande stagnationspneumonier. Recidiverande hemoptyser är ett annat problem. Symtomgivande stenos 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 [247]. Obstruktion av luftvägarna kan ske på grund av andra tumörsjukdomar än lungcancer. Nedanstående gäller oavsett primär tumörtyp. Benigna obstruktioner beskrivs inte här. Isolerade stenoser/ocklusion av lobbronk eller mindre är oftast inte meningsfulla att åtgärda förutom i situationer när tumören riskerar att växa ut och ockludera huvudbronken (fr.a. ovanlobstumörer), upprepade postobstruktiska pneumonier eller upprepade hemoptyser.

En vanlig uppdelning av luftvägsobstruktion vid tumörsjukdomar är a) endobrokiell tumörväxt, b) bronkiell kompression av tumörväxt utifrån, eller c) en kombination av dessa båda situationer.

Endobronkiell terapi av luftvägsobstruktion omfattar ett flertal tekniker. Intrabronkiella ingrepp kan utföras med diatermi, kryoterapi, YAG-laser eller argonplasmakoagulation (APC). Vid endobronkiell terapi används även olika typer av stentar av silikon eller metall (täckta och otäckta). Brakyterapi innebär att en strålkälla appliceras intrabronkiellt för lokal strålbehandling av en intra- eller peribronkiell tumör. Endobronkiell terapi sker i huvudsak på sövd patient med hjälp av rak bronkoskopi, framför allt för att lättare kunna evakuera tumör och åtgärda eventuell blödning. Detta innebär att ingreppet sker på en operationsavdelning, helst med tillgång till toraxkirurgisk kompetens. Mindre ingrepp med diatermi och/eller kryoterapi kan dock utföras i lokalanestesi med vaken patient.

Remissversio

16.1 Endobronkiell tumörväxt

Ren endobronkiell tumörväxt åtgärdas med tekniker för debulking såsom diatermi, kryoterapi, APC och YAG-laser. Behandlingen har, jämfört med konventionell tumörterapi (kemoterapi och radioterapi) fördelen att effekten i princip uppnås omedelbart och kan vara dramatiskt god. För patienter med uttalade symtom kan behandlingen vara livräddande och medföra att patientens allmäntillstånd förbättras så att konventionell behandling kan igångsättas.

Ingreppet kan vara indicerat på patienter i ett initialt skede för att möjliggöra annan antitumoral effekt, men också när aktiv tumörbehandling är avslutad på patienter som är i ett i övrigt gott allmäntillstånd i syfte att minska svår dyspné och förhindra kvävningsdöd.

Valet av metod är beroende på lokala preferenser och tillgång till respektive teknik. Tumör-debulking med hjälp av kryoterapi, APC, diatermi och YAG-laser ger omedelbar symtomlindring. Däremot har brakyterapi mer långsamt insättande effekt (se avsnitt 13.5.2).

Indikation för debulking i luftvägarna:

- Synlig tumör i trakea och/eller huvudbronker.
- Symtom som är relaterade till obstruktion.

- Öppetstående luftvägar perifert om obstruktionen.
- Patienten är i ett sådant tillstånd att ingreppet är meningsfullt.

Komplikationer vid dessa ingrepp är bl.a. postoperativa blödningar och koagelbildningar som kan ge upphov till luftvägsobstruktion, perforation med risk för fistelbildning, postoperativa infektioner och postoperativ bronkospasm. Patienterna får därför antibiotika och inhalationsbehandling perioperativt för att förebygga infektion och symtomgivande bronkospasm, samt för att underlätta expektoration av nekrotiskt material. Ingreppen kan initialt behöva utföras i flera seanser och kan vid gott allmäntillstånd hos patienten upprepas vid flera separata tillfällen.

16.2 Utifrån kommande kompression

Kompression utifrån kan vara antingen från den primära tumören eller från metastaser, t.ex. lymfkörtlar i anslutning till trakea eller huvudbronker. Kompression behandlas med stentar. Indikationer för stentinläggning inkluderar följande:

- Synlig betydande (> 50 %) kompression i trakea och/eller huvudbronk.
- Symtom som är 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 är i sådant tillstånd att ingreppet är meningsfullt.

I första hand används silikonstentar över täckta metallstentar. Dessa typer av stentar är möjliga att plocka ut vid eventuella komplikationer eller om senare tumörbehandling med kemo- och/eller radioterapi är framgångsrik så att kompressionen minskat. Otäckta metallstentar används endast i undantagsfall då dessa oftast ej är möjliga att plocka ut, tumör riskerar växa igenom, och de medför högre risk för perforation till esofagus eller stora kärl.

Stentar läggs in under generell anestesi på operationsavdelning. Silikonstentar kräver rak bronkoskopi för att fås på plats. Silikonstentar är mest vävnadsvänliga och utgör dessutom för närvarande den enda möjligheten att sätta en Y-stent över karina som är möjlig att plocka bort. Tekniken är dock svårare än för täckta metallstent. Silikonstentar har något högre risk för migration jämfört med övriga stentar. Silikonstent föredras till patienter med benigna orsaker till obstruktion och lång förväntad överlevnad.

Täckta metallstentar är lättare att lägga in och ingreppet kan utföras på intuberad patient om rak bronkoskopi ej är möjlig. Dessa stentar är inte så skonsamma mot luftvägarna som silikonstentar och är något svårare att extrahera. Det finns Y-stentar som är delvis täckta. Dessa är betydligt lättare att applicera än motsvarande i silikon, men de är mycket svårt att extrahera och bör därför reserveras till patienter med avancerad sjukdom i ett rent palliativt skede. Dessa stentar kräver intubation med rakt bronkoskop för att kunna läggas.

Stentläggning i luftvägarna är associerat med komplikationer. **Stentmigration** kan inträffa såväl tidigt som sent i efterförloppet till en stentläggning och skall misstänkas vid tilltagande dyspné efter ett ingrepp. Silikonstentar och täckta metallstentar kan relativt lätt extraheras med rakt bronkoskop i narkos. **Infektioner** är en vanlig komplikation till stentläggning. Ca 80 % av lagda

Remissversio

stentar koloniseras av bakterier och kan ge upphov till symtomgivande infektioner och en obehaglig odör. Antibiotikabehandling bör sättas in vid symtomgivande infektion men i besvärliga fall kan stentet behöva bytas. **Sekretstagnation** kan i vissa fall leda till ocklusion av stentet med dyspné som följd. Ofta kan sekretet evakueras med konventionell bronkoskopi men i vissa fall krävs rak bronkoskopi i narkos. Sekretstagnation kan förebyggas med koksaltinhalationer 5 ml x 4 dagligen de första veckorna efter stentläggning. Patienten bör ha sjukgymnast kontakt som instruerar angående PEP-flaska och huffing. **Granulationsbildning** noteras framför allt hos patienter med otäckta metallstentar men kan även förekomma vid silikonstent och täckta metallstentar. Vid besvärande symtom kan granulationsvävnaden resekeras med diatermi eller laser. Perforation är en fruktad komplikation som framför allt ses efter läggning av otäckta metallstentar. Blödningar och fistuleringar till oesofagus eller mediastinum kan bli följden.

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 som kräver andningsgymnastik och inhalationer.

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

16.3 Kombination av endobronkiell växt och kompression

Detta är en vanlig situation, kanske den 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 dessutom behandlas med stent. Man försöker dock, om acceptabelt lumen kan öppnas och luftvägen är någorlunda intakt, att undvika stentinläggning med tanke på risken för komplikationer. Detta kan i vissa fall ske i två seanser med inledande debulking och sedan kontroll efter någon månad för bedömning av om stent behöver läggas.

Remissversio

16.4 Hemoptys

Hemoptyser kan ofta behandlas framgångsrikt med APC, diatermi eller YAG-laser, framför allt om det är sivande blödningar av måttlig intensitet. Profusa blödningar kan dock sällan åtgärdas framgångsrikt med dessa tekniker. I undantagsfall kan ett stent sättas över det blödande stället. Hemoptys är också en indikation för extern radioterapi.

16.5 Fistlar

Fistlar hos tumörpatienter kan dels vara direkt beroende på tumörsjukdomen, och är då oftast fistlar till esofagus, dels vara iatrogena efter kirurgi och de är då i regel bronkopleurala. Trakeo-esofageala fistlar kan också vara iatrogena efter endobronkiell terapi, vid både laser- och stentbehandling i trakea. Radioterapi kan också orsaka fistelbildningar. Fistlar till esofagus misstänks i första hand vid måltidsrelaterade symtom i form av produktiv hosta efter födointag.

Fisteln bör kartläggas med DT och bronkoskopi. Vid fistlar till huvudbronker eller trakea kan försök göras att täta dessa med stent från antingen esofagussidan eller luftvägssidan. Mer perifera fistlar är svåra att täcka med stent. I stället kan försök göras att ockludera segment eller lobbronk 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 vävnadslim eller ocklusion med endobronkiell ventil. Det finns också särskilt framtagna stentar som kan användas för att ockludera fistlar efter pulmektomi.

16.6 Brakyterapi

Brakyterapi innebär att man med hjälp av flexibelt bronkoskop applicerar en strålkälla, i regel iridium, i anslutning till det område som skall behandlas. Indikation kan föreligga om patienten tidigare fått extern strålbehandling och man finner ett lokalt recidiv med risk för framtida ocklusion av bronken. Komplikationer är framför allt risk för perforation och hemoptyser som i värsta fall kan vara fatala. Se i övrigt kapitel 13 Strålbehandling.

16.7 Endobronkiell behandling av perifera lung noduli

Enligt gällande vårdprogram skall perifera malignitetssuspekta/maligna lung noduli behandlas kirurgiskt eller med stereotaktisk strålbehadling. På senare år har det skett dock skett en snabb utveckling i den endobronkiella behandlingen av dessa noduli. Radiofrekvens ablation (RFA), microwave ablation (MWA) , photodynamic terapi (PDT), vapor termal ablation och direkt medicinisk injektion är några av nya tekniker som för närvarande utvärderas och kan komma att utgöra behandlingsalternativ för vissa patienter i framtiden. (Se www.clinicaltrials.gov: NCT03569111; NCT04005157; NCT03706729 och NCT03198468 för närmare information).

Remissversio

KAPITEL 17

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendation

- Samtliga patienter med lungcancer, oavsett behandlingsbehov, skall erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska.
- Alla cancerpatienter ska få en skriftlig individuell vårdplan där rehabiliteringsåtgärder skall ingå. Min Vårdplan skall uppdateras kontinuerligt.
- Patienter med lungcancer skall erbjudas hjälp till rökavvänjning om behov för detta föreligger.
- Vid all behandling bör patienten ges stöd till rökstopp.
- Rehabilitering av behandlingsrelaterade biverkningar och symtom som fatigue, illamående, andfåddhet och hosta bör genomföras strukturerat.

Remissversio

17.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra information och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och registreras i kvalitetsregister.

17.2 Min vårdplan

Kontaktsjuksköterskan ansvarar tillsammans med den behandlande läkaren, för att patienten får kontinuerlig information om planerad behandling och om de biverkningar som behandlingen kan medföra.

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/

17.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

17.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering samt kapitlet Uppföljning efter cancerbehandling i detta vårdprogram (se kap 20).

17.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom under utredning och behandling samt efter avslutad behandling. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, skall cancerrehabilitering ingå. För att adekvat kunna kartlägga rehabiliteringsbehovet bör man använda ett bedömningsinstrument. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå.

Vissa rehabiliteringsbehov kan kvarstå livet för vissa patienter. Här kan kvarstående biverkningar efter operation och strålbehandling särskilt framhas. Rehabiliteringsbehovet för enskilda patienter kan således kvarstå efter avslutad uppföljning för den behandlade sjukdomen.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, föräldrar, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

Remissversio

17.4.2 Barn som närstående

Minderåriga barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom har lagstadgad rätt enligt HSL 5kap 7§ till stöd och information från sjukvården. Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har mindre barn som närstående. Barns delaktighet och kunskap under sjukdomstiden är viktig, och sjukvården ska erbjuda och ordna informationssamtal och besök på till exempel berörd vårdavdelning eller mottagning. Patienten och eventuell ytterligare vårdnadshavare bör erbjudas kontakt med kurator för råd och stöd. Barn har rätt till information och bemötande som är anpassad efter deras ålder och ofta är föräldrarna de som bäst kan tala med sitt barn om sjukdomen. Se även Socialstyrelsens ”Barn som anhöriga” (Barn som anhöriga: konsekvenser och behov när föräldrar har allvarliga svårigheter, eller avlider, 2013)

17.4.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis

kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

17.4.4 Fysioterapi

- **Rekommendation**
- **Önskvärt att ha en etablerad kontakt mellan kliniken som patienten är anknuten till och fysioterapeut för att möjliggöra snabb kontakt och relevant kompetens.**
- **Kontakt skall tas direkt när behovet uppstår pga sjukdomens prognos och förändringar i tillståndet**
- **Individuell bedömning innan åtgärd med hänsyn taget till patientens aktuella tillstånd, vårdnivå, tidigare fysisk aktivitetsnivå, sjukdomsfas och behandling och patientens egna önskemål.**

Remissversio

Fysioterapeuten bör ha en aktiv roll i rehabiliteringen av lungcancerpatienter och kan bidra inom ett flertal viktiga områden:

- Hjälp med fysisk aktivitet och eller träning i syfte att bibehålla eller öka patientens fysiska förmåga och välbefinnande.
- Bedömning av förflyttningsförmåga som kan vara förändrad pga. förlamningar (perifer eller central skada) eller skelettmetastaser.
- Utprovning av förflyttningshjälpmedel.
- Andningsterapi i syfte att minska dyspné, optimera sekretmobilisering.
- Ödembehandling vid behov remittering till lymfterapeut.
- I samband med kirurgi sedvanlig fysioterapeutisk pre-och postoperativ fysioterapi gällande andningsvård och mobilisering med hänsyn taget till operationens omfattning. Vägledning i fysisk aktivitet och träning efter kirurgin.

17.4.5 Arbetsterapi

- **Rekommendationer**
- **Kontakt med en arbetsterapeut etableras efter behovsbedömning i ett tidigt skede.**
- **Arbetsterapeuten gör en fördjupad bedömning av patientens aktivitetsproblem och aktivitetsförmåga.**
- **Behov av aktivitetsträning och hjälpmedel ska tillgodoses och bör tas upp i min vårdplan och Rehabiliteringsplan**

Aktiviteter i det dagliga livet (ADL) kan beskrivas som en behovstrappa innefattande personlig ADL (P-ADL), instrumentell ADL (I-ADL), aktiviteter i samhället (arbete-studier) och fritt valda aktiviteter [248] (Vårdguiden/Aktiviteter i dagliga livet/Personlig). Balans i aktiviteter är viktigt för alla människor och bidrar till hälsa [249].

Efter en cancersjukdom och behandling kan det vara svårt att hitta en balans i vardagen av aktiviteter mellan det som är nödvändigt för att klara sin egen vård, aktiviteter i boendet, arbetsförmåga och det som ger stimulans och avkoppling. Aktivitetsbalans påverkas således av såväl fysiska, psykiska, sociala och existentiella aspekter av cancer och cancerbehandling men är inte diagnosspecifikt. Lungcancer i sig och behandlingen kan påverka kognitiv funktion och förmåga. Arbetsterapeuten kan bedöma hur kognitiv funktion och förmåga påverkar aktivitetsutförande. Arbetsterapeuten använder olika bedömningsinstrument för att bedöma funktion och förmåga inför fortsatta åtgärder exempelvis Perceive, recall, plan and perform [250] se mer i Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Efter cancerbehandling kan olika aktiviteter komma att kräva mer energi än tidigare. Vid trötthet eller fatigue och dyspné kan det behövas stöd i att balansera aktiviteter mot varandra för att orka med vardagen (se även www.1177.se/Trötthet vid cancer). Energibesparing eller aktivitetsprioritering handlar om att lära sig vad som gör att det krävs mycket energi. Teamarbete rekommenderas då det oftast finns flera faktorer som samverkar vid aktivitetsproblem.

Åtgärder kan fokusera på information/undervisning, aktivitetsträning och/eller kompensation exempelvis hjälpmedel [251]. Finns det behov av hjälpmedel ska patienten få dessa utprovade och förskrivna (hälso- och sjukvårdslag (2017:30).

Remissversio

17.4.6 Sexualitet och fertilitet

- **Rekommendationer**
- **Sexualitet och fertilitet bidrar till livskvalitet och bör utifrån ett holistiskt perspektiv ingå i vården**
- **Samtala om sexualitet och intimitet. Ge råd och stöd och vid behov remittera till andra yrkesprofessioner. Alla sjuksköterskor och läkare bör kunna samtala utifrån PLISSIT-modellens två första nivåer**
- **Glidmedel, lokal östrogenbehandling och erektionshjälpmedel kan vara av värde för den enskilde patienten**
- **Ändrad sexuell teknik och sexuella hjälpmedel eller läkemedel kan behövas för sexuell aktivitet om så önskas**

Remissversio

Sexualitet är ett grundläggande mänskligt, personligt, individuellt och livslångt behov som bidrar till livskvalitet [252].

Sexualitet uttrycks på många olika sätt och vad den omfattar är individuellt. Oavsett ålder och om personen är hetero-, bi- eller homosexuell, lever ensam eller tillsammans med en partner eller flera partners har sexualitet och intimitet stor betydelse. Oftast är sexualitet förknippat med avskildhet och ses som ett privatområde. Det kan upplevas svårt att prata om sexualitet, både för patienter, partner/partners och vårdpersonal.

17.4.6.1 PLISSIT-modellen

Kommunikation om sexuell hälsa kan förbättras genom att använda sig av PLISSIT-Modellen. Vårdpersonal kan hjälpa och ge stöd genom att samtala om sexualitet och intimitet, ge råd och vid behov remittera till andra yrkesprofessioner med expertkunskap inom området. Som stöd i samtal om sexualitet kan man utgå ifrån PLISSIT-modellen [253]. Modellen förtydligar och konkretiserar den professionella hållningen till frågor som rör sexualitet och sexuell hälsa och beskriver olika nivåer för behandling av sexuella problem. Alla sjuksköterskor och läkare ska kunna samtala utifrån modellens två första nivåer. Om patienten behöver specifika förslag eller intensiv terapi kan remiss till person med sexologisk kompetens utfärdas.

17.4.6.2 Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder ska informeras om risken för infertilitet om denna föreligger och erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Så som infrysning av ovarialvävnad, oocyter eller embryon.

Män som kommer att behandlas med cytostatika som kan påverka fertiliteten ska informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier.

Även om flertalet patienter är efter barnaalstrande ålder och prognosen för många är dålig finns ett visst antal patienter där frågan om fertilitet kan vara aktuell. Om fertilitet inte kan bibehållas är det viktigt med stöd i den sorg som förlusten kan innebära

17.4.7 Hälsoaspekter och egenvård

Kontaktsjuksköterska och läkare bör informera patienten om Socialstyrelsens råd för hälsosamma levnadsvanor under behandling. Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör ha rutiner för hur man erbjuder stöd till patienter som vill förändra sina levnadsvanor (Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor). För individuella råd om levnadsvanor och egenvård under pågående cancerbehandling hänvisas till Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

17.4.8 Tobak

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterska och läkare informera om rökningens negativa effekter vid behandling, och uppmuntra till rökstopp. Vid behov kan patienten hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00.

17.4.9 Alkohol

Alkohol kan ge ökad risk för biverkningar, i form av ökad blödnings- och infektionsrisk, under behandling. Flera cancerläkemedel metaboliseras i levern och interaktioner med alkohol kan medföra antingen sämre effekt av läkemedlet eller ökad biverkningsrisk. Kontaktsjuksköterska och läkare bör därför rekommendera patienten att vara återhållsam med alkohol under pågående behandling. Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48.

17.4.10 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet kan minska biverkningar i samband med behandling på både kort och lång sikt. Under behandlingen ger fysisk aktivitet minskad trötthet och oro samt bättre sömn och livskvalitet. Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingsintensitet, infektionskänslighet och blodvärden.

17.4.11 Matvanor

Hälsosamma matvanor gör att patienten bättre klarar av de biverkningar som orsakas av behandlingen. Det är viktigt att patienten får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen, och de kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem

Remissversio

17.4.12 Komplementär och alternativ medicin

Läkaren och kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerbehandlingen. Patienten bör erbjudas information om eventuella interaktioner med ordinerad cancerbehandling. Ett exempel på information om komplementärmedicin riktad till patienter på www.cancercentrum.se

17.4.13 Solvanor

Informera patienten om att vara försiktig med att vistas i starkt solljus i samband med strålbehandling och viss medicinsk behandling eftersom huden då är mer känslig för solljus. Patienten bör i särskilda fall rekommenderas att använda solskydd med hög solskyddsfaktor och vistas i skuggan.

17.4.14 Kunskap och stöd

Informera patient och närstående om patientföreningen, Lungcancerföreningen (se appendix 1) (www.lungcancerforeningen.se) och Cancerfonden (www.cancerfonden.se) Här finns aktuell och saklig information om bl.a. diagnos, cytostatikabehandling, att vara närstående och vad som händer efter cancerbeskedet.

17.5 Omvårdnad vid onkologisk behandling

17.5.1 Fatigue och nedsatt fysisk form

Patienter med Lungcancer behöver få information om att de kan uppleva fatigue och fysisk svaghet, och de bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och att fortsätta med dagliga aktiviteter. Kontakt med arbetsterapeut och/eller fysioterapeut tas vid behov för bedömning av rehabiliteringsbehov och -insatser. Se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

Remissversio

17.5.2 Illamående

Illamående vid onkologisk behandling bör bedömas kontinuerligt och förebyggas med antimetika. Patienter under pågående onkologisk behandling skall följas upp avseende illamående för att möjliggöra tidig intervention vid tilltagande illamående. Frånsett farmakologisk behandling med antimetika bör patienter vid behov bedömas av dietist för ytterligare åtgärder. Ytterligare information om behandling av illamående finns i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering

17.5.3 Andfåddhet och hosta

Andfåddhet och hosta kan var symtom kan var symtom på pneumonit orsakad av strålbehandling eller immunterapi. Behandlingsorsakad pneumonit kan vara allvarlig och skall behandlas med steroider. Se kapitlet 13.2 för strålbehandlingsorsakad pneumonit och riktlinjer för handläggande av immunrelaterad toxicitet (www.cancercentrum.se) för immunterapiorsakad pneumonit.

Förutom farmakologisk behandling kan bedömning av fysioterapeut vara till hjälp får rehabiliteringsåtgärder som kan lindra symtomen för patienten.

17.6 Omvårdnad vid andningsproblem

17.6.1 Andnöd

Andnöd (dyspné) är en subjektiv upplevelse som bara patienten själv kan veta hur kraftig eller ångestskapande den är. Den underliggande orsaken ska behandlas eller åtgärdas så att det medför symtomlindring för patienten. När riktad behandling inte hjälper ges läkemedel som påverkar andningscentrum och därmed andfåddhetskänslan. Frånsett riktade åtgärder mot orsaken till patientens andfåddhet kan andra omvårdnadsåtgärder övervägas. För patienter som tillbringar en del av dagen i sängläge kan kontakt med arbetsterapeut och fysioterapeut vara av stort värde för att underlätta andningen för patienten. Se kaptiel 15.1 Dyspné och Nationellt vårdprogram palliativ vård.

