

Lungcancer

Bengt Bergman, Lungmedicin och allergologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Inledning

Lungcancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i Sverige. En förutsättning för kurativ behandling är att sjukdomen diagnostiseras tidigt, vilket kräver uppmärksamhet på symtom och kliniska fynd, framför allt inom primärvården. På längre sikt skulle en effektiv tobaksprevention kunna förebygga 80–90 % av alla nya lungcancerfall.

Etiologi

Lungcancer indelas i flera histologiska typer, där de vanligaste är skivepitelcancer (cirka 25 %), adenokarcinom (cirka 40 %), storcellig cancer (cirka 10 %) samt småcellig cancer (15–20 %). Ofta används beteckningen icke-småcellig lungcancer som ett samlingsbegrepp för skivepitelcancer, adenokarcinom och storcellig cancer.

Den i särklass viktigaste orsaken till lungcancer är tobaksrökning, som ensam eller i kombination med andra riskfaktorer förklarar omkring 90 % av fallen. Sambandet mellan tobaksrökning och lungcancer har visats för alla histologiska typer, men är särskilt starkt för skivepitelcancer och småcellig lungcancer. Risken för lungcancer ökar med mängd och duration av rökning. Rökning av ett paket cigaretter/dag under minst 10 års tid har beräknats öka risken för lungcancer cirka 15 gånger. Risken för lungcancer minskar successivt efter rökstopp, för att efter ungefär 15 år närma sig risken hos aldrig-rökare.

Andra riskfaktorer är framför allt asbest och radondöttrar, som bidrar till 10–20 % av fallen. Även denna risk accentueras av samtidig rökning. De relativt få fall av lungcancer som uppträder hos icke-rökare är oftast av typen adenokarcinom. Även passiv rökning kan förorsaka lungcancer.

Förekomst och prognos

Under 2016 registrerades 3 891 nya fall av lungcancer i Sverige, varav 53 % var kvinnor. Trenden under 20-årsperioden 1997–2016 var en svagt minskande incidens bland män (-0,6 %/år) men en ökning bland kvinnor (+2,6 %/år). Detta förklaras av könsrelaterade skillnader i rökvanor. Med kännedom om aktuella rökvanor och den latens med vilken lungcancer uppstår, kommer trenden att kvarstå under de närmaste decennierna.

De flesta fallen av lungcancer uppträder i åldersklassen 65–80 år med en medianålder kring 70 år. Färre än 5 % av patienterna är < 50 år.

Prognosen vid lungcancer är generellt dålig men påverkas av bland annat tumörstadium och patientens funktionsstatus. Medianöverlevnaden är cirka åtta månader och 5-årsöverlevnaden är knappt 18 %.

Symtom

Lungcancer upptäcks sällan i asymtomatiskt skede. I de fall tumören upptäcks vid lungröntgen som utförs av annan orsak, till exempel vid hälsoundersökning eller inför behandling av annan sjukdom, är prognosen bättre än i de fall som upptäcks efter symtomdebut. Systematisk screening med lungröntgen har dock aldrig visats påverka mortaliteten i lungcancer och rekommenderas inte. Under 2011 publicerades en amerikansk studie av screening med lågdosdatortomografi av lungor där man för första gången kunde visa på en gynnsam effekt i termer av reducerad lungcancermortalitet. Resultaten från andra, pågående studier inväntas innan beslut om ett eventuellt breddinförande av lungcancerscreening kan fattas.

- Ett vanligt lokalsymtom är hosta med eller utan slem, som också ofta är debutsymtom och kan föregå tumörupptäckten med flera månader. Andra lokalsymtom är hemoptys, dyspné, pip i bröstet och smärtor i bröstorg eller skulderregion. Förekomst av dessa symtom hos individer med ökad risk för lungcancer (framför allt rökare > 40 år) ska alltid föranleda remiss till lungröntgen! En pneumoni som inte gått i komplett remission vid röntgenkontroll efter 6–8 veckor ska också föranleda misstanke om bakomliggande tumör, kan kräva ytterligare uppföljande röntgenkontroller eller en remiss till lungmedicinsk enhet.
- Vid mediastinal metastasering kan man se vena cava superior-syndrom, heshet (pares av n. recurrens), dysfagi och dyspné (pares av n. phrenicus).
- Allmänsymtom kan vara aptitlöshet, avmaging, trötthet och feber.
- Paramaligna symtom förekommer hos några procent. Vid småcellig cancer är det vanligaste kliniska paramaligna syndromet SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH-secretion) med hyponatremi och eventuellt CNS-påverkan. Vid småcellig cancer förekommer också ektopisk ACTH-produktion, som kan ge en Cushingliknande bild. Hyperkalcemi är vanligast vid skivepitelcancer. Andra vanliga paramaligna symtom är ledbesvär och trombos.
- Patienten kan ha fjärrmetastatiska symtom vars karaktär beror på metastaslokalen (skelettsmärter, CNS-symtom etc).