17.6.2 Hosta

Hosta är vanligt vid lungcancer och kan orsakas av även vara en behandlingsrelaterade biverkan. Vanligast är pneumonit orsakad av strålbehandling eller immunterapi. Vid misstanke om att hostan är behandlingsrelaterad biverkan skall detta behandlas specifikt. Vid besvärande hosta relaterad till patientens grundsjukdom bör patienten bedömas av fysioterapeut för bedömning och ytterligare behandlingsåtgärder och rehabiliterande åtgärder. Se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering samt kapitel 15.6 Hosta

17.7 Palliativ vård och vård i livets slutskede

Palliativ vård avser all vård som inte är kurativt syftande och syftar till att förbättra livskvaliteten och lindra symtom för patienten. Den palliativa vården ska tillgodose fysiska, sociala och existentiella behov. Den ska även kunna ge anhöriga stöd i sorgearbetet. Den övergripande uppgiften är att försöka möjliggöra patienten att leva så fullvärdigt som möjligt trots tumörsjukdom. Detta betyder en aktiv helhetsvård med omtanke och engagemang, vars syfte är att ge en förbättrad total livskvalitet när bot inte längre är möjlig. Tidig inskrivning i ett palliativt team är att föredra vid behandling av avancerad sjukdom för att möjliggöra en specialiserad multidisciplinär symtomlindrande behandling och omhändertagande. Palliativ vård i livets slutskede syftar till att lindra allvarliga symtom som smärta, ångest, andnöd och agitation under patients sista tid. Läs mer i Nationellt vårdprogram palliativ vård.

Remissversio

KAPITEL 18

Psykosocialt omhändertagande

Det här kapitlet tar sin utgångspunkt vad det som patient kan innebära att drabbas av svår sjukdom, detta i syfte att ge en förståelse för patienters psykosociala processer. Därefter fokuserar kapitlet på mötet mellan patient och sjukvård och hur sjukvården via bemötande, information och psykosociala insatser kan underlätta för patienter i deras nya livssituation.

Innehållet i kapitlet kan grovt sammanfattats i följande punkter:

- Lungcancersjukdom på verkar livet på så väl symbolisk/existentiell nivå som på en praktisk/vardaglig nivå. Hur enskilda patienter tolkar och hanterar sin livssituation beror av deras sociokulturella och livshistoriska sammanhang.
- I hotfulla situationer söker människor instinktivt *relation* till den person/instans som kan hjälpa, vid svår sjukdom är sjukvården en sådan instans. En god relation till sjukvården skapar därför trygghet i en svår livssituation.
- Detta underlättas av att sjukvården agerar som ”en säker hamn” eller ”en hjälpande plan”, i konkreta termer att sjukvårdsteam och enskilda vårdgivare strävar efter att förmedla expertis, kontinuitet, engagemang och respekt till patienten.
- Patienters preferenser till information och delaktighet varierar och kan vara föränderliga över tid. Information kan därför både underlätta och försvåra beroende på om den anpassas till patientens aktuella situation, önskan och behov.
- Att ge dåliga besked kräver särskild förberedelse och intoning på patienten som person, hens situation, önskan och behov.
- För svårt sjuka patienter är vardagen central, att försöka leva som vanligt och fokusera på nuet samt ha en *tro* om att livet går vidare även om man vet att det snart kommer att ta slut. Som vårdpersonal och anhöriga runt den som är sjuk är det värdefullt att förstå den processen.
- Med lungcancersjukdom följer en rad psykosociala belastningar. Patienter bör systematiskt och regelbundet få frågan om hen är intresserad av kontakt med kurator, psykolog eller annan professionell med den kompetens som är aktuell för att hantera dessa belastningar.

Remissversio

18.1 Psykosociala innebörder av lungcancersjukdom

Att bli sjuk i lungcancer är en omvälvande livshändelse som förändrar livet på ett genomgripande sätt för den som är drabbad och personerna runtomkring hen. Bemötande och omhändertagande av patienter och anhöriga tjänar därför på en förståelse hos vårdgivare för vad de psykosociala utmaningarna kan innebära. Innebörder av svår sjukdom har beskrivits på olika sätt i litteraturen

men vanliga förklaringar ser vi i termer av ett biografiskt avbrott [254] och förluster [255] i livets fysiska, sociala, psykologiska och existentiella dimensioner.

Vi människor tenderar att ta vår existens och vårt välbefinnande för givet medan sjukdom, katastrofer och död ses som avlägsna risker. Vi lever så att säga i en ”illusion av osårbarhet” [256] då det gör oss trygga och ger en känsla av att tillvaron och framtiden är relativt förutsägbar och självklar. Alternativet vore att leva i ständig riskberedskap och vi skulle kort sagt ha svårt att fungera i vardagen. Att drabbas av en allvarlig sjukdom utmanar därför de allra flesta patienters tänkta livslinje, den ryms inte i vad man har föreställt sig att möta i livet, åtminstone inte i den närmaste tidshorisonten. Sjukdomen blir ett brott i det pågående livsloppet, ett biografiskt avbrott. Cancer, och kanske särskilt cancersjukdomar med sämre prognos, som lungcancer, har också en särskild laddning som ofta associeras till död, och beskedet innebär att patienten konfronteras med sin dödlighet. Många patienter försätts därmed i ett kristillstånd i samband med utredning eller diagnosbesked. De förklaringssystem som vanligtvis fungerar för att hantera och förstå sig själv och sin omvärld rämnar och frågor som ”varför jag?” ”varför nu?” är vanliga. Det är ofta svårt att begripa och orientera sig i vad som sker. Sjukdomen påverkar alltså livet på en symbolisk nivå i det att existentiella frågor aktualiseras och kan innebära en fundamental omvärdering av sig själv och hur man förhåller sig till livet. Sjukdomen påverkar även personens liv på en praktisk nivå, med diagnosen följer att anpassa sig själv och sin vardag till en behandlingsprocess där sjukvården sätter agendan och till de biverkningar som följer.

I den sammantagna processen ryms en rad förluster. Dessa varierar mellan patienter men kan övergripande beskrivas som förlust av osårbarhetsillusionen, intakta funktioner, oberoende samt förlust av det sociala varat [255].

Som respons mobiliserar personen resurser av praktiskt, socialt, ekonomiskt, medicinskt och kulturellt slag för att hantera sin situation [254].

Hur enskilda personer tolkar och hanterar sin nya livssituation samt vilka resurser man mobiliserar präglas av det sociokulturella och livshistoriska sammanhang personen finns i (exempelvis tidigare livserfarenheter och kulturtillhörighet). Därför är det viktigt med interkulturell medvetenhet och kompetens och sträva efter att förstå för kulturella mönster och se till individuella variationer hos patienten.

Remissversio

18.2 Relation till sjukvården

För många patienter är cancersjukvården ett nytt sammanhang och alla har inte heller någon tidigare erfarenhet av att vara sjuk. I mötet med sjukvården ställs kroppen i fokus, sjukdomen och dess symtom, behandlingar och påföljande biverkningar. Kroppen, som hos en tidigare frisk patient ofta är placerad i medvetandets kulisser, får plötsligt huvudrollen. Det blir uppenbart att kroppen utgör själva förutsättningen för liv och att detta liv nu är hotat.

I situationer som uppfattas som hotfulla eller där lösningen ligger bortom den egna förmågan söker människor kontakt med den person eller instans som de tror kan hjälpa. Detta är ett instinktivt, allmänmänskligt beteende som vi har ägnat oss åt i alla tider. Idén om vem eller vilken instans som kan stå för hjälpandet har dock varierat i relation till rådande kulturella trosföreställningar och tillgänglig medicinsk kunskap. Vi är så att säga predisponerade till att söka hjälp, skydd och trygghet i utsatta situationer [257]. En lungcancersjukdom är ett exempel på en

hotfull situation där varken den egna eller tidigare etablerade tillflyktsorters (partner, nära vänner) förmåga är tillräcklig och sjukvården tonar därmed fram som en hjälpande instans. Mot bakgrund av den utsatta situation som patienten befinner sig i, där sjukvården är vad som står emellan hen och döden, får relationen till sjukvården en ofta stark psykologisk innebörd. Sjukvården innebär hopp om bot eller förlängd levnadstid samt hopp om lindring och tröst. Den är därför inte enbart en medicinsk hjälpare utan också en potentiellt (och ofta önskvärd) ”säker hamn” att relationellt knyta an till. Flertalet internationella studier visar samstämmigt på detta [258, 259]. En god relation till sjukvården beskrivs som ett upptagande i ’en hjälpande plan’ som ger känsla av lugn och förtröstan hos patienten – en ’säker hamn’ [259]. Denna hamn konstitueras av att sjukvården som helhet, av alla som patienten möter under sin sjukdomstid; receptionist, sjuksköterska, läkare, kurator, operationsplanerare, sjukgymnast osv förmedlar expertis, kontinuitet, respekt och engagemang för patienten. Det här är inte alltid lätt eller möjligt att leva upp till i sjukvården, en allt mer specialiserad och nivåstrukturerad vård utmanar våra möjligheter att exempelvis upprätthålla kontinuitet, men poängen är alla personalkategorier kan sträva efter att möta patienten på ett sätt som förmedlar idén om den ’hjälpande planen’. Gemensamma ansträngningar ökar patientens möjlighet att knyta an till sjukvården som ’säker hamn’ vilket gör att situationen känns tryggare.

18.3 Livets röst och medicinens röst

Mötet mellan patient och sjukvård har liknats vid två röster som möts, Livets röst (the Voice of the Life World) och Medicinens röst (the Voice of Medicine) [260] av Livets röst, sjukdomens subjektiva innebörd för patienten och hur denne hanterar sin situation, har beskrivits ovan. Medicinens röst kan, i en något vid tolkning, förstås som sjukvårdens fokus på sjukdom, diagnos och behandling samt förväntningar på hur patient och anhöriga ska reagera och föreställningar om hur sjukvården å sin sida bör agera och hantera patienten. Ibland kan dessa röster krocka eftersom människor inte alltid reagerar enligt förväntan. Två områden där dessa krockar kan uppstå gäller information och delaktighet samt patientens ansträngningar för att skapa och upprätthålla hopp i en hotfull situation.

Remissversion

18.3.1 Information och delaktighet

När det gäller information har läkarrollen en speciell betydelse. Läkaren ger besked om diagnos och information om behandling och sjukdomsförlopp och har också den yttersta medicinska expertisen. Ur patientens perspektiv kan läkaren därför uppfattas som den som ytterst står mellan patienten och döden. Det sätt på vilket kommunikation förs och information ges har därför en väsentlig betydelse. Sjukvårdens inställning till och föreställningar (Medicinens röst) i dessa frågor har förändrats mycket på relativt kort tid. Från en paternalistisk hållning gentemot patienten, som ofta inte ens fick veta sin diagnos [261], till vad som idag benämns som personcentrerad vård (Ekman et al, 2011). I syfte att ge patienten mer autonomi och ökad delaktighet har vissa studier förespråkat ”full disclosure” [262] och betraktat information som något gott per se, ett verktyg som förväntas ge minskade nivåer av ångest och depression samt ökad livskvalitet för patienten. Andra studier har dock nyanserat och problematiserat denna hållning och poängterar att information alltid sker i ett sammanhang av patient-läkarrelationen [263, 264]. Information kan

vara såväl underlättande som försvårande utifrån sammanhanget [259], dvs beroende på hur den anpassas till patientens aktuella situation, önskan och behov. Studier kring cancerkirurgi har visat att komplexiteten i läkarens uppgift vid informationsgivande är att ge information och samtidigt hantera/balansera patientens hopp och autonomi [265]. Patienter har olika behov och inställning till information och delaktighet. En del söker all information medan andra tydligt inte vill veta så mycket. Med dessa patienter bör läkaren informera på ett sätt som lämnar mentalt utrymme för patientens eget sätt att hantera sin utsatthet/situationen. Ge ett anslag av allvaret, vissa patienter frågar vidare medan andra inte ännu kan hantera mer detaljerad information men kan behöva återkomma senare med tydliggörande frågor.

Vad gäller beslutsfattande är delat beslutsfattande (shared decision) ett uppseglande begrepp. Dock är det viktigt att påminna sig om att relationen mellan läkare och patient är asymmetrisk (precis som alla relationer mellan hjälpare och hjälpsökande). Ställd inför avgörande val har många patienter svårt att lita på egna beslut och söker vägledning i läkarens expertis. Salmon & Young (2017) pekar på evidens för att patienter främst värderar läkare som visar klinisk expertis och som tar en ledande roll i viktiga beslut. Dock vill de flesta på ett respektfullt sätt få veta rationalen bakom beslutet och också känna möjligheten att säga nej (patienten så att säga 'äger frågan' ('ownership') men väljer att lämna beslutet till läkaren [265]. Viktigt är också att komma ihåg är att patienters preferenser kring information och delaktighet är föränderliga. [266] påtalar vikten av att i samklang med patienten regelbundet stämma av vad hen har för preferenser kring information och delaktighet då de inte sällan förändras under sjukdomsförloppet på ett sätt som inte alltid följer sjukvårdens förväntan.

Remissversio

När det gäller att ge dåliga besked ('breaking bad news') finns mycket skrivet och särskilt intressant är studier utifrån patientperspektiv. Det är en balansgång mellan att å ena sidan säga för lite och därmed ge orimliga förhoppningar och å andra sidan vara alltför tydlig och därmed störa möjligheterna till ett, om än kanske kort, fortsatt meningsfullt liv [264] Vanligtvis betonas avskildhet, lugn, gott om tid, enkelt språk, empati och värme samt en sammanfattande avslutning. Till detta kan man lägga vikten av att läkaren:

- Är inläst och kan förmedla att hen vet vad man talar om
- Inför samtalet reflekterat över den sjukes 'världsbild', preferenser till information och delaktighet och under samtalet strävar efter att vara följsam till detta
- Funderat över vilka 'motvikter' (förtydliga hopp) som kan förmedlas
- Är beredd på att ge en snar återbesökstid
- Med sitt sätt förmedlar att patienten är upptagen i 'en hjälpande plan' (empati, respekt, expertis)

18.3.2 Vardagsliv och mentala manövrar

En rad faktorer bidrar till att patienter med lungcancer är i en psykosocialt sett mer utsatt position än patienter med många andra cancersjukdomar. Den relativt dystra prognosen, den omfattande biverkningsbördan samt det stigma inkluderat skuld och skam som behäftas med just

lungcancer är belastande att leva med. Trots detta är patientgruppen relativt förbisedd i forskningen kring psykosociala aspekter och hur stöd kan anpassas till just denna grupp patienter. Från livskvalitetstudier vet vi dock att i jämförelse med andra cancersjukdomar rapporteras de högsta nivåerna av distress (ångest och depression) av patienter med lungcancer [267]. Vidare att sjukdomen innebär en rad sjukdomsrelaterade förluster [268]oro för framtiden (Broberger et al, 2007), rädsla för att försämras och för att bli en börda för anhöriga [269). Oväntade symtom skapar mer stress och oro och fatigue är det symtom som upplevs mest belastande i det att det hindrar vardagslivet {Salander, 2016 #674].

Studier av hur patienter med lungcancer reflekterar över och lever i sin vardag visar att man, efter en initial period av den oro och förtvivlan som beskrevs ovan, tenderar att sträva efter att leva som vanligt [270]. Genom att fokusera på nuet och vad som i vardagen fortfarande kan hållas för normalt, hålls svåra tankar om framtiden och döden på avstånd. En mental manöver som, likt hur patienter idealiserar behandling och distanserar sig från sjukdomen [271], hjälper till att skapa hopp, normalitet och helt enkelt gör livet lättare att leva. Detta handlar om att välja perspektiv, att patienter vill ha en *idé* om att livslinjen fortsätter, även om de i mer tysta stunder har vetskapen om att det snart kommer att ta slut. Vardagen blir så att säga en bro från konfrontationen med sin dödlighet tillbaka till livet.

Detta sätt att skapa hopp och göra livet lättare att leva kan ibland missförstås av de runt omkring den som är sjuk. Det förekommer föreställningar om att döden och den återstående tiden ska närmas med en öppenhet inför vad som väntar. Vårdgivare och anhöriga med dessa föreställningar kan söka efter dem i patientens beteende, ibland som en slags bekräftelse på att den som är sjuk har förstått allvaret. Patienter i processen av att skapa hopp kan därför uppfattas som verklighetsfrånvända med orealistiska förväntningar. En sannolik förklaring, som alltid bör övervägas, är dock att det handlar om patientens ansträngning i att behålla sin självbild och skapa möjlighet att vara närvarande *i livet* medan det pågår (Livets röst). För att inte i onödan störa den här processen hos patienten är det värdefullt att man som vårdgivare känner till hur den hoppskapande processen kan se ut hos sig men också vilka föreställningar av att leva nära döden man själv bär på.

Remissversion

Sammanfattningsvis kan vårdpersonal underlätta för patienter genom att:

- Förbereda patienten på förväntade symtom av sjukdom och biverkningar av behandling.
- Uppmuntra att ta kontakt med kontaktsjuksköterska vid nytillkomna symptom eller besvär som man inte känner igen för att snabbt få en bedömning och kunna avvärja onödig oro.
- När patientens agerande är svårt att förstå, reflektera över det utifrån processen att skapa hopp och strävan att leva som vanligt.

18.3.3 Anhöriga

Vad gäller anhöriga tycks de använda sig av liknande strategier som patienter i att fokusera på nuet men ha en mer pragmatisk hållning i hanteringen av det konkreta vardagslivet och i synen på

framtiden [272]. Anhöriga kan behöva professionellt stöd i så väl hanteringen av sorg och distress kring cancersjukdomen men också i hanteringen av vardagen [273]. Familj och nära vänner är ofta ett viktigt stöd för patienter men relationerna utmanas givetvis av sjukdomen. Ibland kan patienters strävan att leva som vanligt och markera oberoende vara svårt att förstå för anhöriga. Det kan då underlätta för dem att få hjälp att förstå patientens process.

Sett till barn som anhöriga har sjukvården hälso- och sjukvårdslagen (5 kap 7§) skyldighet att särskilt uppmärksamma barn och se till att de får information, råd och stöd (SFS 2017:31). Barn räknas som anhörig till patienter de varaktigt bor tillsammans med men också andra vuxna i barnets direkta närhet. Ett barn påverkas av att en anhörig insjuknar i lungcancersjukdom, däremot varierar konsekvenserna. Hur det blir för barnet tycks vara avhängigt på hur föräldrarna/vårdnadshavarna och familjen klarar av att hantera situationen (Socialstyrelsen, 2013). Barn behöver också hjälp att förstå vad som händer med den som är sjuk. Adekvat information kan undanröja risk för osäkerhet, fantasier och uppfattningar som är värre än verkligheten. Erbjud och rekommendera vårdnadshavaren/vårdnadshavarna kontakt med kurator för stöd i föräldrarollen samt var beredd att vid behov träffa barn för att ge information.

En förälders död är något av det mest dramatiska som kan hända ett barn och kan få långsiktiga konsekvenser för barnets psykiska hälsa. Kvarvarande vårdnadsgivares omsorgskapacitet beror mycket på att de själva får stöd att hantera situationen, både kring själva döendet och avskedet som i det fortsatta livet. Särskilt viktigt att beakta är att barn till ensamstående föräldrar får veta hur deras livssituation kommer att se ut. Se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering och Socialstyrelsens kunskapssammanfattning (2013) för mer fördjupad information.

Sammanfattningsvis kan vårdpersonal underlätta för anhöriga genom att:

- Erbjuda psykosocialt stöd, vid behov hos kurator eller psykolog
- Vid behov, ge anhöriga möjlighet att förstå patientens process och beteende
- Erbjud stöd i föräldrarollen till patienter och anhöriga med minderåriga barn
- Ge barn möjlighet att få information och ställa frågor på sina egna villkor och få veta till vem de kan vända sig om de har fler frågor

18.4 Psykosocialt bemötande

Som beskrivits ovan (17.2) är det underlättande för patienten att sjukvården via expertis, kontinuitet, respekt och engagemang agerar som en ’säker hamn’ och förmedlar att det finns ’en hjälpande plan’ att knyta an till. Här är alla personer som patienten möter i vården delaktiga. Läkare står för den yttersta medicinska expertisen och kontaktsjuksköterska för den övergripande kontinuiteten, men nyckelingredienserna (expertis, kontinuitet, respekt och engagemang) är viktigt i teamets alla delar och specialistkompetenser. Ett fungerande team där medlemmarna är insatta i och har tillit till övriga medlemmars kompetens, är trygga med varandra och ett fungerande samarbete är viktigt för att matcha patientens behov med resurser i teamet och det främjar patientens helhetsintryck av sjukvården. I praktiken kan det dock vara svårt för team att

Remissversio

fungera så på grund av organisatoriska, strukturella eller relationella skäl. När patientens team är utspritt på olika sjukhus eller kliniker, bristande rutiner för samverkan och tidsbrist är exempel på omständigheter som försvårar. En strävan hos varje vårdgivare att, så gott det är möjligt, agera som 'en hjälpande plan' kan dock sluta en del av de glapp som kan uppstå för patienten och öka hens trygghet i sjukvården.

18.4.1 Psykosociala insatser

Psykosociala behov vid lungcancer är mångfacetterade, sjukdomen påverkar hela livet inbegripet dimensioner som relationer, ekonomi, boende och sysselsättning och vilka behov enskilda patienter och anhöriga har beror av deras livssammanhang. Det finns därför ingen enhetlig mall för vilka psykosociala insatser en patient behöver och det är också svårt att rangordna dessa. I det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering görs en uppdelning av grundläggande, särskilda, avancerade och mycket avancerade behov. Grundläggande rehabiliteringsbehov ska i första hand tillgodoses av läkare och kontaktsjuksköterska medan övriga behov tillgodoses av andra teamprofessioner eller särskilda rehabiliteringsteam. Hur gränsdragningen mellan olika nivåer görs i praktiken är dock inte helt självklar. All sjukvårdspersonal behöver därför ha en lyhördhet för vilka behov och förväntningar som patienten förmedlar och vad av detta som hen vill ha hjälp med. När det kommer till behov som överstiger egna kompetensen eller förmågan bör man erbjuda patienten att hjälpa till att etablera kontakt med en teammedlem eller rehabiliteringsteam som kan tillgodose dessa behov. Det är givetvis av vikt att ha god kännedom om övriga teammedlemmars kompetens [274].

Vid lungcancer är det vanligt att patienter genomgår emotionella upplevelser av förlust, förtvivlan, oro och rädsla [268]. Detta kan ta sig olika uttryck, vissa har svårt att formulera sig mitt i krisen, eller det biografiska avbrottet, medan andra har lättare att sätta ord på sina upplevelser. Rent psykologiskt kan ett biografiskt avbrott behöva kognitiv bearbetning, att med hjälp av en professionell (kurator eller psykolog) begripliggöra och omfatta vad som skett och sker. Vad gäller psykologisk behandling är det svårt att veta vilka patienter som det lämpar sig för. Det tycks åtminstone inte vara tillräckligt att identifiera patienter via screeninginstrument som läser av måendet. Studier talar för att var femte patient önskar professionell psykologisk hjälp men att detta inte står i klar relation till angiven nivå av t ex ångest/depression [275]. Det tycks alltså vara en sak att må dåligt och en annan att önska professionell samtalskontakt för detta. Ett enkelt förhållningssätt [276] är att systematiskt ställa frågan om patienten (eller anhörig) är intresserad av en samtalskontakt med en kurator som patienten kan få tala med och i så fall erbjuda sig att förmedla kontakt. Denna fråga kan ställas regelbundet, inte enbart när patienten visar kris- och sorgereaktioner, då det ytterst handlar om patientens egen motivation och beredskap till att ta emot hjälp.

Kuratorn är den teammedlem som specifikt står för och inriktar sig på det psykosociala perspektivet i cancersjukvården. Kuratorns huvudsakliga uppdrag är att verka för att främja patienters och anhörigas levnadsvillkor. Kortfattat handlar det om att erbjuda möjlighet att psykologiskt bearbeta livsomställningen och vara en länk till samhälleliga insatser vid mer komplexa sociala behov. Patienters initiala motiv till kuratorskontakt är ofta knutna till cancersjukdomen, reaktioner på att ha drabbats och frågor om hur man ska leva vidare trots den

Remissversio

nya utsattheten [277]. Därefter vidgas inte sällan fokus till att skapa en ny normalitet och kontakten rymmer sociala och juridiska spörsmål samt frågor som rör patientens relationer. Detta pekar hur varierade behov patienter kan ha, och att det är av vikt att vårdpersonal är uppmärksam på hela repertoaren av potentiella problem, även de av mer social/relationell karaktär. Det är värt att understryka att vissa patienter inte i första hand oroar sig för och söker hjälp för egen del, utan önskar hjälp med relationsproblem som kan ha aktualiserats av sjukdomen eller också funnits med sedan tidigare. Sjukdomstiden ger ibland anledning och tid att reflektera kring hur man har det och en del tar tillfället att reda ut olika knepigheter i livet. Även om det inte självklart tycks höra till sjukvårdens uppdrag måste vi här vara på det klara med att vi här kan underlätta för patienten, och möjligen även för hens anhöriga, genom att minska den totala belastningen i livet.

Samtida forskning om psykologisk behandling betonar betydelsen av relationen mellan patienten och hjälparen [278]. En förtroendefull relation, arbetsallians, med en hjälpare som är genuint intresserad av att förstå och hjälpa är själva grunden för allt psykologiskt inriktat förändringsarbete. Även inramningen för samtalen spelar roll, att det finns en avsatt tid i avskildhet, och vidare en samstämmighet i förväntan på att hjälpen kan förmedlas och hur detta ska gå till. Väl i en etablerad samtalsrelation är det viktigt att sokratiskt lyssna och undra tillsammans med patienten kring vad förtvivlan bottnar i, vad den har för innebörd och konsekvens för personen som bär på den. Att respektfullt vrida och vända på upplevelsen kan vara ett sätt att avdramatisera. Vidare kan erfarenheten av en hjälpare som inte skyndar till ogrundade försäkringar, utan finns kvar och reflekterar vidare kring det svåra, kontrastera till hur andra omkring personen reagerar, vilket inte sällan gör att patienten känner sig lämnad med det svåra. Det öppna reflekterandet förmedlar alltså omtanke och trygghet. Det reflekterande förhållningssättet kan också kombineras med mer strukturerade interventioner.

Även om kuratorn har den mest framträdande rollen i psykosociala frågor har all personal i cancersjukvården en psykosocial innebörd för patienter. Ibland uppstår det en speciell kontakt mellan en teammedlem och patient som tycks ha en hjälpande eller terapeutisk betydelse för patienten. Kanske har vårdgivaren förmedlat genuint intresse, omtanke och tillgänglighet och relationen innehåller något mer än mötena vanligtvis gör – man kan känna sig speciellt viktig och som att det finns en speciell förväntan från patientens sida. En god idé när detta sker är att söka upp en kurator eller psykolog för att tillsammans reflektera över hur man ska hantera relationen och kanske hur man själv går vidare. Att möta och lyssna till utsatthet och förtvivlan kan sätta den egna världsbilden i gungning, en slags sekundärtraumatisering eller vad som också kallats för ’the cost of caring’ [279].

Remissversio

KAPITEL 19

Andra intratorakala tumörer

19.1 Karcinoider

Rekommendationer

Rekommendation utredning:

- Kartlägg tumörutbredning med DT torax och buk.
- Utför PET/DT med 68-Gallium-DOTA-X (DOTATOC eller DOTATATE) för bedömning av somatostatinreceptoruttryck och tumörutbredning.
- Vid mer snabbväxande tumörer (högre Ki67 %), överväg även FDG-PET.
- Gör bronkoskopi/EBUS med biopsi för histopatologisk [illegible]ning.
- Gör serologisk provtagning med kromogranin A och överväg 5-HIAA samt ibland S-kortisol.

Rekommendation behandling:

- Kirurgi är förstahandsbehandling för lokaliserad och resektabel tumör.
- Postoperativ torakal radioterapi är indicerad vid tveksam radikalitet.
- Primär radioterapi kan övervägas om patienten är medicinskt inoperabel.
- Vid lokalt avancerad inoperabel sjukdom kan kombinerad radiokemoterapi övervägas vid atypisk karcinoid.
- För patienter med levermetastasering och i övrigt begränsad sjukdomsutbredning, överväg lokoregional behandling av levermetastaser.

Systembehandling

- Somatostatinanaloger (SSA) rekommenderas för funktionella tumörer för att kontrollera hormonella symtom. SSA kan också övervägas som första linjens terapi i tumörhämmande syfte till somatostatinreceptorpositiva tumörer, i synnerhet vid lågt proliferationsindex.
- Everolimus är det läkemedel som för närvarande har bäst formell evidens när det gäller att hämma tumörtillväxten.
- Cytostatika: temozolomid, ensamt eller i kombination med kapecitabin, alternativt streptozotocin + 5-FU ev. kombinerat med doxorubicin. Platinumkombinationer ges endast vid högprolifererande sjukdom.
- 177Lutetium-octreotat kan övervägas till patienter vars tumörer uttrycker somatostatinreceptorer.

Remissversio

19.1.1 Inledning

Bronkialkarcinoider är en relativt ovanlig tumörform som histopatologiskt klassificeras som maligna epiteliala tumörer, men som generellt har ett gynnsammare förlopp än lungcancer i övrigt. Karcinoider, av vilka primära bronkialkarcinoider endast utgör en mindre andel (de flesta utgår från bukorgan), räknas också till gruppen neuroendokrina tumörer (NET) och benämns även som Lung-NET. Kirurgins plats i behandlingen är väletablerad, medan evidensen för annan onkologisk behandling är svagare. Föreliggande behandlingsrekommendationer skall därför ses som ett pragmatiskt förhållningssätt i ett läge med begränsad vetenskaplig evidens. Dessa förhållanden motiverar också att patienter med bronkialkarcinoid och behov av onkologisk handläggning annan än kirurgi handläggs på enheter med samlad kompetens avseende neuroendokrina tumörer. Detta skapar förutsättningar för systematisk utvärdering av behandlingar, och möjlighet att inkludera patienterna i kliniska prövningar.

19.1.2 Förekomst

Incidensen av primär bronkialkarcinoid anges till 0,6–0,7 x 10^{-5} [234, 280, 281]. I Sverige diagnostiseras årligen ca 80 nya fall. I det svenska lungcancerregistret registrerades under 5-årsperioden 2012–2016 totalt 424 nya fall av karcinoider, vilket utgjorde 2,3 % av alla registrerade fall av lungcancer (se avsnitt om Registrering). Sjukdomen är vanligast mellan 50 och 60 års ålder, men förekommer även hos barn. Ca 2/3 av patienterna är kvinnor.

19.1.3 Etiologi

Det finns inget säkert samband mellan tobaksrökning och förekomst av bronkialkarcinoider, till skillnad från övriga neuroendokrina lungtumörer såsom småcellig lungcancer och storcellig neuroendokrin lungcancer, där rökningen har en central roll. Bland patienter med bronkialkarcinoid anges 46 % vara tidigare rökare vid diagnos, jämfört med 3 % vid småcellig cancer och 15 % vid adenokarcinom (se avsnitt om Registrering, Tabell 21.1). Andelen rökare anges dock vara högre vid atypisk än vid typisk karcinoid, vilket antyder att rökning kan vara kopplad till en ökad andel tumörer med lägre differentieringsgrad [282]. Patienter med multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1), och sannolikt även patienter med DIPNECH (se nedan), har en ökad risk att få karcinoid.

Remissversio

19.1.4 Patologi

Se avsnitt 8.4.6 Karcinoid.

19.1.5 Klinik och symtom

Bronkialkarcinoider kan vara perifert eller centralt lokaliserade. Patienter med centralt lokaliserade tumörer insjuknar ofta med hosta, hemoptys eller symtom på central luftvägsobstruktion och ”pip i bröstet”, ibland med recidiverande pneumonier. Till skillnad från karcinoider med gastrointestinalt ursprung är endokrina symtom ovanliga (funktionella tumörer), men förekommer och inkluderar karcinoidsyndrom, atypiskt karcinoidsyndrom och Cushings syndrom.

- Karcinoidsyndrom beror på endokrin insöndring av serotonin eller andra vasoaktiva produkter från tumören, och ses hos 1–3 % med flush, diarré, högersidig hjärtsjukdom och astma. Karcinoidsyndrom förutsätter som regel levermetastasering, och uppstår då

endokrina produkter från tumören inte bryts ner i levern utan passerar till högerhjärtat. Det finns även en ökad risk för plackbildning på tricuspidalis- och pulmonalisklaffarna.
- Atypiskt karcinoidsyndrom uppstår till följd av ökad histaminfrisättning från tumören, med flush, periorbitala ödem, tårsekretion, astma, nästäppa och diarré.
- Cushings syndrom ses i ca 2 % av fallen.

Metastatisk sjukdom förekommer fr.a. vid atypisk karcinoid, där upp till 70 % kan ha spridning till regionala lymfkörtlar eller fjärrmetastaser, men ses mer sällan (5–20 %) vid typisk karcinoid. Symtombilden är i dessa fall beroende på metastaslokal.

Mellan 30 och 50 % av patienter med bronkialkarcinoid är symtomfria vid upptäckten, då röntgen eller DT kan ha gjorts med annan frågeställning.

19.1.6 Utredning

Datortomografi av torax och över delen av buken är centralt i utredningen för bedömning av tumörutbredning. Karcinoider ses ofta som välavgränsade tumörer, ibland med punktat eller diffusa förkalkningar. Vid central lokalisation kan atelektas uppstå. Vid behov av förbättrad leverdiagnostik bör 3-fas DT utföras alternativt MR.

FDG-PET som ofta görs för diagnostik av perifera ”runda lungar” i lungorna, har ett tveksamt värde för stadieindelning av diagnostiserad bronkialkarcinoid. FDG-upptaget är ofta lågt beroende på en lägre metabol aktivitet hos karcinoider jämfört med andra maligna lungtumörer, men FDG-PET har fortsatt en plats vid mer högmaligna proliferativ sjukdom. För bronkialcarcinoider kan man istället utnyttja att en majoritet av bronkialkarcinoider (upp till 80 %) uttrycker somatostatinreceptorer, och en PET/DT med 68-Gallium-DOTA-X (t.ex. DOTATOC eller DOTATATE) eller en somatostatinreceptorscintigrafi bör utföras före behandling vid misstanke på metastatisk sjukdom för stadieindelning och för bedömning av somatostatinreceptoruttryck [283] och kan då även användas för uppföljning och recidivbedömning. Vid små primära typiska karcinoider utan annan misstanke på spridd sjukdom är tilläggsvärdet av 68-Gallium PET/DT begränsat [284].

Bronkoskopi är den diagnostiska metoden för preoperativ diagnos av centrala tumörer. Bronkialkarcinoid ses ofta som en kärlrik, loberad tumör med slät yta. Om möjligt tas px för att verifiera diagnosen. Blödningsrisken vid provtagning från bronkialkarcinoider har tidigare uppmärksammats, men är inte större än vid andra former av centralt växande lungcancer. Vid planerad kirurgi är det viktigt att dokumentera den proximala avgränsningen av tumören i bronkträdet, gärna med foto.

Serologisk provtagning av kromogranin A kan övervägas, även om evidensen för användning vid bronchialcarcinoider ifrågasatts på senare tid [284]. Kromograninnivåer kan ev. användas vid uppföljning som markör för sjukdomsutbredning (gäller fr.a. vid metastaserad sjukdom). I övrigt motiveras provtagning vid symtomgivande tumörer, och inkluderar 5-HIAA och ibland S-kortisol och ACTH.

För stadieindelning av bronkialkarcinoid används samma TNM-system som vid övrig lungcancer.

Remissversio

19.1.7 Behandling

19.1.7.1 Kirurgi

Kirurgi är förstahandsbehandling för lokaliserad och resektabel tumör, förutsatt att patienten är operabel. Kirurgin syftar till komplett resektion och kuration, och utförs enligt samma principer som vid lungcancer i övrigt (se kapitel 12 Kirurgisk behandling). Vid kilexcision av perifer tumör där PAD efter operation visar typisk karcinoid är det dock rimligt att avstå från restlobektomi, om inte denna gjorts i samma seans. Vid atypisk karcinoid bör man alltid utföra lobektomi, och mediastinal lymfkörteldissektion rekommenderas. Vid karcinoid i huvudbronken är sleeve-resektion och varianter på lungkärls- och bronkplastik rimliga, framför allt om alternativet skulle medföra pulmektomi. Vid växt i centrala luftvägar kan man även använda endobronkiella metoder men möjligheten till en kurativ kirurgisk resektionskall alltid övervägas i första hand [285].

19.1.7.2 Radioterapi och lokoregional behandling

Postoperativ torakal radioterapi bör övervägas vid bristande radikalitet, men får värderas mot förväntad tumörtillväxt och uppföljning som alternativ i det individuella fallet. Radioterapi har ingen plats efter radikal tumörresektion.

Primär radioterapi, ev. med stereotaktisk teknik, kan övervägas om patienten är medicinskt inoperabel. Vid lokalt avancerad inoperabel sjukdom kan kombinerad radiokemoterapi övervägas vid atypisk karcinoid [286]. Val av kemoterapi diskuteras nedan.

Lokoregional behandling är framför allt aktuell för patienter med levermetastaserad sjukdom, utan eller med mycket liten extrahepatisk [illegible]. Beroende på metastasutbredning och patientfaktorer kan man använda sig av leverembolisering, radiofrekvensablation, stereotaktiskt strålbehandling eller embolisering med ^{90}Yttrium-sfärer, och patienten bör diskuteras i en multidisciplinär konferens [280, 286].

Palliativ radioterapi mot primärtumör eller metastaser ges enl. samma principer som vid lungcancer i övrigt.

Remissversio

18.1.7.3 Systemterapi

Adjuvant systembehandling har generellt ingen plats vid radikal kirurgi [284], men har ibland föreslagits vid ex. atypiska karcinoider med högt proliferationsindex och påvisad mediastinal lymfkörtelmetastasering [280]. Kemoterapi i kombination med radioterapi kan övervägas för lokoregionalt avancerad inoperabel atypisk karcinoid. Preoperativ cytostatikabehandling kan övervägas i enstaka fall med atypisk karcinoid, där en reduktion av tumörmassan bedöms förbättra möjligheterna till komplett resektion.

Systembehandling med kemoterapi eller annan farmakologisk behandling är aktuell vid metastaserande progredierande sjukdom. Vid asymptomatisk sjukdom och mycket långsam tillväxt kan man överväga att expektera med regelbunden uppföljning.

Eftersom bronkialkarcinoid är relativt ovanligt finns få randomiserade studier som stöd för behandlingsval, och rekommendationerna vilar i de flesta fall på resultaten från mindre fallserier samt på studier av karcinoider från olika organ där bronkialkarcinoider som regel utgjort en liten andel. Frekvensen av objektiva tumörresponser har i dessa serier har varit låg, som regel < 20 % [287], och ev. effekter på sjukdomsförlopp och överlevnad inkonklusiva.

För funktionella tumörer används systembehandling för att kontrollera hormonella symtom. Somatostatinanaloger (SSA) som oktreotid eller lanreotid är väl belagda som del av symtomkontrollen vid karcinoidsyndrom. Annan mer riktad behandling krävs vid ovanligare former såsom Cushings syndrom. SSA kan också övervägas som första linjens terapi i tumörhämmande syfte till somatostatinreceptorpositiva tumörer, i synnerhet vid lågt proliferationsindex [280, 286]. Nuvarande data med förlängd progressionsfri överlevnad och stabilisering hos 30–70 % av patienterna härrör främst från studier av neuroendokrina buktumörer, men prospektiva studier på bronkialkarcinoider pågår (SPINET). Man bör vid användning i detta syfte ge fulldos, dvs. oktreotid 30 mg alternativt lanreotid 120 mg var 4:e vecka.

Everolimus, en oral mTOR-inhibitor, är det läkemedel som för närvarande har bäst formella evidensbaserade data från RADIANT 4-studien, en fas III-studie som inkluderade ca 300 patienter varav 90 med bronkialkarcinoider [288]. Där ingick både behandlingsnaiva patienter, de med tidigare SSA-behandling och en mindre grupp som tidigare fått kemoterapi. Hela gruppen hade en förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) på 11 månader jämfört med 3,9 månader för placebo med en hazardkvot (HR) på 0,48 (HR 0,5 i subgruppen med bronkialkarcinoid) och man såg även en förlängd överlevnad (HR 0,64, p = 0,037) som dock inte nådde förutbestämd statistisk signifikans. Ytterligare data på everolimus och bronkialkarcinoider publicerades i LUNA en randomiserad fas II-studie med pasireotid enbart eller i kombination med everolimus [289]. Tidigare data finns även från RADIANT 2-studien med 429 patienter med progredierande karcinoider av olika ursprung och karcinoidsyndrom där man såg förlängd PFS med everolimus + oktreotid jämfört med enbart oktreotid (HR 0,77; p = 0,026) [290]. Resultaten kunde reproduceras, åtminstone numerärt, i en explorativ subgruppanalys av 44 patienter med bronkialkarcinoid [291], där patienter som fick everolimus (n = 33) hade en PFS på 13,6 månader jämfört med 5,6 månader hos patienter som enbart fick oktreotid (n = 11, HR 0,77; p = 0,23).

Vad gäller cytostatika vilar användningen främst på empiri, mindre retrospektiva genomgångar och några prospektiva serier. Temozolomid har på senare år fått en mer framträdande plats och är studerat i flera icke-randomiserade studier, med respons i upp mot 30 % av fallen och med en beskedlig biverkningsprofil [292]. I en fallserie från Uppsala med 31 patienter såg man objektiv tumörrespons hos 3 patienter (14 %) och stabil sjukdom hos 11 (52%). [292] Vanligen ges 150–200 mg/m^2 per oralt dygn i 5 dagar var 4:e vecka. I studier av kombinationsbehandlingar innehållande temozolomid [293-295] med bevacizumab och thalidomid var effekten jämförbar med temozolomid i monoterapi och rekommenderas inte. Däremot har kombination med capecitabin visat sig bättre än monoterapi i en prospektiv studie vid pancreas-NET [296] och har även studerats retrospektivt vid bronkialkarcinoider [297, 298]. Kombinationsbehandling med temozolomid och capecitabin (TEMCAP) eller temozolamid i monoterapi rekommenderas i första hand. Annan konventionell cytostatika som kan övervägas är oxaliplatin i kombination med 5-FU, capecitabin eller gemcitabin (FOLFOX, CAPEOX, GEMOX),[280, 299-302] eller streptozotocin + 5-FU, ev. kombinerat med doxorubicin. Platinum i kombination med etoposid har fått minskad användning vid bronkialkarcinoider och bör förbehållas patienter med atypisk karcinoid, högt proliferationsindex och snabb progress [280, 299, 300]. Eventuell behandling ges i samma doser som vid småcellig lungcancer.

Behandling med ^{177}Lutetium-oktreotat bör övervägas till patienter vars tumörer uttrycker somatostatinreceptorer diagnostiserat med 68-Gallium-DOTA-X PET eller somatostatin-receptorskintigrafi. Evidensen för bronkialkarcinoider vilar på retrospektiva genomgångar och responser upp mot 30 %, median överlevnad kring 60 månader samt 5-årsöverlevnad kring 60% har rapporterats [280, 303, 304].

Remissversio

Sammantaget finns ett antal behandlingsalternativ för systemkontroll vid metastaserande eller recidiverande bronkialkarcinoid, varav flera ännu har relativt låg evidens, och som nämnts i inledningen bör systembehandling av karcinoider centreras till enheter med en samlad kompetens kring denna tumörform.

19.1.8 Uppföljning och prognos

Recidivrisken efter komplett resektion av bronkialkarcinoid är låg, och för radikalt exciderade solitära nodnegativa typiska carcinoider T1N0M0 kan man avstå uppföljning [280, 301]. För övriga kan recidiven komma sent i förloppet och årliga kontroller i upp till 10 år eller längre har rekommenderats [280, 281, 305]. Datortomografi av torax och övre buk görs då vartannat år. Vid små resektionsmarginaler med ökad risk för lokalrecidiv kan rebronkoskopi motiveras 2–3 gånger under uppföljningstiden. Hos patienter med positivt somatostatinreceptoruttryck preoperativt kan postoperativ 68-Gallium-DOTA-X PET övervägas vart 3:e till 5:e år.

Patienter med avancerad sjukdom eller recidiv som inte kan reopereras följs enligt sedvanliga principer för avancerad malignitet, företrädesvis vid ett centrum med samlad kompetens kring tumörformen.

Prognosen vid bronkialkarcinoid är generellt god. Femårsöverlevnad efter radikal kirurgi, som kan erbjudas i flertalet fall, anges vid typisk karcinoid till 90–100 % och vid atypisk karcinoid till 40–76 % [281]. Prognosen är starkt kopplad till stadium och 10-år sjukdomsspecifik överlevnad för stadium I, II, III och IV anges till 96%, 85%, 81% och 59% för typisk carcinoid och 88%, 75%, 47% och 18% för atypisk carcinoid. [280]

19.1.9 Tumorlets och diffus idiopatisk pulmonell neuroendokrin cellhyperplasi

Tumorlets är små (understigande 5 mm), ofta multipla, nodulära ansamlingar av neuroendokrina celler. De är ofta histologiska bifynd, t.ex. associerade till inflammatoriska tillstånd, utan några kliniska implikationer, men kan också vara ett uttryck för diffus idiopatisk pulmonell neuroendokrin cellhyperplasi (DIPNECH).

DIPNECH är en ovanlig sjukdom med i regel utbredda lungförändringar. Diagnosen baseras på histologiska fynd i form av diffus hyperplasi och dysplastiska pulmonella neuroendokrina celler, multipla tumorlets och konstriktiv obliterativ bronkiolit. Ibland förekommer även karcinoida tumörer. Tillståndet betraktas som suspekt precanceröst och är sannolikt en riskfaktor för utvecklandet av neuroendokrin tumörsjukdom.

Symtom i form av dyspné och hosta kan förekomma. På DT syns tecken på obliterativ bronkiolit och multipla små noduli. På lungonkologiska enheter hittas patienter ofta i samband med utredning av en associerad karcinoid.

Prognosen är i regel god och förloppet indolent. Någon etablerad behandling finns ej. Eventuellt kan inhalationssteroider [306] eller somatostatinanaloger övervägas [307].

Remissversio

19.2 Malignt pleuramesoteliom

Rekommendationer

- Malignt pleuramesoteliom är en ovanlig sjukdom som diagnostiseras hos drygt 100 individer i Sverige per år.
- Kirurgisk behandling av malignt pleuramesoteliom bör tillsvidare betraktas som experimentell behandling och utföras inom ramen för behandlingsstudier.
- Palliativ strålbehandling kan ges vid lokal smärta eller mot lokalt irriterande metastas.
- Immunterapi finns beskrivet i små studier och verkar kunna ge tumörresponser men kan i dagsläget inte rekommenderas som standardbehandling vid mesoteliom.
- Cytostatikabehandling med pemetrexed tillsammans med cisplatin är i dag standardbehandling på de flesta håll i världen och rekommenderas som förstahandsval för behandling av malignt pleuramesoteliom. Dessutom bör tillägg m[illegible]evacizumab till cytostatika ses som standardbehandling för mesoteliom.

Remissversio

19.2.1 Inledning

Malignt mesoteliom är en elakartad tumör som uppkom[illegible] från mesotelceller. Mesotel är ett tunt cellager som täcker serösa hålrum i kroppen med syfte att tillåta att olika organ kan röra sig mer eller mindre fritt. Malignt mesoteliom kan uppkomma i pleuran, vilket är det vanligaste, men även i peritoneum, någon enstaka gång i perikard, sällsynt i tunica vaginalis. Peritoneala mesoteliom är vanligare hos kvinnor och där finns särskilda former med god prognos.

19.2.2 Epidemiologi

Sedan flera årtionden har strax över 100 fall om året av malignt pleuramesoteliom registrerats i Sverige. År 2008 var det för första gången färre än 100 fall men redan 2009 fler än 100 igen, men det är sannolikt att incidensen kommer att sjunka under det närmaste årtiondet eftersom asbesten fasades ut på 1970-talet. 80 % av fallen gäller män, de flesta i 60-årsåldern eller äldre.

19.2.3 Etiologi

80–90 % av mesoteliomfallen hos svenska män kan härledas till tidigare asbestexponering, oftast yrkesmässig, 30–50 år tidigare. Hos kvinnor hittar man dock bara sådan exponering i 20–30 % av fallen. Det är sannolikt att dessa fall kommer sig av miljöexponering eftersom asbest finns och framför allt har funnits i låg dos i luften omkring oss, och det visar sig att alla människor i moderna samhällen har asbestfibrer i lungorna [308]. Risken är dock mycket liten men enstaka fall kan alltså dyka upp.

Man bör alltid ta en noggrann yrkesanamnes. Finns yrkesmässig exponering skall detta anmälas som arbetsskada. Detta är speciellt viktigt om patienten är i arbetsför ålder men kan ha en viss ekonomisk betydelse för patienten även efter pensioneringen.

Annan etiologi inkluderar tidigare strålbehandling (Mb Hodgkin och bröstcancer med de doser som förekom förr), och erionit – en mineralfiber som inte är av asbesttyp, och som förkommer i miljön i vissa turkiska byar. Genetiska faktorer och virus har också diskuterats. Genetiska faktorer och virus har också diskuterats. Genetisk predisponerande faktorer, exempelvis germlinemutationer i BAP-1 (med ökad risk för uvealt melanom, spitz nevi och mesoteliom) ,

skulle i enskilda fall kunna bidra till uppkomst av sjukdomen [309]. Rökning har inget samband med mesoteliom.

19.2.4 Naturalförlopp

Pleuramesoteliom sprider sig i pleuran och växer diffust längs båda bladen. Vätska i lungsäcken är vanligt i dessa tidigare stadier, men försvinner sedan när pleurabladen växer ihop. Datortomografi visar en oregelbunden pleuraförtjockning, som är mest uttalad basalt. Typiskt är att det finns mycket bindväv i tumören, och när tumören växer blir pleuran tjockare men samtidigt blir det också en sammandragning av bröstkorgshalvan, som blir orörlig. Den ”skrumpnar ihop” och blir påfallande mindre (kan ofta ses ganska tidigt på datortomografi). Axeln sjunker ner och patienten blir ”sned” (”frozen thorax”"). Oftast ganska sent invaderas själva bröstkorgen, och då kan man få en ibland svårbehandlad svår smärta.

Metastaser ser man framför allt i stickkanaler och operationsärr. På PET eller datortomografi kan man se spridning till mediastinala lymfkörtlar. Som vid alla maligna tumörer kan dock metastaser uppkomma i vilket organ som helst, t.ex. hjärna, även om detta är ovanligt och som regel inträffar sent i förloppet. Lungorna kan råka ut för metastasering och även detta är oftast en sen komplikation. Vanligast är en diffus utsådd av metastaser, en s.k. ”miliarisbild”. Vid obduktion hittar man fjärrmetastaser i minst 50 % [310].

19.2.5 Symtom

Debutsymtomet är oftast andfåddhet som beror på en stor pleurautgjutning. Det förekommer att det blir en mera smygande debut och andfåddheten kommer först när lungan (och toraxhalvan) har minskat i storlek och rörlighet. Smärta kommer som regel i senare stadier, när bröstväggen invaderas. Allmänsymtom såsom trötthet, aptitlöshet och avmagring är vanligt förekommande. Ibland beskriver patienten diffusa nattliga svettningar, som ibland kan vara bara ensidiga på den sjuka toraxhalvan.

19.2.6 Laboratoriefynd

Oftast får man inga specifika fynd vid rutinprover, men leukocytos, hypergammaglobulinemi, eosinofili eller trombocytos kan ses. Hyaluronan kan förekomma i hög koncentration i pleuravätskan som då kan bli mycket viskös. Förekomst av hög halt hyaluronan i pleuraexsudat har hög specificitet för mesoteliom, medan analys av denna biomarkör i blod har begränsad betydelse.

Mesotelin är en kommersiellt tillgänglig markör i både blod och pleuraexsudat som har relativt hög specificitet för mesoteliom, men både falskt positiva och negativa resultat förekommer. Ett förhöjt värde stödjer misstanken på mesoteliom men kan också ses vid andra tumörtillstånd såsom ovarialcancer och pankreascancer. Analysen rekommenderas inte för screening men kan användas för att följa enstaka patienter (värdet sjunker vid lyckad behandling, stiger vid recidiv).

19.2.7 Diagnos

PET/DT (Positron-Emissions-Tomografi/Datortomografi) kan i de flesta fall skilja benigna pleurala förtjockningar från maligna, men såväl falska positiva som negativa tycks förekomma, om än i låg frekvens.

För en säker diagnos krävs som regel vävnadsbiopsi, men med moderna immunhistokemiska metoder i kombination med p16 FISH kan cytologi ibland räcka. Torakoskopi med pleurabiopsi

Remissversio

rekommenderas i de tidigare stadierna när vätska finns, och kan då kombineras med pleurodes. I senare stadier där man inte har någon vätska utan enbart pleural förtjockning får man ta transtorakala biopsier och i något enstaka fall får man göra en toraxkirurgisk biopsi.

Thoraxkirurgisk biopsi bör göras så skonsamt som möjligt och kan ofta göras med titthålskirurgi (VATS), med ett eller tvår porthål. Rekommendationer är att ta biopsier från åtminstone tre olika ställen på pleura och gärna så att biopsierna innehåller gränser mellan pleura och annan vävnad i bröstkorgen, som mediastinalt fett/bindväv, bröstkorgsmuskulatur/diafragma eller lunga. Man bör undvika att ta mitt från de största, mest framträdande placken

19.2.8 Patologi

Det finns tre histologiska huvudtyper av malignt mesoteliom: den huvudsakligen epiteliala formen som är vanligast och har den bästa prognosen, den sarkomatösa formen som är minst vanlig (10–15 %) och har den sämsta prognosen, och en blandform. Därutöver finns ett stort antal mer eller mindre speciella former, t.ex. varianter med benproduktion.

Immunhistokemiska uttryck vid mesoteliom och viktigaste differentialdiagnoser redovisas i tabell 19.1. Cellbundna biomarkörer i cytologiskt provmaterial påvisas med immuncytokemi på samma sätt som i histologiskt material. Ofta rekommenderas att diagnosen skall stödjas av minst 2 markörer talande för diagnosen och 2 markörer talande mot alternativet mesoteliom. Utöver immuncytokemi kan också analys av biomarkörer i exudatet/supernatant bidra till diagnos. I första hand har bestämning av halten hyaluronan och mesotelin visat sig vara av värde (se ovan). Där sådan teknik finns tillgänglig kan diagnosen också erhållas genom elektronmikroskopi av cytologiskt eller histologiskt material. En nytillkommen analys för att skilja mesoteliom från benign mesotelcellsproliferation är p16 FISH, där något patologiskt utfall inte setts för det sistnämnda. Erfarenhetsmässigt fungerar analysen bäst på cytologiskt osnittat material. Vidare har också BAP-1 expression immunhistokemiskt tillkommit [311].

19.2.9 Stadieindelning

Stadieindelning baseras i första hand på datortomografi, men är inte lätt. Oftast underskattas utbredningen. Den förda tumörmassan ses som regel längst basalt i sinus costodiafragmatica och här kan tumören gå väldigt långt ner.

PET kan vara användbart, fr.a. för att påvisa spridning till mediastinala körtlar eller buken, men kan också vara negativt eller visa mycket lågt upptag vid mesoteliom.

Ett TNM-system som är specifikt tillämpat för mesoteliom (tabell 18.1.2) har utarbetats av IMIG (International Mesothelioma Interest Group). I den nya versionen har en del förändringar gjorts. Uppdelningen i T1a och T1b har slopats och nu gäller endast T1. N-stadiet var tidigare uppdelat i N0–N3. I den nya indelningen finns endast N0–N2. Klassifikationen har, som man kan förstå, i första hand gjorts av toraxkirurger [312].

19.2.10 Prognos

Med modern behandling har överlevnaden förbättrats. Fram till 80-talet var medianöverlevnaden omkring 10 månader efter diagnos [313]. Numera är medianöverlevnaden för patienter i någorlunda gott allmäntillstånd drygt ett år och vissa kan leva i många år, i enstaka fall även utan behandling. Positiva prognostiska faktorer är epitelial subtyp, bra performance status, yngre patient och tidigt tumörstadium.

Remissversio

19.2.11 Behandling

19.2.11.1 Kirurgi

Radikal operation (extrapleural pulmektomi med perikard- och hemidiafragmaresektion en bloc) används i tidiga stadier, framför allt i USA och mer sällan i Sverige. Detta är ett stort ingrepp med hög operationsmortalitet och det finns ingen vetenskaplig evidens för förlängd överlevnad. Patienter kan leva ganska länge efter detta ingrepp, men det kan lika gärna bero på att man har selekterat patienter med den bästa prognosen till denna behandling [314]. På senare år har den extrapleurala pulmektomin - i de fåtalet fall då kirurgi övervägs - på många håll ersatts av en betydligt mindre invasiv metod. Vid denna kirurgi tar man inte bort hela lungan på den drabbade sidan utan nöjer sig med en total pleurektomi av parietala pleuran samt dekortikation av den viscerala pleuran på lungytan. Eventuell djupare tumörinväxt i lungan tas bort med lokal resektion. Även om denna metod ganska klart tycks behäftad med en betydligt mindre grad av morbiditet saknas dock även här en mer formell vetenskaplig evidens, i form av randomiserade studier med långtidsuppföljning.

Vid eventuellt övervägande kring kirurgi rekommenderas i Sverige av styrgruppen Svensk Register för allmän Thoraxkirurgi (ThoR) - att kontakt kan tas med Rigshospitalet i Köpenhamn som under många år bedrivit kirurgi vid mesotheliom.

Kirurgisk behandling av malignt pleuramesoteliom bör i övrigt betraktas som experimentell behandling, och utföras inom ramen för behandlingsstudier [315].

19.2.11.2 Radioterapi

Radioterapi har ingen central roll för sjukdomskontroll vid behandling av pleuramesoteliom, bl.a. då strålfälten ofta blir mycket stora till följd av den diffusa sjukdomsutbredningen. Profylaktisk radioterapi har tidigare givits mot punktkanal/operationssnitt för att förebygga inplantationsmetastaser, men undersökningar har visat att den är tveksam [316] och detta rekommenderas ej. Palliativ strålbehandling kan ges vid lokal smärta eller mot lokalt irriterande metastas.

19.2.11.3 Cytostatika

Ett antal singeldroger och kombinationer av cytostatika har gett tumörrespons i upp till 20 % av fallen i små serier. En enda randomiserad fas III-studie har gjorts med bevisad effekt på respons och överlevnad [317]. I denna jämfördes kombinationsbehandling med cisplatin och pemetrexed med enbart cisplatin. Studien inkluderade 456 patienter. Median överlevnad var 12,1 månader i kombinationsarmen jämfört med 9,3 månader i cisplatinarmen (HR 0,77; P = 0,020). Tumörresponser sågs i 41,3 % respektive 16,7 % ($p < 0,0001$). Pemetrexed tillsammans med cisplatin är i dag standardbehandling på de flesta håll i världen, och rekommenderas som förstahandsval för behandling av malignt pleuramesoteliom. Rekommenderad dos är pemetrexed 500 mg/m^2 och cisplatin 75 mg/m^2 var tredje vecka, 4–6 cykler. Hos patienter med nedsatt tolerans för cisplatin kan detta substitueras med karboplatin. Kombinationsbehandling med karboplatin och pemetrexed har stöd i fas II-studier som redovisat responssiffror på mellan 18,6 och 25 % och medianöverlevnad på mellan 12,7 och 14 månader [318, 319].

År 2016 publicerades en fas III-studie med cisplatin + pemetrexed +/- bevacizumab, en anti-VEGF-antikropp [320]. Tillägget med bevacizumab förbättrade OS från 16,1 till 18,8 månader för patienter med epiteloitt mesoteliom. Tillägg med bevacizumab bör övervägas till denna grupp.

Remissversio

19.2.11.4 Vid progression

Det finns inget starkt vetenskapligt stöd för förnyad behandling hos patienter med tumörprogression efter tidigare kemoterapi. I en randomiserad studie undersöktes behandling med pemetrexed i 2:a linjen jämfört med enbart understödjande vård [321]. Studien inkluderade 252 tidigare behandlade patienter där den primära behandlingen inte innehöll pemetrexed. I pemetrexedarmen sågs tumörremissioner hos 18,7 %. Median progressionsfri överlevnad var 3,6 månader jämfört med 1,5 månader i kontrollarmen (p = 0,015). Total överlevnad var dock inte förlängd (median 8,4 respektive 9,7 månader).

I klinisk praxis kan man hos en del patienter se både tumörremissioner och symtomlindring vid förnyad behandling. Hos patienter som responderat på kemoterapi i första linjen, radiologiskt och/eller med symtomlindring, och där tumörprogression visar sig 3–4 månader eller senare efter avslutad behandling, kan man överväga att upprepa behandlingen med platinum + pemetrexed, förutsatt att patienten är i skick för detta (PS 0–2). En annan möjlighet är att pröva vinorelbin som singelterapi eller i kombination med ett platinumpreparat. Det senare kan bli aktuellt om respons uteblir vid första linjens behandling eller om recidiv kommer snabbt (inom 3–4 månader efter avslutad primär behandling).

19.2.11.5 Nya behandlingar

Immunterapi studeras även vid mesoteliom. Nyligen publicerades en randomiserad fas 3-studie (CheckMate 743) där 605 patienter randomiserades mellan nivolumab varannan vecka plus ipilimumab var 6:e vecka i upp till 2 år, eller platinum plus pemetrexed en gång var tredje vecka i upp till sex cykler. Vid den förutbestämda interimanalysen med en medianuppföljning på 29,7 månader såg man en signifikant förbättrad överlevnad för nivolumab plus ipilimumab jämfört med cytostatika med en 2-årsöverlevnad på 41% vs 27% och OS 18,1 mån vs. 14,1 mån. Man såg en fördel i samtliga histopatologiska undergrupper men framför allt för de med sarcomatoid histopatologi. Behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3–4 rapporterades hos 91 (30%) av 300 patienter behandlade med nivolumab plus ipilimumab och 91 (32%) av 284 behandlade med kemoterapi. Tre (1%) behandlingsrelaterade dödsfall inträffade i nivolumab plus ipilimumab-gruppen (pneumonit, encefalit och hjärtsvikt) och en (<1%) i kemoterapigruppen (myelosuppression) [322].

I en fas 2b-studie, DETERMINE-studien, behandlades 571 patienter med pleuralt och peritonealt mesoteliom med placebo eller en CTLA-4-antikropp, tremelimumab som andra eller tredje linjens behandling [274]. Ingen skillnad i OS sågs mellan de båda grupperna. I KEYNOTE 28 inkluderades 25 patienter med PD-L1-uttryck > 1 % och behandlades med pembrolizumab [275]. ORR var 20 % och SD var 72 %. I IFCT-1501 MAPS 2-studien randomiserades 125 patienter i andra eller tredje linjen till nivolumab +/- ipilimumab. Det var ingen statistisk skillnad mellan grupperna, med ORR på 18,5 respektive 27,8 % eller OS 51 respektive 58 %. Ytterligare fas II studier finns publicerade med genomgående samstämmiga responstal mellan 20%-30% och med responser i samtliga histopatologiska undergrupper [323].

Immunterapi verkar således kunna ge tumörresponser men kan i dagsläget inte rekommenderas som standardbehandling vid mesoteliom.

Remissversio

19.2.12 Differentialdiagnoser

19.2.12.1 Pleurakarcinos

Den i särklass vanligaste differentialdiagnosen till primärt malignt pleuramesoteliom är pleurametastasering (pleurakarcinos) från tumör med annan primär lokalisation, t.ex. lungcancer. Immunhistokemisk analys av tumörbiopsier eller tumörceller i pleuraexsudat kan här vara till hjälp (se tabell 18.1.1).

19.2.12.2 Solitär fibrös tumör

Solitär fibrös tumör kallades tidigare lokaliserat fibröst mesoteliom eller lokaliserad fibrös tumör. Detta är oftast en godartad fibrös tumör som inte har något med mesotel (eller med asbest) att göra. Till skillnad från mesoteliom visar tumörcellerna immunhistokemisk reaktivitet gentemot CD34 och STAT6. Tumören utvecklas från fibroblaster i parietala eller viscerala pleuran belägna submesotelialt. Den växer långsamt, är inte invasiv och kan bli mycket stor innan den upptäcks eftersom den oftast är symtomlös. Tumören kan bli malign, men det är sällsynt. Andfåddhet är det viktigaste symtomet, men eftersom tumören växer långsamt anpassar sig patienten ofta till den nedsatta lungfunktionen. Även urglasnaglar och trumpinnefinger kan förekomma. Mycket intressant är förekomsten av hypoglykemiattacker, vilket dock är sällsynt.

Typiskt radiologiskt fynd är en välavgränsad stor förändring som kan ändra läge (den är nämligen ofta fritt rörlig eftersom den bara sitter fast med en ”stjälk”). Behandlingen är operation som brukar vara tekniskt lätt och är kurativ, under förutsättning att stjälken avlägsnas med god radikalitet.

19.2.12 Tabeller

Tabell 18.2.1 Immunhistokemiska reagens för att skilja malignt mesoteliom (MM) från pleurakarcinos (adenokarcinom) med annan primärlokal respektive reaktiv mesotelförändring.

Immunfärgning	Epiteloitt mesotelioma	Sarkomatoitt mesoteliom	Benign mesotelproliferation	Adenokarcinom
Markörer för att skilja benign/malign mesotelproliferation				
BAP1	±	+	+	+
CD146 (MelCAM)	+	±	-	-
Desmin	-	-	+	-
EMA	+ [membranös]	±	-	+ [diffus]
Markörer för mesoteliom/mesotel				
Calretinin	+	±	+	-
CK5	+	-	+	-
Podoplanin (D2-40)	+	±	+	-
WT1	+	±	+	-
Markörer för adenokarcinom				
BerEp4	-	-	-	+

Remissversio

CEA (monoklonal)	-	-	-	+
MOC-31	-	-	-	+
TAG72 (B72.3)	-	-	-	±
Andra markörer				
CK7	+	±	+	+
CKAE1/3	+	+	+	+
Vimentin	±	±	+	±

+ = Minst 80 % av fallen positiva.
– = Max 20 % av fallen positiva (i genomsnitt i studier, notera att begränsat antal undersökta fall finns för vissa färgningar/diagnoser).

Remissversio

Tabell 18.2.2 Stadieindelning 8th edition of TNM

cTNM-klassifikation, 8th edition of TNM	Stadieindelning
T1 Tumör begränsad till ipsilateral parietal eller viceral pleura, med eller utan engagemang av vicerala pleura mediastinalt eller diafragmalt **T2** Tumören engagerande varje pleural yta (parietal, medistinal, diafragmal och visceral) samt något av följande - Inväxt i diafragmamuskulaturen - Tumörväxt från viceralpleura in i lungparenkymet **T3** Som ovan samt något av följande - Inväxt i facia endothoracica - Inväxt i mediastinalt fett - Solitära, respektabla områden med inväxt i bröstkorgsväggens mjukdelar - Inväxt i men ej genomväxt av perikardiet **T4** Som ovan samt något av följande - Diffus växt i bröstkorgsväggens mjukdelar eller inväxt i revben - Genomväxt av diafragma in i peritoneum - Direkt överväxt till contralaterala pleura - Direkt överväxt till mediastinala organ - Inväxt i kotor - Genomväxt av pericardium med eller utan effusion - Inväxt i myocardium T3 beskriver lokalt avancerad men potentiellt resektabel tumör. T4 b lokalt avancerad tumör som tekniskt inte är resektabel.	<u>Stadium IA</u> T1 N0 M0 <u>Stadium IB</u> T2, T3 N0 M0 <u>Stadium II</u> T1, T2 N1 M0 <u>Stadium IIIA</u> T3, N1, M0 Stadium IIIB T1, T2, T3 N2. M0 T4 N0, N1, N2 M0 <u>tadium IV</u> , T2, T3, T4 0, N1, N2 M1
N0 Inga lymfkörtelmetastaser **N1** Lymfkörtelmetastas i lungan eller lunghilius Metastas ipsilateral mediastinum eller subcarnialt ell silaterala lymfkörtlar längs arteria mammaria interna och pediafragmalt. **N2** Metastser till contralaterala mediastinum, ntra rala mammaria interna samt ipsi- eller contralaterala supraclaviculära lymfkörtlar.	

Stadieindelning					
M0	T1	T2	T3	T4	
N0	**IA**	**IB**	**IB**	**IIIB**	**IV**
N1	**II**	**II**	**IIIA**	**IIIB**	**IV**
N2	**IIIB**	**IIIB**	**IIIB**	**IIIB**	**IV**
	IV	**IV**	**IV**	**IV**	M1

Remissversio

19.3 Tymom och tymuscancer

Rekommendationer

- Stadium 1–2 skall alltid erbjudas operation. Adjuvant radioterapi kan övervägas för selekterade patienter med stadium 2.
- Stadium 3 bör också erbjudas kirurgi men neoadjuvant kemoterapi rekommenderas för att minska tumörutbredning och underlätta resektion. Adjuvant radioterapi bör erbjudas.
- Selekterade stadium 4A kan erbjudas operation, ev. efter neoadjuvant behandling.
- Efter primär behandling bör patienten följas i 10–15 år.

19.3.1 Etiologi

Etiologin vid tymom och tymuskarcinom är okänd. Det finns dock en koppling till autoimmuna sjukdomar, i första hand myastenia gravis MG) som drabbar ca 35 % av patienterna med tymom. Omvänt har ca 15 % av MG-patienterna tymom [324].

Dessutom förekommer hos ca 5 % andra sjukdomar av autoimmun karaktär eller immunbristkaraktär, t.ex. erytocytaplasi, hypo- eller agammaglobulinemi, sklerodermi och SLE. Förekomsten av paraneoplastiska fenomen, inkl. MG är mindre vanligare vid tymom än tymuskarcinom [325]. Resektion av tymomet kan leda till avsevärd förbättring av, eller tillfrisknande från, det associerade tillståndet. Risken för B-cellslymfom och möjligen även mjukdelssarkom är ökad hos de som haft tymom.

19.3.2 Epidemiologi

Incidensen av tymom är i USA 0,[illegible]/100 000 och i Nederländerna 0,33/100 000 [324, 326]. Enligt cancerregistret insjuknar 20–30 personer årligen i Sverige. Ålder vid insjuknandet är mellan 40 och 85 år med en medianålder på drygt 60 år. Tymuskarcinom är betydligt ovanligare men har en jämnare åldersfördelning. Tymom utgör ca 35 % av tumörer i främre mediastinum.

19.3.3 Symtom

Ungefär en tredjedel av patienterna är symtomfria när sjukdomen upptäcks, oftast som en expansiv process i främre mediastinum på röntgenundersökning. En tredjedel insjuknar med lokala besvär: hosta, smärta, vena cava superior-syndrom pga. trombos i v. cava superior eller heshet pga. recurrenspares. Ytterligare en tredjedel drabbas av myastena gravis och tymom påvisas vid utredningen.

19.3.4 Histopatologi

För fullständiga kvalitetsdokument för patologin, se Svensk förening för patologis webbsida[1]. Målet med den morfologiska diagnostiken är att fastställa om neoplastisk tumör föreligger och i så fall tumörens histologiska typ och ursprung samt, när relevant, utbredning och

[1] www.svfp.se/thoraxpatologi

Remissversio

marginaler/radikalitet. Säker subtypning av tymom/tymuskarcinom är långt ifrån alltid möjlig på biopsimaterial eller cytologi.

WHO-klassifikationen från 2015 rekommenderas för histologisk indelning, se utdrag nedan inkl. M-koder (för fullständig förteckning hänvisas till WHO-klassifikationen [327]. Denna och även tidigare/alternativa klassifikationssystem har diskuterats och ifrågasatts, bl.a. då tymom typ A–B2 inte skiljer i prognos, medan typ B3 har större metastaseringsbenägenhet.

Tabell 19.3.1 Klassifikation av tymustumörer

Tymom UNS (inkl. metaplastisk och skleroserande)	M85803
Tymom A (inkl. atypisk typ A)	M85813
Tymom AB	M85823
Tymom B1	M85833
Tymom B2	M85843
Tymom B3	M8584[illegible]
Tymuscancer UNS	M85[illegible]63
Skivepitelcancer	M[illegible]0703
Adenokarcinom	M81403

Remissversio

19.3.5 Stadieindelning

Det har historiskt inte förel[illegible]n officiell TNM-klassificering av tymom. Oftast har stadieindelning enligt M[illegible]oga använts [328].

Tabell 18.3.2 Stadie[illegible]enligt Masaoka-Koga

1	Makroskopiskt och mikroskopiskt inkapslad
2A	Makroskopisk invasion i kapsel
2B	Mikroskopisk invasion i kapseln och omgivande fett eller mediastinal pleura
3	Makroskopisk invasion i omgivande organ (perikard, stora kärl el. lunga)
4A	Spridning till perikard el. pleura ofta via s.k. droppmetastaser.
4B	Lymfogen el. hematogen spridning

International Thymoma Interest Group (ITMIG) har nu i samarbete med IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) utarbetat ett förslag till klassifikation till version 8 av TNM Classification of Malignant Tumours [327, 329]. Implementering av TNM-klassifikationen bör påbörjas inom det närmsta året. För bedömning av adjuvant behandling förväntas, under en övergångsperiod, Masaoka-Koga systemet fortsatt delvis ligga till grund för beslut.

Tabell 19.3.3 Stadieindelning enligt WHO

T1a	Inkapslad/ej inkapslad, med eller utan inväxt i mediastinalt fett
T1b	Inväxt i mediastinala pleura
T2	Inväxt av perikard
T3	Inväxt av lunga, v. brachiocephalica, v. cava sup., bröstkorgsvägg, n. phrenicus, hilära (extraperikardiella) lungkärl
T4	Inväxt av aorta, arch. vessels, a. pulmonalis, myokard, trakea, esofagus
N0	Inga lymfkörtlar
N1	Främre (peritymiska) lymfkörtlar
N2	Djupa intratorakala, perikardiella eller andra perifert belägna lymfkörtlar
M0	Inga fjärrmetastaser
M1a	Separata pleurala eller perikardiella noduli
M1b	Intraparenkymala lungnoduli eller fjärrmetastaser

Remissversio

19.3.6 Utredning

Differentialdiagnoser till tymom/tymuskarcinom innefattar i första hand lymfom, neuroendokrina tumörer och germinalcellstumörer. Dock är metastaser till pleura, ibland dorsalt, förekommer inte sällan vid tymom.

Datortomografi (DT) är grunden för diagnos och påvisar oftast en karaktäristisk förändring vid platsen för tymus. Med DT påvisas sjukdom i stadium 4A (pleuraspridning) och 4B (extratorakal spridning) men metoden anses inte säkert avgöra graden av invasivitet vid lokal sjukdom. Magnetresonanstomografi (MR) ger i vissa fall ytterligare information i detta avseende. Ibland kan ekokardiografi (TTE) pre- eller peroperativt vara till hjälp för att bedöma inväxt i angränsande organ. FDG-PET används ej rutinmässigt men kan tillföra information vid fjärrspridning. Generellt är upptaget betydligt högre i B3 tymom och tymuskarcinom än i övriga tymom [330].

Definitiv stadieindelning är oftast inte möjlig förrän kirurgens bedömning av invasivitet och patologens granskning av kapsel och resektionsränder finns att tillgå.

Vid karaktäristiskt fynd på DT tillsammans med klinisk misstanke kan möjligen kirurgi genomföras utan föregående biopsi. Annars bör diagnosen fastställas preoperativt med mellannålsbiopsi. Denna bör om möjligt undvikas att göra transpleuralt.

Samtliga patienter som planeras för kirurgi bör kontrolleras avseende förekomst av acetylkolinreceptorantikroppar som förekommer vid MG.

19.3.7 Behandling

19.3.7.1 Kirurgi

19.3.7.1.1 Grundprinciper

Kirurgisk resektion med tymektomi är förstahandsbehandling vid tymom och tymuscancer. Grundprincipen för resektionen är komplett tymektomi inkluderande all normal tymusvävnad samt omkringliggande mediastinalt fett [331, 332]. Enbart tymomektomi kan accepteras vid

stadium 1. Komplett resektion av tymus och tumör en bloc är annars avgörande för prognosen. Enstaka resektabla pleurametastaser kan tas bort om det resulterar i makroskopisk radikalitet. Inkompletta resektioner, s.k. debulking-kirurgi, bör undvikas då det inte förbättrar prognosen.

Lymfkörteldissektion har traditionellt sett inte gjorts i samband med kirurgi för tymustumörer. I och med den nya förslaget till TNM-klassificering uppmuntras till en mer systematisk lymfkörtel-sampling i enlighet med en särskilt upprättad lymkörtelkarta [333]. Rutinmässigt rekommenderas resektion av främre mediastinala (prevaskulärt, paraaortalt, parafreniskt och supradiafragmalt) samt låga främre cervikala körtlar (N1), och vid avancerade stadier (3 och 4) även sampling av djupa körtlar (N2) mediastinalt (mammariakärl, paratrakealt, lunghilus, subkarinalt och subaortalt) samt cervikalt (lågt jugulärt och supraklavikulärt).

19.3.7.1.2 Sternotomi

Sternotomi är den klassiska operationsmetoden och rekommenderas vid operation av större tymom. Metoden innebär att man delar hela sternum i medellinjen. En bra access fås till tumörområdet.

Nackdelar med sternotomi jämfört med mer begränsade ingrepp är längre läkningsförlopp, risk för djup sternuminfektion (1–2 %), nedsatt andningsfunktion under den första tiden och ett större ärr.

Partiell sternotomi innebär att man endast delar övre delen av sternum. Detta ger oftast en bra åtkomst till tymus och lämpar sig vid operation av mindre tymom och vid tymektomier utan tymom.

19.3.7.1.3 VATS/RATS

VATS (Video Assisted Thoracic Surgery) eller torakoskopisk resektion görs oftast från höger sida. Bilateral VATS förekommer. RATS (Robot Assisted Thoracic Surgery) kan också med fördel användas vid tymomkirurgi. VATS/RATS kan med fördel göras vid mindre och välavgränsade tymom.

Fördelarna, jämfört med sternotomi, är ett bättre kosmetiskt resultat, snabbare postoperativ återhämtning, kortare vårdtid och mindre behov av smärtlindring [334].

19.3.7.2 Radioterapi Tymom

Evidensen för radioterapi av tymom vilar inte på randomiserade studier utan på empiriska data och information från retrospektiva genomgångar. Man bör därför vara medveten om att det i flera fall inte finns någon samlad konsensus kring rekommendationer även om de flesta tillämpar liknande behandlingsprinciper.

Behandlingsrekommendationerna för postoperativ radioterapi (PORT) beror på tumörstadium (Masaoka-Koga), WHO-klassificering och radikalitet vid kirurgin. Viktigaste prognostiska faktorn är radikalitet vid kirurgi. Om detta inte uppnås anser de flesta att postoperativ radioterapi är standard. Vid komplett resektion beror indikationen för adjuvant radioterapi däremot på tumörstadium och WHO-klassificering [335].

Hos radikalt opererade patienter med tumörstadium 1 är recidivfrekvensen så låg (< 2 %) att prognosen knappast förbättras av PORT. I en enda publicerad randomiserad studie såg man inte någon effekt av PORT [306], så behandlingen rekommenderas inte i dag [336].

Remissversio

Vid komplett resekerade tymom stadium 2 är data däremot betydligt mer motsägelsefulla. Det finns studier och metaanalyser som visar minskad recidivfrekvens och även förbättrad överlevnad med PORT, men även kontrasterande data. En senare metaanalys visar en viss överlevnadsvinst men ingen skillnad i recidivfri överlevnad [337]. Gruppen som helhet gagnas inte av PORT, men troligen förbättras utfallet i högriskgrupper, t.ex. stadium 2b med WHO-klassificering B2–B3, där PORT bör övervägas [338].

Vid komplett resekerade tymom stadium 3 och 4a är data mer robusta och de flesta, men inte alla, studier och metaanalyser visar förlängd överlevnad med PORT, och behandling rekommenderas.

Behandlingen av stadium 4a med perikardiell eller pleural spridning skiljer sig också mellan olika centrum där en del opereras extensivt med pleuropneumonektomi och även får postoperativ bestrålning medan behandlingsintentionen i andra fall blir palliativ.

Stadium 4b innebär fjärrmetastatisk sjukdom och här kan palliativ radioterapi ges mot symtomgivande lesioner.

Tidigare gavs PORT med stråldoser från 30 Gy och uppåt, men data pekar på att man bör ge högre dos (> 50 Gy) vid adjuvant bestrålning. Vid icke-radikal resektion eller inoperabel sjukdom bör stråldosen uppgå till 60–70 Gy. Med tanke på att det finns en osäkerhet angående nyttan av adjuvant radioterapi bör risken för långtidsbiverkningar beaktas, särskilt med tanke på den generellt goda prognosen. Då protonbehandling blivit allmänt tillgänglig har förhoppning väckts om att kunna minimera riskerna för senkomplikationer. Flera studier har påvisat fördelar med protonbehandling jämfört med fotonbehandling och ett svenskt protokoll (PROTHYM) finns för strålbehandling av tymom. Patienter med tymom där strålbehandling planeras bör inkluderas i denna studie.

Vid inoperabel sjukdom upp till stadium IVa bör patienterna erbjudas preoperativ kemoterapi och därefter reevalueras för ev. kirurgi och postoperativ strålbehandling [339]. Preoperativ kemoradioterapi studeras i pågående fas II-protokoll men rekommenderas i dagsläget inte utanför studier.

Remissversio

Rekommendation för radioterapi vid tymom

Radikal resektion:

Stadium I	Ingen radioterapi
Stadium II	Överväg adjuvant radioterapi vid stadium IIb, WHO-klass B2–B3
Stadium III	Oftast tillägg av radioterapi
Stadium IVa	Oftast tillägg av radioterapi om sjukdomen varit så begränsad att man har valt att operera
Stadium IVb	Metastaserad sjukdom, palliativ radioterapi vid behov

Icke-radikal resektion:

Tillägg av radioterapi oberoende av stadium, om reoperation ej är aktuellt.

Dosnivåer och fraktionering:

Adjuvant bestrålning vid mikroskopiskt icke radikal resektion (R1): 1,8–2 Gy per fraktion till 50–54 Gy

Bestrålning vid makroskopiskt icke-radikal resektion (R2)/inoperabel tumör: 2 Gy per fraktion till 60–70 Gy

Generellt ges radioterapin mot tumöromrade med 1,5–2 cm marginal, inga elektiva volymer.

19.3.7.3 Radioterapi tymuskarcinom

Även vid tymuskarcinom (WHO-klass C) är kirurgi förstahandsval. Det finns mycket lite data avseende postoperativ radioterapi, men i linje med resonemanget vid tymom i mer avancerade stadier rekommenderas adjuvant bestrålning ändå av de flesta, vid både radikal och icke-radikal resektion till 60–70 Gy [340].

19.3.7.4 Cytostatika

Tumörrespons har rapporterats vid både singeldrogbehandling och kombinationskemoterapi, oftast med högre responssiffror vid kombinationsbehandling. Kemoterapi används preoperativt, i kombination med radioterapi och palliativt. Eftersom tymom är en ovanlig sjukdom finns endast fallrapporter, retrospektiva patientmaterial och små prospektiva studier att tillgå. Responsen vid antracyklinbaserad kemoterapi ligger generellt något högre (70–80 %) än vid icke antracyklinbaserad (30–50 %) [341].

Sammanfattningsvis rekommenderas cisplatinbaserade kombinationer, gärna i kombination med antracyklin [341-344]. Doxorubicin kan vara ett problem om radioterapi mot torax skall ges, med hänsyn till hjärttoxicitet. Kombinationerna cisplatin och etoposid [345], karboplatin och paklitaxel [346] samt kapecitabin och gemcitabin [347] är beskrivna i litteraturen.

19.3.7.5 Annan medicinsk behandling

Medicinsk terapi med andra cancerläkemedel än konventionell cytostatika har på grund av tymomens speciella karaktär intresserat många, och olika varianter har prövats. Dock är biologisk terapi betydligt mindre etablerad än kemoterapi.

Det finns ett antal fallstudier där klinisk och radiologisk gynnsam effekt har åstadkommits med långverkande somatostatinanaloger såsom oktreotid, ensamt eller i kombination med kortison, och det kan därför övervägas vid terapiresistent, symptomgivande sjukdom hos patienter med somatostatinreceptoruttryck [348, 349].

Tymom uppvisar ofta överuttryck av EGFR [350]. I en sammanställning överuttryckte 17/20 tymom EGFR immunhistokemiskt. Hos de 20 patienterna påvisades dock ej mutationer i tyrosinkinasdelen av receptorn av den typ som man ibland finner vid NSCLC [351]. Endast blygsamma effekter av EGFR-TKI har rapporterats. Det finns en publicerad fallbeskrivning där cetuximab, en antikropp mot EGFR, har gett respons [352]. En mer systematisk litteraturgenomgång talar dock mot kliniskt betydelsefulla effekter av EGFR-hämmare [353].

Gynnsamma effekter av sunitinib, som är en multi-TKI-receptorhämmare (PDGFR, VEGFR, c-kit m.fl.), har rapporterats för ett fåtal patienter [354].

PDL1-inhibitorer har använts i studier vid avancerade stadier av B3-tymom och tymuskarcinom och visat effekt. Dock har man noterat rätt uttalad immunologisk toxicitet och det bör i nuläget inte användas utanför studier.

Remissversion

19.3.7.6 Behandlingsresultat

Trettiodagarsmortaliteten vid tymom-/tymuskarcinomkirurgi anges till ca 2 %, men får liksom komplikationsrisken antas variera mellan olika stadier. 5-årsöverlevnaden skiljer sig också mellan olika stadier och histologier, och är dessutom avhängig möjligheten till R0-resektion. Vid tymom stadium 1 är 10-årsöverlevnaden närmare 100 %, stadium 2–3 80-90 % och stadium 4 knappt 50 % [355]. 5-årsöverlevnaden vid tymuskarcinom är generellt lägre och uppgår vid stadium 4 till 25 % [356].

19.3.8 Uppföljning

Isolerade recidiv vid tymom/tymuskarcinom kan debutera sent och då vara fortsatt behandlingsbara med kurativ intention, varför uppföljning med regelbunden DT-kontroll bör göras. ESMO guidelines har förslagit uppföljning enligt nedan [342].

Rekommendation för uppföljning av tymom och tymuskarcinom

Baseline DT torax 3–4 månader efter operation

Stadium I/II-tymom efter R0-resektion: DT torax årligen i 5 år, därefter vartannat år

Stadium III/IV-tymom samt tymuskarcinom oavsett stadium, eller efter R1/R2-resektion: DT torax var 6:e månad i 2 år, därefter årligen

Total uppföljningstid 10–15 år

Remissversio

KAPITEL 20

Uppföljning efter cancerbehandling

20.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: att tidigt upptäcka återfall och att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete. Under uppföljningen bör utfallet registreras kontinuerligt i det nationella lungcancerregistrets individuella patientöversikt (IPÖ)

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

20.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

Behov	Lämpliga rehabiliteringsåtgärder	Ansvar
Nedsatt lungfunktion	Egen träning	Kontaktsjuksköterska
Viktnedgång	Nutritionsbedömning	Kontaktsjuksköterska Dietist
Trötthet	Uppmuntran till fysisk aktivitet	Kontaktsjuksköterska Arbetsterapeut

Remissversio

		Fysioterapeut
Nedstämdhet, sömnsvårigheter	Kontakt med kurator/primärvård	Kontaktsjuksköterska

20.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de uppkommer under uppföljningstiden

- nytillkomna luftvägssymtom (t.ex. hosta eller andnöd)
- bröst- eller skuldersmärta utan annan förklaring
- blodig hosta
- långvarig lunginflammation
- heshet
- ofrivillig viktnedgång
- nattliga svettningar.

Remissversio

20.4 Förslag till uppföljning efter kurativt riktad behandling

Bakgrund och evidensläge

Det finns få vetenskapliga studier som kan vägleda i hur en uppföljningsplan efter kurativt syftande behandling bör se ut. Rekommendationerna i detta kapitel grundar sig dels på internationella riktlinjer [51, 357], dels på en nationell enkätundersökning bland kliniker som behandlar och följer upp patienter med lungcancer.

Patienter som behandlats med kurativ intention bör följas för att upptäcka behandlingsbara återfall, behandlingsrelaterade komplikationer eller en ny primär lungcancer.

Förutom en liten underdimensionerad studie finns inga prospektiva jämförande studier där frågan om vad som är den mest effektiva uppföljningen av dessa patienter studerats [358]. Hur ofta och med vilka metoder som uppföljningen sker styrs framför allt av kunskap om återfallsmönster, inte av bevis för att tidigare upptäckt och behandling av återfall leder till ett bättre resultat.

Minst två tredjedelar av återfallen inträffar under de första 2–3 åren efter behandlingen [359]. Därför är kontrollerna mer frekventa under dessa år.

Ett starkt argument för en nationell enhetlig uppföljning är att få jämförbara och mer tillförlitliga uppföljningsdata. Nedan följer förslag till kontrollprogram under och efter kurativ behandling.

20.4.1 Uppföljning efter avslutad kurativt syftande behandling

20.4.1.1 Stadium IA efter kirurgi och SBRT

Uppföljning efter kurativ behandling för små lungcancrar syftar förutom till att upptäcka lokoregionala behandlingsbara recidiv även till att upptäcka nya primärtumörer. Uppföljningen bör individualiseras beroende på patientens allmäntillstånd och eventuella samsjuklighet. Som en

riktlinje rekommenderas klinisk bedömning och DT (thorax och övre buk) var 6e månad under tre år. Efter SBRT får uppföljningen anpassas till det postradioterapeutisk infiltratets dynamik vilket kan innebära ytterligare kontroller med DT eller PET om infiltratet ej följer förväntat förlopp. Förlängd uppföljning med årlig DT upp till fem år kan övervägas.

I samband med varje klinisk kontroll hos läkare eller kontaktssjuksköterska bör en förnyad bedömning av rehabiliteringsbehov göras. Utfallet av uppföljningen bör registreras i IPÖ

20.4.1.2 Stadium IB–IIIC

Risken för återfall ökar med tumörstadium varför uppföljning av lokaliserad lungcancer behandlad med kirurgi i kombination med cytostatika eller lokalt avancerad lungcancer behandlad med kirurgi eller strålbehandling i kombination med cytostatika bör genomföras med tätare intervall. Uppföljning efter kurativ behandling för små lungcancrar syftar förutom till att upptäcka lokoregionala behandlingsbara recidiv även till att upptäcka nya primärtumörer.

Uppföljningen bör individualiseras beroende på patientens allmäntillstånd, eventuell samsjuklighet samt biverkningar av genomgången behandling. Efter kombinerad behandling av lungcancer stadium Ib-III rekommenderas DT (thorax och övre buk) var 4e månad under två år följt av DT var 6e månad under ytterligare tre år till en total uppföljningstid om fem år.

Efter samtidig radiokemoterapi där adjuvant immunterapi planeras bör en DT kontroll genomföras två veckor efter avslutad radiokemoterapi för att utesluta progress inför start av adjuvant immunterapi som bör inledas inom fyra veckor efter avslutad radiokemoterapi.

I samband med varje klinisk kontroll hos läkare eller kontaktssjuksköterska bör en förnyad bedömning av rehabiliteringsbehov göras.

20.4.2 Monitorering under och uppföljning efter palliativ behandling

Behandlingsmöjligheterna för patienter med avancerad lungcancer har förbättrats påtagligt under det senaste decenniet. En absolut majoritet av patienter med stadium IV erhåller läkemedelsbehandling med syftet att förlänga överlevnaden, minska lungcancersymtom och förbättra livskvaliteten. Under pågående behandling monitoreras patienten med avseende på behandlingsrespons och biverkningar av given behandling. Patienter med avancerad lungcancer bör utvärderas avseende behov för anslutning till palliativmedicinskt team. Denna monitorering syftar till att upptäcka progress och möjliggöra annan effektiv behandling samt att tidigt upptäcka, behandla och förebygga biverkningar av given behandling. Behandlingsmonitoreringen baseras på kliniska bedömningar, radiologiska undersökningar samt i vissa fall cirkulerande biomarkörer. Monitoreringen under pågående palliativ läkemedelsbehandling bör individualiseras och anpassas efter respons, patientens allmäntillstånd och behandlingens biverkningar. Vala behandlingar, biverkningar och behandlingsutfall bör kontinuerligt registreras i IPÖ. För specifik information om behandlingsintervall och blodprover för monitorering av toxicitet hänvisas till det nationella regimbiblioteket (www.cancercentrum.se).

20.4.2.1 Målriktad behandling

Vid målriktad behandling rekommenderas regelbunden monitorering med klinisk bedömning av läkare eller kontaktssjuksköterska månadsvis. Radiologisk uppföljning med DT (thorax och övre buk) genomförs regelbundet. Inledningsvis efter två månaders behandling varefter kontrollintervallen kan utglesas till DT var 3e månad. Vid tecken till progress bör nyttan med

Remissversio

eventuell re-biopsi beaktas förutsatt att en ny molekylärpatologisk profiliering kan ge prediktiv information. Analys av cirkulerande DNA eller RNA (sk ”liquid biopsy”) kan ersätta rebiopsi för vissa patienter. Risken för hjärnmetastasering bör beaktas särskilt för patienter under pågående målriktad behandling och DT eller MRT hjärna bör utföras regelbundet eller vid symtom ingivande misstanke om hjärnmetastasering.

20.4.2.1 Immunterapi

Vid behandling med immunterapi eller immunterapi i kombination med cytostatatika rekommenderas monitorering med klinisk bedömning av läkare eller kontaktsjuksköterska månadsvis. Radiologisk uppföljning med DT (thorax och övre buk) rekommenderas inledningsvis efter 8e veckan beroende på behandlingsintervall. Vid respons och fortsatt behandling kan den radiologiska monitoreringen glesas ut till var 12e vecka under förutsättning att patienten tolererar behandlingen väl. Fortsatt klinisk bedömning via besök, telefon eller motsvarande rekommenderas månadsvis via läkare eller kontaktsjuksköterska så länge behandlingen fortgår. Kontroll av blodprover i enlighet med nationella [illegible]biblioteket och nationella riktlinjer för hantering av immunterapibiverkningar (www.cancercentrum.se)

20.4.2.2 Cytostatikabehandling

Vid cytostatikabehandling rekommenderas monitorering med klinisk bedömning av läkare, kontaktsjuksköterska eller behandlingssköterska inför varannan kur. Radiologisk uppföljning med DT (thorax och övre buk) rekommenderas inledningsvis efter varannan kur. Vid respons och fortsatt behandling efter den fjärde kuren kan intervallen för radiologisk monitorering glesas ut till var 3e månad. För monitorering av biverkningar rekommenderas fortsatt månadsvis monitorering via sköterska eller läkare under pågående behandling.

20.4.2.3 Monitorering under paus i palliativ behandling

Många läkemedelsbehandlingar i första linjen ges idag kontinuerligt fram till progress. Detta gäller i synnerhet målriktad behandling och immunterapi. Vid första linjens cytostatikabehandling rekommenderas vanligtvis fyra platinumdublett kurer eventuellt följt av förlängd förstalinjensbehandling fram till progress eller oacceptabel toxicitet. Under pågående behandling rekommenderas uppföljning som beskrivits i föregående stycken. Vid paus mellan behandlingslinjer bör patienten följas såväl kliniskt som radiologiskt för att upptäcka progress och möjliggöra ytterligare behandling eller bedöma behovet för specialiserat palliativmedicinskt omhändertagande.

Det är svårt att rekommendera uppföljningsintervall vid paus mellan behandlingslinjer då behovet av sjukvårdskontakt måste anpassas till den enskilda patientens aktuella behov. Som riktlinje för uppföljning under pågående behandlingspaus rekommenderas månadsvis klinisk uppföljning via kontaktsjuksköterska eller läkare samt radiologisk utvärdering med DT (thorax och övre buk) var 3e månad.

20.5 Ansvar

Uppföljningen planeras av behandlande läkare i dialog med kontaktsjuksköterskan som koordinerar patientens uppföljning och rehabiliteringsbehov. Kontaktsjuksköterskan utgör även patientens viktigaste kontaktyta mot den behandlande kliniken. Kontaktsjuksköterskan ska även

Remissversio

erbjuda stöd och vid behov erbjuda patienten kontakt med annan profession, t.ex. kurator, dietist eller fysioterapeut.

Det ska vara fastställt vem som ansvarar för sjukskrivning och receptförskrivning. Patienten ska informeras om vilka som har ansvaret för detta.

20.6 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa vårdprogrammet för cancerrehabilitering och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov eller risker. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

I samtalet bör patienten uppmanas att söka vård vid:

- nytillkomna luftvägssymtom (t.ex. hosta eller andnöd)
- bröst- eller skuldersmärta utan annan förklaring
- blodig hosta
- långvarig lunginflammation
- heshet
- ofrivillig viktnedgång
- nattliga svettningar.

Remissversio

20.7 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv. Standardiserad information om rehabiliteringsbehov, symtomkontroll för seneffekter som ska följas livslångt i primärvården bör ges till både patienten och primärvården.

KAPITEL 21

Underlag för nivåstrukturering

Nivåstruktur för lungcancervården i Sverige sammanfattas här.

Åtgärd	Utförare
Basal diagnostisk utredning av misstänkt lungcancer, inkl. DT, bronkoskopi, DT/UL-ledda punktioner och basal funktionsutredning	Lungmedicinska enheter på läns- och regionsjukhus (sammanlagt ca 30 enheter i landet)
PET-DT	Nukleärmedicinsk/bilddiagnostisk enhet på regionsjukhus, efter remiss från utredande enhet på läns-/regionsjukhus
EBUS/EUS	Lungmedicinska enheter på regionsjukhus och på selekterade länssjukhus för diagnostik. EBUS/EUS för systematisk mediastinal stadieindelning kräver en volym på minst 50 undersökningar per år för och bör därför i huvudsak bedrivas på regionsjukhus.
Ergospirometri	Klinisk fysiologi på regionsjukhus efter remiss från utredande enhet på läns-/regionsjukhus
Multidisciplinär konferens	Regionsjukhus samt länssjukhus med tillgång till erforderliga specialiteter eller via videokonferens med regionsjukhus
Kirurgisk behandling	Toraxkirurgisk enhet på regionsjukhus
Konventionell strålbehandling	Onkologiska enheter på regionsjukhus och länssjukhus med befintlig strålbehandlingsutrustning
Precisionsbestrålning	Onkologiska enheter på regionsjukhus och selekterade länssjukhus
Protonbestrålning	Skandionkliniken via remiss och dosplanering på onkologiska enheter på regionsjukhus
Endoluminal brachyterapi	Selekterade onkologiska enheter på regionsjukhus
Antitumoral läkemedelsbehandling (cytostatika, målriktad terapi) av lungcancer	Lungmedicinska och onkologiska enheter på läns- och regionsjukhus
Introduktion av nya läkemedel med små målgrupper (< 3 per år)	Lungmedicinska och onkologiska enheter på regionsjukhus

Remissversio

Läkemedelsbehandling av metastaserad bronkialkarcinoid	Lungmedicinska och onkologiska enheter på regionsjukhus i samråd med endokrinonkologisk enhet/endokrinonkologiskt team
Allmän palliativ vård	Alla vårdenheter på läns- och regionsjukhus. Kan även involvera primärvården.
Specialiserad palliativ vård	Vårdenhet/hemsjukvård för avancerad palliativ vård och behandling inom varje region
Kliniska behandlingsstudier	Universitetssjukhus, nationella studier även på länssjukhus, ev. efter remiss till universitetssjukhus

Remissversio

KAPITEL 22

Register

Rekommendationer

- Alla patienter med lungcancer och lungsäckscancer skall registreras i det nationella lungcancerregistret (NLCR).
- Den individuella patientöversikten (IPÖ) i NLCR möjliggör att i realtid få en överblick över patientens behandling och dess utfall.
- Data från NLCR presenteras årligen i en rapport som återfinns på www.cancercentrum.se.

Remissversio

22.1 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag, och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs och specifieras vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar, utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har okänt malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: http://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

22.2 Det nationella lungcancerregistret

Det svenska cancerregistret inrättades 1958 och knöts till dåvarande medicinalstyrelsen. Under perioden 1977–1982 inrättades på Socialstyrelsens initiativ sex regionala onkologiska centrum. Från och med 1984 svarar ett regionalt onkologiskt centrum inom varje sjukvårdsregion för kontroll, kodning och registrering av de canceranmälningar som skickas in. Anmälan till cancerregistret regleras i Socialstyrelsens författningssamling SOSFS 1984: 32. Anmälan skall göras dels av den vårdansvarige läkaren, dels av den diagnosansvarige patologen/cytologen. Anmälan skall så långt det är möjligt innehålla diagnosdatum, diagnosmetod, morfologisk diagnos, tumörlokalisation och tumörutbredning (TNM-status).

Vissa regioner inledde med början 1995 en mer omfattande registrering, i s.k. kvalitetsregister för lungcancer, i samarbete med de regionala onkologiska centrumen. Sedan 2002 finns det ett nationellt kvalitetsregister för lungcancer, Nationellt lungcancerregister (NLCR).

Dessutom finns det sedan 2006 en uppföljningsdel där all given behandling ska registreras efter ett år och vid dödsfall. Sedan 2014 är den registreringen händelsestyrd, och registrering ska istället ske vid t.ex. sjukdomsprogress eller byte av behandling.

Det nationella lungcancerregistret inkluderar i dag 98 % av alla som diagnostiserats med lungcancer, och i slutet av 2019 var drygt 64 000 patienter inkluderade i registret.

22.2.1 Återkoppling av data

I september publiceras den årliga rapporten från registret (www.cancercentrum.se). Denna rapport är riktad till professionen men också till allmänheten, beslutsfattare och patienter.

Dessutom finns en ny och mer interaktiv rapport framtagen där bland annat allmänheten kan konstruera sina egna rapporter utifrån egna frågeställningar: https://statistik.incanet.se/lunga/.

Professionen kan förutom ovanstående dagligen gå in och helt online ta fram egna data avseende kvalitetsindikatorer, diagnostik, behandling och överlevnad och få jämförelser mellan den egna enheten, andra enheter i riket och riket i stort.

22.3 Uppföljning via registret

22.3.1 Uppföljning av nationella riktlinjer och kvalitetsindikatorer

Nationella riktlinjer för lungcancervård har publicerats. De kvalitetsmått som lyfts fram i riktlinjerna kan följas i det nationella lungcancerregistret. Dessutom arbetar Svenska planeringsgruppen för lungcancer med att ta fram kvalitetsindikatorer och målnivåer för dessa. Via registret kan detta följas upp och eventuella skillnader medvetandegöras.

22.3.2 Uppföljning av standardiserade vårdförlopp (SVF)

Sedan våren 2017 har det varit ett stort fokus på standardiserade vårdförlopp (SVF) för att korta väntetiderna inom cancersjukvården. För att kunna följa utvecklingen av ledtiderna inom SVF har NLCR harmoniserat de ledtider som registreras i registret med de ledtider som finns inom SVF.

22.4 Utveckling av registret

Det är av stor vikt att registret hela tiden utvecklas och förädlas utifrån önskemål från bland annat professionen. Registrets styrgrupp har fattat beslut om utvecklande av ett flertal olika moduler.

22.4.1 Patientrapporterade mått

Sedan 2014 inkluderas patientrapporterade mått i registret. Initialt har vi valt att mäta livskvaliteten för den grupp av patienter som genomgår operation. Under 2021 planeras även en utveckling så att patienter under behandling ska kunna registrera symtom och biverkningar direkt in i registret, vilket kan vara till stor hjälp i det enskilda patientmötet.

22.4.2 Individuell patientöversikt (IPÖ)

Uppföljningsdelen av registret reviderades 2014 för att bli händelsestyrd; alla händelser, t.ex. terapibyte, ska registreras online så att en sammanfattning och överskådlig bild av vårdförloppet skapas för varje enskild patient. Denna kan sedan användas som ett komplement till journalen i

Remissversio

det direkta patientarbetet. Under 2020 introducerades en ny version av patientöversikten . Den nya individuella patientöversikten (IPÖ) innehåller förutom de tidigare registrerade variablerna behandlingsmodalitet, behandlingslängd och behandlingsutfall även detaljerad registrering av biverkningar samt utförlig registrering av strålbehandling.

22.4.3 Övriga moduler

Registret har introducerat ett flertal moduler där en mer detaljerad registrering görs. Exempel på detta är moduler för:

- molekylärpatologi där bland annat metoder, analysplattformar och mutationer i tumören registreras
- immunterapi där metoder och utfall av analyser inför immunterapi registreras
- strålbehandling med en mer detaljerad biverkningsregistrering, och på sikt en direktöverföring av strålfysikaliska data till registret
- forskningsdatabasen LCBaSe med länkning till en mängd olika register såsom läkemedelsregistret, socioekonomiska register och slutenvårdsregistret.

Remissversio

KAPITEL 23

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

23.1 Kvalitetsindikatorer

Det finns i dag fyra nationella källor som omnämner kvalitetsindikatorer: Svenska lungcancerregistret, standardiserade vårdförlopp (SVF), Nationella riktlinjer för lungcancervård från 2011 och det nuvarande vårdprogrammet för lungcancer. Många av kvalitetsindikatorerna finns med i samtliga källor, men en del finns endast exklusivt i en av källorna.

Arbetet med kvalitetsindikatorer och målnivåer måste ses som en process i förändring och måste kontinuerlig utvärderas.

Nedan redovisas kvalitetsindikatorer som är möjliga att följa upp med data från Svenska lungcancerregistret. Kvalitetsindikatorerna täcker in diagnostik, behandling, ledtider och överlevnad. I denna version av vårdprogrammet anges inga målnivåer. För målnivåer hänvisas till Svenska lungcancerregistrets rapporter respektive Socialstyrelsens nationella riktlinjer för lungcancervård från 2011.

Remissversio

Nr	Indikator	Process-/resultatmått
1.	PET-DT	Andel patienter med lungcancer som genomgår PET-DT inför start av kurativt syftande terapi
2.	EBUS	Andel patienter som genomgått EBUS under utredningen
3.	DT/MR hjärna inför kurativt syftande behandling	Andel patienter med lungcancer stadium III där kemoradioterapi planeras som genomgår DT/MR hjärna
4.	Molekylärpatologisk testning	Andel patienter med NSCLC, där minst EGFR, ALK, ROS1 och BRAF genomförts
5.	MDK	Andel av alla patienter som är bedömda på multi-disciplinär konferens (MDK) inför primär behandling
6.	Lokaliserad sjukdom Kurativt syftande behandling	Andel patienter med icke-småcellig lungcancer, stadium I–II, PS 0–2, som får kurativt syftande kirurgi eller SBRT
7.	Lokalt avancerad sjukdom NSCLC Kurativt syftande behandling	Andel patienter med NSCLC, stadium III, PS 0–1, som får kurativt syftande kemoradioterapi
8.	Lokalt avancerad sjukdom SCLC	Andel patienter med SCLC, stadium II-III, PS 0–1 som får kurativt syftande kemoradioterapi

	Kurativt syftande behandling	
9.	Ledtider från remiss till start av behandling - Kirurgi 20-50-80 percentilen	Antal dagar tills 20%, 50% respektive 80% av patienterna har genomgått kirurgi
10.	Ledtider från remiss till start av behandling – Läkemedelsbehandling vid Stadium IV 20-50-80 percentilen	Antal dagar tills 20%, 50% respektive 80% av patienterna med tumörstadium IV som har inlett läkemedelsbehandling
11.	Ledtider från remiss till start av behandling – Kemoradioterapi (kemoterapidelen) vid stadium III 20-50-80 percentilen	Antal dagar tills 20%, 50% respektive 80% av patienterna med tumörstadium III som har inlett kemoterapidelen av kemoradioterapi
12.	Ledtider från remiss till start av behandling – Kemoradioterapi (radioterapidelen) vid stadium III 20-50-80 percentilen	Antal dagar tills 20%, 50% respektive 80% av patienterna med tumörstadium III som har inlett strålbehandlingsdelen av kemoradioterapi
14.	1-årsöverlevnad efter lungcancerdiagnos	Andel patienter som är i livet ett år efter datum för lungcancerdiagnos, totalt och uppdelat på tumörstadium vid upptäckt.
15.	3-årsöverlevnad efter lungcancerdiagnos	Andel patienter som är i livet tre år efter datum för lungcancerdiagnos, totalt och uppdelad på tumörstadium vid upptäckt.
16.	5-årsöverlevnad efter lungcancerdiagnos	Andel patienter som är i livet fem år efter datum för lungcancerdiagnos, totalt och uppdelat på tumörstadium vid upptäckt

Remissversio

KAPITEL 24

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för lungcancervård 2011 [Cited 2021-03-17]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/.
2. Socialstyrelsen. Statistik för cancer Stockholm [Cited 2021-03-17]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/.
3. Socialstyrelsen. Statistik om dödsorsaker Stockholm [Cited 2021-03-17]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/dodsorsaker/.
4. European Commission. ECIS - European Cancer Information System. Data Explorer [Cited 2021-03-17]. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-All$2-All$4-1,2$3-0$6-0,14$5-2008,2008$7-7$CEstByCountry$X0_3-3$X0_19-AE28E$X0_20-No$CEstRelative$X1_8-3$X1_9-AE28E$X1_10-AE28E$CEstByCountryTable$X2_19-AE28E.
5. Eden M, Harrison S, Griffin M, Lambe M, Pettersson D, Gavin A, et al. Impact of variation in cancer registration practice on observed international cancer survival differences between International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) jurisdictions. Cancer epidemiology. 2019;58:184-92.
6. Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2018 Stockholm [Cited 2021-03-17]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/.
7. National Cancer Institute (NIH). Cancer Statistics Review – SEER Statistics [cited Cited 2021-03-17. Available from: https://www.cancer.gov/.
8. Cao M, Chen W. Epidemiology of lung cancer in China. Thoracic cancer. 2019;10(1):3-7.
9. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. International journal of cancer Journal international du cancer. 2001;91(2):187-92.
10. Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. International journal of cancer Journal international du cancer. 2000;88(5):820-7.
11. Parry EM, Gable DL, Stanley SE, Khalil SE, Antonescu V, Florea L, et al. Germline Mutations in DNA Repair Genes in Lung Adenocarcinoma. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2017;12(11):1673-8.
12. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(5):260-71.
13. Helgadottir H, Höiom V, Jönsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. J Med Genet. 2014;51(8):545-52.
14. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. Nat Rev Cancer. 2007;7(10):778-90.
15. Regionala cancercentrum i samverkan. Nationell kvalitetsrapport lungcancer 2019 [Cited 2021-03-18]. Available from:

Remissversio

https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/kvalitetsregister/rapporter/.
16. Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et al. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer. Nat Genet. 2014;46(7):736-41.
17. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. Nat Genet. 2005;37(12):1315-6.
18. World Health Organization. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective2009.
19. Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. The European respiratory journal. 2015;45(5):1403-14.
20. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, 3rd, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. CA Cancer J Clin. 2020.
21. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6(9):e17479.
22. Mori N, Shimazu T, Sasazuki S, Nozue M, Mutoh M, Kawada N, et al. Cruciferous Vegetable Intake Is Inversely Associated with Lung Cancer Risk among Current Nonsmoking Men in the Japan Public Health Center (JPHC) Study. J Nutr. 2017;147(5):841-9.
23. Centers for Disease C, Prevention. Cigarette smoking among adults--United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56(44):1157-61.
24. Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhang X, Wampfler JA, Ebbert JO, et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. Chest. 2004;126(6):1733-41.
25. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ. 2010;340:b5569.
26. Chen J, Qi X, Wampfler JA, Jatoi A, Garces YI, Busta AJ, et al. Effect of cigarette smoking on quality of life in small cell lung cancer patients. European journal of cancer. 2012;48(11):1596-601.
27. Rollnick S MWR, Butler C.C, . Motivational Interviewing in Health Care: Helping Patients Change Behavior Guilford press; 2008 Cited 2021-03-23.
28. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2011(2):CD006103.
29. Phs Guideline Update Panel L, Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. Respir Care. 2008;53(9):1217-22.
30. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008(1):CD000146.
31. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD000031.
32. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. J Natl Cancer Inst. 1980;64(5):1263-72.
33. Patz EF, Jr., Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. N Engl J Med. 2000;343(22):1627-33.

Remissversio

34. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.
35. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD001991.
36. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. Cancer. 1993;72(5):1573-80.
37. International Early Lung Cancer Action Program I, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med. 2006;355(17):1763-71.
38. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2012;144(1):33-8.
39. Field JK, Smith RA, Aberle DR, Oudkerk M, Baldwin DR, Yankelevitz D, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2012;7(1):10-9.
40. Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. N Engl J Med. 2013;368(8):728-36.
41. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(8):1002-8.
42. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med. 2020;382(6):503-13.
43. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology. 2017;284(1):228-43.
44. Onno Mets B. Fleischner 2017 guideline the Academical Medical Centre, Amsterdam and the Alrijne Hospital, Leiderdorp, the Netherlands 2017 [Cited 2021-03-18]. Available from: https://radiologyassistant.nl/chest/plumonary-nodules/fleischner-2017-guideline.
45. Sabatino J, Rosa SD, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer. JACC: CardioOncology. 2020;2(3):428-40.
46. Lee SM, Park CM, Paeng JC, Im HJ, Goo JM, Lee HJ, et al. Accuracy and predictive features of FDG-PET/CT and CT for diagnosis of lymph node metastasis of T1 non-small-cell lung cancer manifesting as a subsolid nodule. European radiology. 2012;22(7):1556-63.
47. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. International journal of cancer Journal international du cancer. 2013;132(2):E37-47.
48. Vernon J, Andruszkiewicz N, Schneider L, Schieman C, Finley CJ, Shargall Y, et al. Comprehensive Clinical Staging for Resectable Lung Cancer: Clinicopathological Correlations and the Role of Brain MRI. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(11):1970-5.

Remissversio

49. Zhang S-J, Zhang M, Zhou J, Zhang Q-D, Xu Q-Q, Xu X. Radial endobronchial ultrasonography with distance measurement through a thin bronchoscope for the diagnosis of malignant peripheral pulmonary lesions. Transl Lung Cancer Res. 2018;7(1):80-7.
50. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau J-M, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Endoscopy. 2015;47(6):c1-c.
51. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
52. Tournoy KG, De Ryck F, Vanwalleghem LR, Vermassen F, Praet M, Aerts JG, et al. Endoscopic ultrasound reduces surgical mediastinal staging in lung cancer: a randomized trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;177(5):531-5.
53. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. Curr Surg Rep. 2016;4(11):37.
54. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). The European respiratory journal. 2009;34(1):17-41.
55. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e166S-e90S.
56. Brunelli A. Stair-climbing test and lung surgery. Back to the future. Respiration. 2008;75(4):372-3.
57. Brunelli A, Xiumé F, Refai M, Salati M, Di Nunzio L, Pompili C, et al. Peak oxygen consumption measured during the stair-climbing test in lung resection candidates. Respiration. 2010;80(3):207-11.
58. Rodríguez M, Gómez ZT, Jiménez MF, Aranda JL, Novoa N, Varela G. The risk of death due to cardiorespiratory causes increases with time after right pneumonectomy: a propensity score-matched analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;44(1):93-7.
59. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. Can J Anaesth. 2012;59(3):268-79.
60. Zeng L, Yu X, Yu T, Xiao J, Huang Y. Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;6:Cd011751.
61. Chen FF, Zhang D, Wang YL, Xiong B. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus open lobectomy in patients with clinical stage non-small cell lung cancer: a meta-analysis. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2013;39(9):957-63.
62. Taioli E, Lee DS, Lesser M, Flores R. Long-term survival in video-assisted thoracoscopic lobectomy vs open lobectomy in lung-cancer patients: a meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;44(4):591-7.
63. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic

Remissversio

surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(15):2553-62.
64. Lim E, Batchelor T, Shackcloth M, Dunning J, McGonigle N, Brush T, et al. Study protocol for VIdeo assisted thoracoscopic lobectomy versus conventional Open LobEcTomy for lung cancer, a UK multicentre randomised controlled trial with an internal pilot (the VIOLET study). BMJ open. 2019;9(10):e029507.
65. Dongrong S, Hau L, Quyou T, Qinggqan L, Zheng W, Gening J, et al. Video assisted thoracoscopic surgery vs thoracotomy for non-small cell lung cancer: survival outcome of a randomized trial World Conference on Lung Cancer; September, 7-10, 2019; Barcelona, Spain2019.
66. Bendixen M, Jorgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016;17(6):836-44.
67. Styrgruppen för ThoR. Registret för allmän thoraxkirurgi i Sverige. Årsrapport ThoR 2018. Baserad på data från Svenskt kvalitetsregister för allmän thoraxkirurgi Uppsala2019 [Cited 2021-03-17]. Available from: www.ucr.uu.se/thor
68. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. The Annals of thoracic surgery. 1995;60(3):615-22; discussion 22-3.
69. Winckelmans T, Decaluwe H, De Leyn P, Van Raemdonck D. Segmentectomy or lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2020.
70. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dorsay. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy? Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2010;11(5):660-6.
71. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2006;30(5):787-92.
72. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D, Wainer Z, et al. Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(1).
73. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011;141(3):662-70.
74. Mokhles S, Macbeth F, Treasure T, Younes RN, Rintoul RC, Fiorentino F, et al. Systematic lymphadenectomy versus sampling of ipsilateral mediastinal lymph-nodes during lobectomy for non-small-cell lung cancer: a systematic review of randomized trials and a meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2017;51(6):1149-56.
75. Regionala cancercentrum i samverkan. Lungcancer i Sverige. 2013-2017 2018 [Cited 2021-03-18]. Available from: https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/kvalitetsregister/rapporter/.

Remissversio

76. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;51(3):650-9.
77. Shi A, Zhu G, Wu H, Yu R, Li F, Xu B. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Radiat Oncol. 2010;5:35.
78. Palma DA, Senan S, Oberije C, Belderbos J, de Dios NR, Bradley JD, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;87(4):690-6.
79. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(3 Suppl):S86-93.
80. Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, El-Naqa I. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;58(4):1106-13.
81. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;85(2):444-50.
82. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(3 Suppl):S77-85.
83. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. The Lancet Oncology. 2015;16(2):187-99.
84. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. Cancer. 2004;101(7):1623-31.
85. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. Chest. 2003;124(5):1946-55.
86. Nyman J, Johansson KA, Hulten U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients. Lung cancer. 2006;51(1):97-103.
87. Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Rehn Ericsson S, et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. Acta Oncol. 2006;45(7):787-95.
88. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(20):3290-6.

Remissversio

89. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.
90. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(5):1352-8.
91. Nyman J, Hallqvist A, Lund JA, Brustugun OT, Bergman B, Bergstrom P, et al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. Radiother Oncol. 2016;121(1):1-8.
92. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2019;20(4):494-503.
93. Din OS, Harden SV, Hudson E, Mohammed N, Pemberton L, Lester JF, et al. Accelerated hypo-fractionated radiotherapy for non small cell lung cancer: results from 4 UK centres. Radiother Oncol. 2013;109(1):8-12.
94. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. The Lancet Oncology. 2015;16(6):630-7.
95. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung cancer. 2007;57(2):125-34.
96. Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, Samuelsson O, Bjorkander E, Liljegren A, et al. Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2017;123(1):71-7.
97. Nestle U, De Ruysscher D, Ricardi U, Geets X, Belderbos J, Pöttgen C, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2018;127(1):1-5.
98. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer. 1980;45(11):2744-53.
99. Bradley J. A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group. Semin Oncol. 2005;32(2 Suppl 3):S111-3.
100. Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;61(2):318-28.
101. Belderbos JS, Heemsbergen WD, De Jaeger K, Baas P, Lebesque JV. Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;66(1):126-34.

Remissversio

102. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, Deschesne K, Moore DT, Johnson H, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;54(2):348-56.
103. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;77(2):367-72.
104. Hallqvist A, Bergstrom S, Bjorkestrand H, Svard AM, Ekman S, Lundin E, et al. Dose escalation to 84 Gy with concurrent chemotherapy in stage III NSCLC appears excessively toxic: Results from a prematurely terminated randomized phase II trial. Lung cancer. 2018;122:180-6.
105. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. Lancet. 1997;350(9072):161-5.
106. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(22):2788-97.
107. Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small-cell lung cancer. The Lancet Oncology. 2001;2(6):335-42.
108. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ. 1995;311(7010):899-909.
109. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(13):2181-90.
110. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010(6):CD002140.
111. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2006;17(3):473-83.
112. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(9):953-62.
113. Antonia SJ. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. Reply. N Engl J Med. 2019;380(10):990.
114. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2021.

Remissversion

115. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992;326(8):524-30.
116. Cakir S, Egehan I. A randomised clinical trial of radiotherapy plus cisplatin versus radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer. Lung cancer. 2004;43(3):309-16.
117. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(4):1065-70.
118. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, Helbekkmo N, Fløtten O, Aasebø U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. British journal of cancer. 2013;109(6):1467-75.
119. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A, Seke M, Bergstrom S, Thanier L, et al. How to improve loco-regional control in stages IIIa-b NSCLC? Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. Lung cancer. 2009;65(1):62-7.
120. Hallqvist A, Wagenius G, Rylander H, Brodin O, Holmberg E, Loden B, et al. Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite--a phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. Lung cancer. 2011;71(2):166-72.
121. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;72(3):695-701.
122. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, Kim AW, Decker RH, Husain ZA. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(1):148-55.
123. Billiet C, Decaluwe H, Peeters S, Vansteenkiste J, Dooms C, Haustermans K, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. Radiother Oncol. 2014;110(1):3-8.
124. Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, Nori D, Chao KS, Parashar B. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. Lung cancer. 2014;84(2):156-60.
125. Jing X, Meng X, Sun X, Yu J. Delineation of clinical target volume for postoperative radiotherapy in stage IIIA-pN2 non-small-cell lung cancer. OncoTargets and therapy. 2016;9:823-31.
126. Kepka L, Bujko K, Bujko M, Matecka-Nowak M, Salata A, Janowski H, et al. Target volume for postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: results from a prospective trial. Radiother Oncol. 2013;108(1):61-5.
127. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(25):2727-34.

Remissversion

128. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, Moreno A, Kim AW, Detterbeck FC, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. The Annals of thoracic surgery. 2015;99(2):406-13.
129. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99(6):442-50.
130. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. The Lancet Oncology. 2008;9(7):636-48.
131. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, 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(9687):379-86.
132. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. Lancet. 2015;386(9998):1049-56.
133. McElnay PJ, Choong A, Jordan E, Song F, Lim E. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Thorax. 2015;70(8):764-8.
134. Gudbjartsson T, Gyllstedt E, Pikwer A, Jonsson P. Early surgical results after pneumonectomy for non-small cell lung cancer are not affected by preoperative radiotherapy and chemotherapy. The Annals of thoracic surgery. 2008;86(2):376-82.
135. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992;327(23):1618-24.
136. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(23):4837-45.
137. Coy P, Hodson I, Payne DG, Evans WK, Feld R, MacDonald AS, et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1988;14(2):219-26.
138. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. The Lancet Oncology. 2017;18(8):1116-25.
139. Slotman BJ, Faivre-Finn C, van Tinteren H, Keijser A, Praag J, Knegjens J, et al. Which patients with ES-SCLC are most likely to benefit from more aggressive radiotherapy: A secondary analysis of the Phase III CREST trial. Lung cancer. 2017;108:150-3.
140. Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, Brustugun OT, Hornslien K, Madebo T, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(3):321-31.
141. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med. 1999;340(4):265-71.

Remissversion

142. Hallqvist A, Rylander H, Bjork-Eriksson T, Nyman J. Accelerated hyperfractionated radiotherapy and concomitant chemotherapy in small cell lung cancer limited-disease. Dose response, feasibility and outcome for patients treated in western Sweden, 1998-2004. Acta Oncol. 2007;46(7):969-74.
143. Gronberg BH, Halvorsen TO, Flotten O, Brustugun OT, Brunsvig PF, Aasebo U, et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. Acta Oncol. 2016;55(5):591-7.
144. Le Pechoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, McDonald F, Manapov F, Putora PM, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2020;152:89-95.
145. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med. 1999;341(7):476-84.
146. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. The Lancet Oncology. 2009;10(5):467-74.
147. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(7):2092-9.
148. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9962):36-42.
149. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007;357(7):664-72.
150. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(5):663-71.
151. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(24):4001-11.
152. Le Chevalier T, Brisgand D, Soria JC, Douillard JY, Pujol JL, Ruffie P, et al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. Oncologist. 2001;6 Suppl 1:8-11.
153. Stout R, Barber P, Burt P, Hopwood P, Swindell R, Hodgetts J, et al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2000;56(3):323-7.
154. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Clarke E, Cicone F, Esposito V, et al. Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases. J Neurooncol. 2016;126(1):91-7.

Remissversion

155. Lindvall P, Bergström P, Löfroth PO, Henriksson R, Bergenheim AT. Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;61(5):1460-6.
156. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2016;388(10055):2004-14.
157. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2019;14(12):2109-19.
158. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(1):e173501.
159. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Jr., Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(18):1558-65.
160. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet. 2019;393(10185):2051-8.
161. Hu F, Li C, Xu J, Guo J, Shen X, Nie W, et al. Additional local consolidative therapy has survival benefit over EGFR tyrosine kinase inhibitors alone in bone oligometastatic lung adenocarcinoma patients. Lung cancer. 2019;135:138-44.
162. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, Jr., et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2012;7(12):1807-14.
163. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. Clinical lung cancer. 2014;15(5):346-55.
164. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(21):3552-9.
165. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):CD011430.
166. Wu Yi-Long MT, Jie He, Thomas John,Christian Grohe,Margarita Majem, Jonathan W. Goldman,Konstantin Laktionov, Sang-We Kim,Terufumi Kato, Huu-Vinh Vu, Shun Lu, et al.,. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine. 2020.

Remissversion

167. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlowski TM, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(2):172-8.
168. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2009;4(11):1380-8.
169. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016(5):Cd010383.
170. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016;17(5):577-89.
171. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(2):270-7.
172. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(11):1454-66.
173. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(22):2244-50.
174. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-25.
175. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.
176. Nakamura A, Inoue A, Morita S, Hosomi Y, Kato T, Fukuhara T, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):9005-.
177. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2014;15(11):1236-44.
178. Yamamoto N, Seto T, Nishio M, Goto K, Okamoto I, Yamanaka T, et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation–positive non-squamous non–small-cell lung cancer (NSCLC): Survival follow-up results of JO25567. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):9007-.

Remissversion

179. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(5):625-35.
180. Rosell R, Dafni U, Felip E, Curioni-Fontecedro A, Gautschi O, Peters S, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Respiratory medicine. 2017;5(5):435-44.
181. Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Mechanism of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors and a Potential Treatment Strategy. Cells. 2018;7(11).
182. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;376(7):629-40.
183. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.
184. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389(10072):917-29.
185. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10089):29-39.
186. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-38.
187. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2019;14(7):1233-43.
188. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2027-39.
189. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(7):874-86.
190. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(6):1409-16.
191. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(22):2490-8.

Remissversion

192. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. The Lancet Oncology. 2018;19(12):1654-67.
193. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(21):1963-71.
194. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(14):1405-11.
195. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):984-93.
196. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(10):1307-16.
197. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(9):813-24.
198. Gainor Justin F. GC, Dong-Wan Kim, Dae Ho Lee, Benjamin Besse, Christina S Baik, Robert C Doebele, Philippe Alexandre Cassier, Alberto Lopes, Daniel Shao-Weng Tan, Elena Garralda, Luis G. Paz-Ares, Byoung Chul Cho, Shirish M. Gadgeel, Michael Thomas, Stephen V. Liu, Corinne Clifford, Hui Zhang, Christopher D. Turner, Vivek Subbiah,. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of clinical oncology. 2020.
199. Drilon AE, Camidge DR, Ou S-HI, Clark JW, Socinski MA, Weiss J, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):108-.
200. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.
201. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;376(25):2415-26.
202. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92.
203. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-51.
204. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(7):924-37.

Remissversion

205. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-301.
206. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. The Lancet Respiratory medicine. 2019;7(5):387-401.
207. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(2):198-211.
208. S Burdett RS, L Stewart, J Tierney, A Auperin, T Le Chevalier, C Le Pechoux, J P Pignon, R Arriagada, J Higgins, D Johnson, J van Meerbeeck, M Parmar, R Souhami, D Bell, G Cartei, Y Cormier, M Cullen, P Ganz, C Gridelli, S Kaasa, E Quoix, E Rapp, L Seymour, S Spiro, N Thatcher, D Tummarello, C Williams, S Williamson,. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(28):4617-25.
209. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Maklay AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(17):2055-62.
210. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2007;99(11):847-57.
211. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(20):3277-83.
212. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. European journal of cancer. 2009;45(4):601-7.
213. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien ME, von Plessen C, Barata F, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. The Lancet Oncology. 2014;15(11):1254-62.
214. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009;374(9699):1432-40.
215. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Journal of clinical

Remissversion

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(23):2895-902.
216. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(11):2184-91.
217. Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. Lung cancer. 2012;76(3):362-7.
218. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(19):2197-204.
219. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.
220. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbunova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Avail. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(8):1227-34.
221. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35.
222. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.
223. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.
224. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10066):255-65.
225. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2018;13(8):1156-70.
226. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(10):2095-103.

Remissversion

227. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(9):1589-97.
228. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2014;15(2):143-55.
229. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.
230. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2015;16(8):897-907.
231. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(12):1067-77.
232. IASLC staging handbook in thoracic oncology.(ed Peter Goldstraw. IASLC 2009 (www.iaslc.org/IASLC-Handbook-Thoracic.html).
233. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years--an analysis of 1,714 consecutive patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(5):1215-20.
234. Witta S, Kelly K. Chemotherapy for small cell lung cancern In: Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Turrisi AT, editors. Lung cancer [Elektronisk resurs] principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 657–73.
235. Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K, Bergman B, Sigsgaard TC, Hirsch FR, et al. Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 1996;7(4):365-71.
236. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. British journal of cancer. 2007;97(2):162-9.
237. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidas P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 1994;5(7):601-7.
238. Socinski MA, Weissman C, Hart LL, Beck JT, Choksi JK, Hanson JP, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated

Remissversion

extensive-stage small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(30):4840-7.
239. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(26):4261-7.
240. Shao N, Jin S, Zhu W. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2012;7(2):470-2.
241. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220-9.
242. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-39.
243. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(2):658-67.
244. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(15):2086-92.
245. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cucevia B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(34):5441-7.
246. Ginsberg RJ, Vokes EE, Ruben. Non-small cell lung cancer. Cancer: principles and practice of oncology 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. ; 1997. p. 858–911.
247. Chen CH, Wu HR, Cheng WC, Chen CY, Chen WC, Hsia TC, et al. Interventional pulmonology for patients with central airway obstruction: An 8-year institutional experience. Medicine. 2017;96(2):e5612.
248. Törnquist S. ADL-Taxonomin® – en bedömning av aktivitetsförmåga Nacka: Sveriges Arbetsterapeuter. 4.0 ed2017 Cited 2021-03-18. 68 p.
249. Wagman P, Håkansson C, Björklund A. Occupational balance as used in occupational therapy: a concept analysis. Scand J Occup Ther. 2012;19(4):322-7.
250. Christine Chapparo JR. The perceive, recall, plan & perform system assessment course manual 2014 [Cited 2021-03-18]. Available from: http://www.occupationalperformance.com/the-perceive-recall-plan-perform-prpp-system-of-task-analysis/.
251. Fisher AG. Occupational therapy intervention process model : a model for planning and implementing top-down, client-centered, and occupation-based interventions. Fort Collins, Colorado: Three Star Press; 2009 Cited 2021-03-18.
252. de Vocht HM. Sexuality and intimacy in cancer and palliative care in The Netherlands: a hermeneutic study: Birmingham City University.; 2011.

Remissversion

253. Annon JS. The PLISSIT Model: A Proposed Conceptual Scheme for the Behavioral Treatment of Sexual Problems. Journal of Sex Education and Therapy. 1976;2(1):1-15.
254. Bury M. Chronic illness as biographical disruption. Sociol Health Illn. 1982;4(2):167-82.
255. Salander P, Henriksson R, Bergenheim AT. När livet bryts : berättelser och reflektioner från möten i cancersjukvården. Stockholm: Liber; 1999.
256. Janoff-Bulman R. Shattered assumptions: Towards a new psychology of trauma. New York, NY, US: Free Press; 1992. xii, 256-xii, p.
257. Bowlby J. The making & breaking of affectional bonds. London: Tavistock; 1979.
258. Wright EB, Holcombe C, Salmon P. Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study. BMJ. 2004;328(7444):864.
259. Lilliehorn S, Hamberg K, Kero A, Salander P. 'Admission into a helping plan': a watershed between positive and negative experiences in breast cancer. Psychooncology. 2010;19(8):806-13.
260. Mishler EG. The struggle between the voice of medicine and the voice of the lifeworld In The sociology of health and illness: critical perspectives1990 Cited 2021-03-23.
261. Oken D. What to tell cancer patients. A study of medical attitudes. Jama. 1961;175:1120-8.
262. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. Ann Intern Med. 1980;92(6):832-6.
263. Salmon P, Young B. A new paradigm for clinical communication: critical review of literature in cancer care. Med Educ. 2017;51(3):258-68.
264. Mendick N, Young B, Holcombe C, Salmon P. Telling "everything" but not "too much": the surgeon's dilemma in consultations about breast cancer. World J Surg. 2011;35(10):2187-95.
265. Mendick N, Young B, Holcombe C, Salmon P. The ethics of responsibility and ownership in decision-making about treatment for breast cancer: triangulation of consultation with patient and surgeon perspectives. Soc Sci Med. 2010;70(12):1904-11.
266. Pardon K, Deschepper R, Vander Stichele R, Bernheim JL, Mortier F, Bossuyt N, et al. Changing preferences for information and participation in the last phase of life: a longitudinal study among newly diagnosed advanced lung cancer patients. Support Care Cancer. 2012;20(10):2475-82.
267. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology. 2001;10(1):19-28.
268. Refsgaard B, Frederiksen K. Illness-related emotional experiences of patients living with incurable lung cancer: a qualitative metasynthesis. Cancer Nurs. 2013;36(3):221-8.
269. Sjölander C, Berterö C. The significance of social support and social networks among newly diagnosed lung cancer patients in Sweden. Nurs Health Sci. 2008;10(3):182-7.
270. Salander P, Lilliehorn S. To carry on as before: A meta-synthesis of qualitative studies in lung cancer. Lung cancer. 2016;99:88-93.
271. Salander P, Bergknut M, Henriksson R. The creation of hope in patients with lung cancer. Acta Oncol. 2014;53(9):1205-11.
272. Sparla A, Flach-Vorgang S, Villalobos M, Krug K, Kamradt M, Coulibaly K, et al. Reflection of illness and strategies for handling advanced lung cancer - a qualitative analysis in patients and their relatives. BMC Health Serv Res. 2017;17(1):173.
273. Isaksson J, Lilliehorn S, Salander P. Next of kin's motives for psychosocial consultation-Oncology social workers' perceptions of 54 next of kin cases. Psychooncology. 2019;28(1):154-9.

Remissversion

274. Macdonald MB, Bally JM, Ferguson LM, Lee Murray B, Fowler-Kerry SE, Anonson JM. Knowledge of the professional role of others: a key interprofessional competency. Nurse Educ Pract. 2010;10(4):238-42.
275. Merckaert I, Libert Y, Messin S, Milani M, Slachmuylder JL, Razavi D. Cancer patients' desire for psychological support: prevalence and implications for screening patients' psychological needs. Psychooncology. 2010;19(2):141-9.
276. van Scheppingen C, Schroevers MJ, Smink A, van der Linden YM, Mul VE, Langendijk JA, et al. Does screening for distress efficiently uncover meetable unmet needs in cancer patients? Psychooncology. 2011;20(6):655-63.
277. Isaksson J, Lilliehorn S, Salander P. Cancer patients' motives for psychosocial consultation-Oncology social workers' perceptions of 226 patient cases. Psychooncology. 2018;27(4):1180-4.
278. Wampold Bruce E. BSL. The 2011 Leona Tyler Award Address: The Relationship—and Its Relationship to the Common and Specific Factors of Psychotherapy. The Counseling Psychologist, . 2012;40(4):601–23.
279. Slocum-Gori S, Hemsworth D, Chan WW, Carson A, Kazanjian A. Understanding Compassion Satisfaction, Compassion Fatigue and Burnout: a survey of the hospice palliative care workforce. Palliat Med. 2013;27(2):172-8.
280. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021.
281. Granberg D, Eriksson B, Janson ET, Oberg K, Skogseid B. [Lung carcinoids--not so benign as earlier believed]. Lakartidningen. 2006;103(34):2382-4.
282. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. Cancer. 2009;115(19):4434-41.
283. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2011;52(12):1864-70.
284. Singh D, Shukla J, Wahla R, Vatsa R, Paul N, Chhabra A, et al. Role of [68Ga]DOTANOC PET/computed tomography and [131I]MIBG scintigraphy in the management of patients with pheochromocytoma and paraganglioma: a prospective study. Nucl Med Commun. 2020;41(10):1047-59.
285. Dalar L, Ozdemir C, Abul Y, Sokucu SN, Karasulu L, Urer HN, et al. Endobronchial Treatment of Carcinoid Tumors of the Lung. Thorac Cardiovasc Surg. 2016;64(2):166-71.
286. Tabaksblat EM, Langer SW, Knigge U, Gronbaek H, Mortensen J, Petersen RH, et al. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: State of the art. Acta Oncol. 2016;55(1):3-14.
287. Wirth LJ, Carter MR, Janne PA, Johnson BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. Lung cancer. 2004;44(2):213-20.
288. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016;387(10022):968-77.
289. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, Mansoor W, Mazieres J, Do Cao C, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with

Remissversion

advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(12):1652-64.
290. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2011;378(9808):2005-12.
291. Fazio N, Granberg D, Grossman A, Saletan S, Klimovsky J, Panneerselvam A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. Chest. 2013;143(4):955-62.
292. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Öberg K, Eriksson B, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. Neuroendocrinology. 2013;98(2):151-5.
293. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(3):401-6.
294. Koumarianou A, Kaltsas G. Bevacizumab plus temozolomide: a novel treatment option for advanced neuroendocrine tumors? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(7):975-6.
295. Koumarianou A, Antoniou S, Kanakis G, Economopoulos N, Rontogianni D, Ntavatzikos A, et al. Combination treatment with metronomic temozolomide, bevacizumab and long-acting octreotide for malignant neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer. 2012;19(1):L1-4.
296. Kunz PL, Balise RR, Fehrenbacher L, Pal M, Venook AP, Fisher GA, et al. Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Neuroendocrine Tumors: An Analysis of 2 Phase II Trials. Pancreas. 2016;45(10):1394-400.
297. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and Temozolomide in Advanced Lung Neuroendocrine Neoplasms. Oncologist. 2020;25(1):e48-e52.
298. Papaxoinis G, Kordatou Z, McCallum L, Nasralla M, Lamarca A, Backen A, et al. Capecitabine and Temozolomide in Patients with Advanced Pulmonary Carcinoid Tumours. Neuroendocrinology. 2020;110(5):413-21.
299. Fazio N, Ungari A, Spada F, Cella CA, Pisa E, Barberis M, et al. The role of multimodal treatment in patients with advanced lung neuroendocrine tumors. J Thorac Dis. 2017;9(Suppl 15):S1501-S10.
300. Torniai M, Scortichini L, Tronconi F, Rubini C, Morgese F, Rinaldi S, et al. Systemic treatment for lung carcinoids: from bench to bedside. Clin Transl Med. 2019;8(1):22.
301. Singh S, Bergsland EK, Card CM, Hope TA, Kunz PL, Laidley DT, et al. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Lung Neuroendocrine Tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2020;15(10):1577-98.
302. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, Radice D, Antonuzzo A, Ricci S, et al. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. Neuroendocrinology. 2016;103(6):806-14.

Remissversion

303. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, Nicolini S, Grana CM, Massri K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and (18)F-FDG PET. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016;43(6):1040-6.
304. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, Baio SM, Gilardi L, Colandrea M, et al. Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016;43(3):441-52.
305. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(8):1604-20.
306. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. European Respiratory Journal. 2016;47(6):1829-41.
307. Al-Toubah T, Strosberg J, Halfdanarson TR, Oleinikov K, Gross DJ, Haider M, et al. Somatostatin Analogs Improve Respiratory Symptoms in Patients With Diffuse Idiopathic Neuroendocrine Cell Hyperplasia. Chest. 2020;158(1):401-5.
308. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. Occupational and environmental medicine. 1999;56(8):505-13.
309. Carbone M, Harbour JW, Brugarolas J, Bononi A, Pagano I, Dey A, et al. Biological Mechanisms and Clinical Significance of BAP1 Mutations in Human Cancer. Cancer Discov. 2020;10(8):1103-20.
310. Adams VI, Unni KK. Diffuse malignant mesothelioma of pleura: diagnostic criteria based on an autopsy study. American journal of clinical pathology. 1984;82(1):15-23.
311. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, Balzarini P, Pellegrini V, Tironi A, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. Mod Pathol. 2015;28(8):1043-57.
312. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. Chest. 1995;108(4):1122-8.
313. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. British journal of diseases of the chest. 1983;77(4):321-43.
314. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. The European respiratory journal. 2010;35(3):479-95.
315. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E, Group EGW. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v126-8.
316. Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. Lung cancer. 2009;66(2):150-6.
317. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(14):2636-44.

Remissversion

318. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(9):1443-8.
319. Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(2):370-3.
320. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10026):1405-14.
321. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(10):1698-704.
322. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10272):375-86.
323. de Gooijer CJ, Borm FJ, Scherpereel A, Baas P. Immunotherapy in Malignant Pleural Mesothelioma. Front Oncol. 2020;10:187.
324. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(10 Suppl 4):S260-5.
325. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2014;9(9 Suppl 2):S143-7.
326. de Jong WK, Blaauwgeers JLG, Schaapveld M, Timens W, Klinkenberg TJ, Groen HJM. Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. European journal of cancer. 2008;44(1):123-30.
327. Marx A, Chan JKC, Coindre J-M, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(10):1383-95.
328. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer. 1981;48(11):2485-92.
329. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2014;9(9 Suppl 2):S65-72.
330. Marom EM. Imaging thymoma. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(10 Suppl 4):S296-303.
331. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of

Remissversion

thymic malignancy. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(7 Suppl 3):S1730-8.
332. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2009;4(7):911-9.
333. Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, et al. The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A Proposed Lymph Node Map for Thymic Epithelial Tumors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2014;9(9 Suppl 2):S88-96.
334. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2011;12(1):40-6.
335. Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymoma and thymic carcinoma. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2010;37(1):13-25.
336. Detterbeck FC. Evaluation and treatment of stage I and II thymoma. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(10 Suppl 4):S318-22.
337. Rimner A, Yao X, Huang J, Antonicelli A, Ahmad U, Korst RJ, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated with Longer Overall Survival in Completely Resected Stage II and III Thymoma-An Analysis of the International Thymic Malignancies Interest Group Retrospective Database. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(10):1785-92.
338. Berman AT, Litzky L, Livolsi V, Singhal S, Kucharczuk JC, Cooper JD, et al. Adjuvant radiotherapy for completely resected stage 2 thymoma. Cancer. 2011;117(15):3502-8.
339. Riely GJ, Huang J. Induction therapy for locally advanced thymoma. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(10 Suppl 4):S323-6.
340. Fuller CD, Rumaggi EH, Aherne N, Eng TY, Thomas CR, Jr. Radiotherapy for thymic neoplasms. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(10 Suppl 4):S327-35.
341. Girard N. Thymoma: from chemotherapy to targeted therapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012:475-9.
342. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S, Committee EG. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26 Suppl 5(suppl 5):v40-55.
343. Berruti A, Borasio P, Gerbino A, Gorzegno G, Moschini T, Tampellini M, et al. Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas: a single institution experience. British journal of cancer. 1999;81(5):841-5.
344. Loehrer PJ, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(9):3093-9.
345. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, Clerico M, Sahmoud T, van Zandwijk N. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic

Remissversion

thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(3):814-20.
346. Lemma GL, Lee J-W, Aisner SC, Langer CJ, Tester WJ, Johnson DH, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(15):2060-5.
347. Palmieri G, Merola G, Federico P, Petillo L, Marino M, Lalle M, et al. Preliminary results of phase II study of capecitabine and gemcitabine (CAP-GEM) in patients with metastatic pretreated thymic epithelial tumors (TETs). Annals of Oncology. 2010;21(6):1168-72.
348. Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS, Trial ECOGPI. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(2):293-9.
349. Palmieri G, Montella L, Martignetti A, Muto P, Di Vizio D, De Chiara A, et al. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors. Cancer. 2002;94(5):1414-20.
350. Henley JD, Koukoulis GK, Loehrer PJ, Sr. Epidermal growth factor receptor expression in invasive thymoma. Journal of cancer research and clinical oncology. 2002;128(3):167-70.
351. Meister M, Schirmacher P, Dienemann H, Meichenheimer G, Schnabel PA, Kern MA, et al. Mutational status of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in thymomas and thymic carcinomas. Cancer letters. 2007;248(2):186-91.
352. Farina G, Garassino MC, Gambacorta M, La Verde N, Gherardi G, Scanni A. Response of thymoma to cetuximab. The Lancet Oncology. 2007;8(5):449-50.
353. Kelly RJ, Petrini I, Rajan A, Wang Y, Giaccone G. Thymic malignancies: from clinical management to targeted therapies. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(36):4820-7.
354. Ströbel P, Bargou R, Wolff A, Spitzer D, Manegold C, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience. British journal of cancer. 2010;103(2):196-200.
355. Ströbel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(8):1501-9.
356. Yen Y-T, Lai W-W, Chang K-W, Chang K-C, Lee S-C, Lin S-H, et al. Factors predicting recurrence and postrecurrence survival in completely resected thymic carcinoma. Ann Thorac Surg. 2014;97(4):1169-75.
357. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29 Suppl 4:iv192-iv237.
358. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2012;7(4):723-30.

Remissversion

359. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E. What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2012;7(5):821-4

Remissversion

KAPTEL 25

Vårdprogramgruppen

25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Vårdprogramsgruppen är utsedd av RCC i samverkan och består av nedan ordinarie ledamöter. Vårdprogramsgruppen ansvarar för vårdprogramsarbetet som sker i nära samverkan med Svenska planeringsgruppen för lungcancer. Vårdprogramsgruppens ordinarie ledamöter är f.n. (januari 2020):

Mikael Johansson, ordförande, docent, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Annelie Behndig, docent, Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå. RCC Norr

Kristina Lamberg, överläkare, Lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala. RCC Uppsala Örebro

Gunnar Wagenius, docent, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. RCC Stockholm Gotland

Magnus Kentson, överläkare, Medicinkliniken, Lung-allergisektionen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping. RCC Sydöst

Jan Nyman, docent, Lungkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. RCC Väst

Maria Planck, docent, Lungkliniken, Lunds universitetssjukhus, Lund. RCC Syd

Vårdprogramsgruppen har utsedda regionala suppleanter som deltar aktivt i arbetet med vårdprogrammet. Dessa suppleanter är för närvarande (januari 2020):

Per Landelius, överläkare, Blekingesjukhuset, Karlskrona. RCC Uppsala Örebro

Oscar Grundberg, överläkare, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. RCC Stockholm Gotland

Mattias Olin, överläkare, Onkologkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping. RCC Sydöst

Bengt Bergman, docent, Lungkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. RCC Väst

Jens Englesson, överläkare, Onkologkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund. RCC Syd

Remissversion

Till vårdprogramgruppen har adjungerats

Marie Svensson, specialistsköterska, tema Cancer, karolinska Universitetssjukhuset, Solna

RCC Stockholm Gotland

Mia Rajalin, Lungcancerföreningen

Peter Björkdahl, Lungcancerföreningen

25.3 Författare

Författare till de olika avsnitten i vårdprogrammet har engagerats både inom och utanför planeringsgruppen. I nedanstående tabell anges vem som varit huvudansvarig för respektive kapitel. Utöver huvudansvariga kan andra personer ha anlitats för rådgivning och granskning, och ett redaktionellt arbete har utförts av Bengt Bergman. Samtliga kapitel har diskuterats och skrivningarna fastställts i planeringsgruppen.

Kapitel	Författare
Inledning	Mikael Johansson, docent, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå Bengt Bergman, docent, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Epidemiologi	Bengt Bergman, docent, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Etiologi	Hillevi Rylander, överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg Fredrik Carlsson, Specialistläkare Klinisk Genetik och Onkologi, Klinisk Genetik och Genomik, Sahlgrenska Universitetssjukuhuset, Göteborg (ärftlighet) Stefanos Tsiaprázis, Specialistläkare Klinisk Genetik och Onkologi, Klinisk Genetik, Akademiska Sjukhuset, Uppsala (ärftlighet) Maria Plank, docent, Lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Tobaksprevention	Matz Larsson, överläkare, Lungkliniken, Universitetssjukhuset Örebro, Örebro
Lungcancerscreening	Bengt Bergman, docent, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg Jarek Kosieradzki, överläkare, Lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Små nodulära förändringar	Bengt Bergman, docent, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. Hirsch Koyi, docent, Lungenheten, Division Medicin, Gävle Sjukhus, Gävle
Symtom och kliniska fynd	Eva Brandén, överläkare, Lungkliniken, Gävle sjukhus, Gävle

Remissversion

	Lena Olsson, överläkare, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. Kristina Lamberg, överläkare. Lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Histopatologisk klassifikation	Hans Brunnström, docent, Onkologi och patologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund Johan Botling, docent, Klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Utredning	Annelie Behndig, docent, Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå Magnus Kentson, överläkare, Medicinkliniken, Lung-allergisektionen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping Tomas Hansen, överläkare, Bild- och Funktionsmedicincentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Behandling av lungcancer	Bengt Bergman, docent, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (sammanfattande behandlingsrekommendationer, läkemedelsbehandling) Per Landelius, överläkare, Thoraxkliniken Blekingesjukhuset, Karlskrona (kirurgisk behandling) Andreas Hallqvist, överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (strålbehandling) Mikael Johansson, docent, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå (läkemedelsbehandling, strålbehandling) Jan Nyman, docent, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (strålbehandling) Jens Engleleen, överläkare, Onkologkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund (strålbehandling) Signe Friesland, överläkare, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna (strålbehandling) Mattias Olin, överläkare, Onkologkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping (strålbehandling) Simon Ekman, docent, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna (läkemedelsbehandling) Maria Plank, docent, Lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Lund (läkemedelsbehandling)
Palliativt omhändertagande	Kristina Lamberg, överläkare, Lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala Henrik Ångström, överläkare, Palliativ medicin, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Endobronkiell behandling	Ala Muala, överläkare, Medicincentrum, Lungmedicin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Omvårdnad vid lungcancer	Marie Svensson, samordnande kontaktssjuksköterska, RCC Stockholm Gotland, Stockholm

Remissversion

	Per Fransson, docent, Institutionen för Omvårdnad, Umeå Universitet Maria Roos, leg. Arbetsterapeut, Sundsvalls sjukhus (arbetsterapi) Eeva Europé, Specialistsjukgymnast, Tema Kvinnohälsa och hälsoproffesioner Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge (fysioterapi) Else-Marie Rasmusson, Koordinator för Bäckenrehabilitering, Regionalt Cancercentrum Syd (sexualitet och fertilitet)
Psykosocialt omhändertagande	Sara Liliehorn, Universitetslektor och leg hälso- och sjukvårskurtor, Inst för Socialt arbete, Umeå Universitet
Karcinoider	Andreas Hallqvist, överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg Bengt Bergman, docent, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Malignt pleuramesoteliom	Gunnar Wagenius, docent, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna Oscar Grundberg, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna Per Landelius, Överläkare, Thoraxkliniken Blekingesjukhuset, Karlskrona
Tymom och tymuscancer	Hillevi Rylander, överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg Per Landelius, överläkare, Thoraxkliniken Blekingesjukhuset, Karlskrona Hans Brunnström, docent, Onkologi och Patologi, Skånes universitetssjukhus, Lund
Underlag för nivåstrukturering	Svenska planeringsgruppen för lungcancer
Det nationella lungcancerregistret	Gunnar Wagenius, docent, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Patientmedverkan	Lleif Carlsspn, Lungcancerföreningen (Ordförande) Mia Rajalin, lungcancerföreningen Peter Björkdahl, Lungcnacerföreningen

Remissversion

25.4 Planeringsgruppen

Planeringsgruppen för lungcancer bildades 1986 på initiativ av professionen, och har sedan 1987 uppburit finansiellt stöd från Cancerfonden.

Planeringsgruppen har sedan bildandet ansvarat för det nationella vårdprogrammet för lungcancer. I dag utgör planeringsgruppen en referensgrupp för den av RCC i samverkan utsedda vårdprogramsgruppen. Det stora flertalet av vårdprogrammets författare återfinns i planeringsgruppen. Planeringsgruppen arbetar även med att initiera och samordna nationella och nordiska kliniska studier och arrangerar det årliga Svenska lungcancermötet samt utgör referensgrupp för det nationella lungcancerregistret.

Medlemmar i planeringsgruppen är läkare med särskilt intresse för lungcancerfrågor. Lungmedicinska och onkologiska specialiteter inom varje sjukvårdsregion är representerade i gruppen, liksom företrädare för toraxkirurgi, radiologi och klinisk patologi.

Gruppens medlemmar (januari 2021) redovisas i nedanstående tabell.

Namn	Specialitet	Sjukhus
Maria Planck (sekr) Jens Engleson	Onkologi	Skånes universitetssjukhus, Lund
Jarek Kosieradzki	Lungmedicin	Skånes universitetssjukhus, Lund
Hans Brunnström	Klinisk patologi	Skånes universitetssjukhus, Lund
Jan Nyman Hillevi Rylander Andreas Hallqvist (v ordf)	Onkologi	Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Bengt Bergman Lena Olsson	Lungmedicin	Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Mattias Olin	Onkologi	Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
Anders Vikström	Lungmedicin	Universitetssjukhuset i Linköping
Magnus Kentson	Lungmedicin	Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
Rolf Lewensohn Luigi De Petris Signe Friesland Gunnar Wagenius Simon Ekman	Onkologi	Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Oskar Grundberg	Lungmedicin	Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Per Bergman	Toraxkirurgi	Akademiska Sjukhuset, Uppsala
George Holgersson	Onkologi	Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Kristina Lamberg Stephanie Mindus	Lungmedicin	Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Per Landelius	Toraxkirurgi	Blekingesjukhuset, Karlskrona
Thomas Hansen	Toraxradiologi	Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Johan Botling	Klinisk patologi	Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Hirsh Koyi	Lungmedicin	Gävle sjukhus
Mikael Johansson (ordf)	Onkologi	Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Remissversion

Annelie Behndig Ala Muala	Lungmedicin	Norrlands universitetssjukhus, Umeå

25.5 Jäv

Det finns inga intressekonflikter mellan författare och industrin. Jävsdeklarationer för enskilda författare och medlemmar i planeringsgruppen kan redovisas på förfrågan.

Remissversion

APPENDIX 1

Patientinformation



Remissversion

Sammanfattning

- Lungcancerföreningen är en förening för patienter, närstående och andra som vill delta i arbetet för en förbättrad lungcancervård i Sverige.
- Lungcancerföreningen arbetar på olika sätt med stödjande verksamhet för patienter och närstående.
- Lungcancerföreningen är även oberoende förening som får ekonomiskt stöd i form av statsbidrag från Socialstyelsen samt bidrag från Cancerfonden.

Lungcancerföreningen vänder sig framför allt till de som fått lungcancer, men även till närstående och andra som tycker att arbete för förbättrad vård, bemötande, behandling och överlevnad vid lungcancer är viktigt. Lungcancerföreningens vision är att arbeta bort stigmatisering – alla kan drabbas av lungcancer! Vi verkar för en rättvis och jämlik cancervård, för kortare väntetider och för mer forskning kring lungcancer. Ett viktigt mål är att bli fler medlemmar i föreningen.

Patientföreningen startades 2004 med syfte att ge medmänskligt stöd till de som fått lungcancer. Av den anledningen fick den då namnet Stödet. Efter ett antal år med små ekonomiska resurser hade verksamheten 2011 vuxit så pass att föreningen uppfyllde Socialstyrelsens krav för att få ekonomiskt stöd. År 2016 ändrade föreningen sitt namn till Lungcancerföreningen.

Viktigt för oss är att stötta forskning och utveckling inom lungcancerområdet för en förbättrad överlevnad. Vi vill att mer anslag skall gå till lungcancerforskningen. En sak som ligger oss varmt om hjärtat är att stoppa all tobaksrökning och därmed även passiv rökning.

Vi kräver att screening och behandling av lungcancer prioriteras så att fler lungcancerfall kan upptäckas och behandlas tidigt. Ökad kunskap inom primärvården är också en viktig faktor för

tidig upptäckt. Vi arbetar även för att de stora regionala skillnaderna i väntetid från diagnos till behandlingsstart skall minska. Det behövs en översyn av de nationella skillnaderna i lungcancervården för att utröna vad som är anledningen till den stora ojämlikhet vi ser i dag. Var du bor ska inte avgöra vilken vård du får!

Vi deltar i nationella och internationella kongresser och i arbetet med lokala och nationella vårdprogram m.m. Lungcancerföreningen deltar också i nationella sammanslutningar av patientföreningar och i flera internationella sammanslutningar, bl.a. patientföreningar för lungcancer. En starkare röst gör sig lättare hörd.

Lungcancerföreningen är helt fristående från politiska eller andra grupper. Vi får ekonomiskt stöd i form av statsbidrag från Socialstyelsen samt bidrag från Cancerfonden. Föreningen genomför också projekt med stöd från läkemedelsföretagen. Samarbetet sker helt på föreningens egna villkor och strikt efter läkemedelsindustrins etiska regelverk.

Vi är glada för den snabba utvecklingen av nya effektiva mediciner mot lungcancer och är angelägna om att den ska fortsätta och att dessa mediciner ska komma också lungcancerpatienterna i Sverige till del.

Medlemskap i Lungcancerföreningen kostar 150:- per år för enskild medlem eller 250:- för familjemedlemskap. Genom att bli medlem ger man föreningen medel och mandat att föra talan, väcka opinion och hålla verksamheten levande. Mera information finns på vår hemsida www.lungcancerforeningen.se

Stödtelefon: 020-88 55 33 för råd och stödsamtal. Lämna meddelande på telefonsvararen, du blir sedan uppringd. Vi försöker att svara inom 24 timmar.

Kontakt Lungcancerföreningen: info@lungcancerforeningen.se eller Box 17017, 104 62 Stockholm

Vi finns på Facebook med tre olika grupper, en allmän, en för patienter och en för närstående.

Vi har även ett konto på Instagram: @lungcancerforeningen

Sedan några år driver vi även Lungcancerpodden – www.lungcancerpodden.se

På vår hemsida hittar du mer information om aktiviteter, informationsmaterial, filmer och patientberättelser.

Remissversion

Remissversion

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se