Diagnostik och utredning

Medan lungröntgen är den vanligaste metoden för upptäckt av lungcancer, görs datortomografi av torax för att bättre beskriva tumörutbredning i lungor och mediastinala lymfkörtlarna.

PET (positronemissionstomografi) är en nuklearmedicinsk metod som används både för diagnostik och stadiindelning av lungcancer. PET i kombination med datortomografi bör ingå i den primära utredningen av patienter med lungcancer där kurativt syftande behandling (kirurgi eller kemoradioterapi) övervägs.

Den viktigaste diagnostiska utredningen är bronkoskopi som görs med flexibel teknik i lokalanestesi. Vid bronkoskopi tas prover för cytologisk och histologisk diagnostik. Med stöd av endobronkiellt ultraljud (EBUS) kan man även rikta provtagningen mot peribronkiella processer, till exempel misstänkta lymfkörtelmetastaser i mediastinum. Vid perifera tumörer kan transtorakal punktionsbiopsi utföras med stöd av genomlysning, ultraljud eller datortomografi.

Mediastinoskopi kan göras i den preoperativa utredningen för diagnostik och kartläggning av mediastinala lymfkörtelmetastaser. Preoperativ metastasutredning inkluderar som regel även datortomografi eller ultraljud av övre delen av buken, samt i övrigt riktade undersökningar vid klinisk misstanke om metastasering.

Tumörvävnad används för morfologisk diagnostik och tumörtypning. Vid icke-småcellig lungcancer görs även molekylärpatologiska analyser som kan vara vägledande för behandling. Stadiindelning av tumörer görs enligt TNM-klassifikation som kan sammanfattas i:

- stadium I–II (lokal sjukdom)
- stadium III (lokoregional sjukdom utan fjärrmetastaser)
- stadium IV (fjärrmetastatisk sjukdom).

Den senaste versionen av TNM-klassifikation vid lungcancer utgavs 2016 (1) och infördes i Sverige 2018.

Utredningen omfattar också en bedömning av patientens funktionstillstånd, inkluderande allmänt funktionsstatus (performance status), lungfunktion (spirometri, CO-upptag, eventuellt regional lungfunktion), samt i den preoperativa utredningen ett arbetsprov med EKG. Vid gränsvärden för operabilitet görs ergospirometri för säkrare riskbedömning.

Viktigaste prognosfaktorer vid lungcancer är allmänt funktionsstatus och tumörstadium.

Behandling av icke-småcellig lungcancer

Läkemedelsbehandling

Antitumoral läkemedelsbehandling vid icke-småcellig lungcancer omfattar idag flera modaliteter. Utöver konventionell cytostatikabehandling, som fortfarande utgör hörnstenen i behandlingen hos flertalet patienter, har så kallad målriktad eller biologisk terapi med angiogeneshämmare, tyrosinkinashämmare av EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) och ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), och nyligen även immunterapi med PD-1- eller PD-L1-hämmare fått en etablerad plats i behandlingen. Identifiering av behandlingsprediktiva biomarkörer ökar precisionen i behandlingsvalet och ger möjligheter till individanpassad terapi hos en ökande andel patienter.

Se Terapirekommendation 1.

Terapirekommendation 1. Behandling av icke-småcellig lungcancer**Stadium I-II**

Kirurgisk resektion (lobektomi, pulmektomi) + adjuvant cytostatikabehandling, i första hand cisplatin + vinorelbin

Stadium III, WHO performance status (PS) 0-2

Kombinerad kemoradioterapi. I första hand cisplatin kombination konkomitant med strålbehandling till 68-70 Gy

Stadium IV – 1:a linjen

Aktiverande EGFR-mutation, ALK- eller ROS1-rearrangemang

Aktiverande EGFR-mutation	Gefitinib, erlotinib eller afatinib
ALK-rearrangemang	Krizotinib, alektinib eller ceritinib
ROS1-rearrangemang	Krizotinib
Ej aktiverande EGFR-mutation, ALK- eller ROS1-rearrangemang	
PD-L1-uttryck \geq 50%, PS 0-1	Pembrolizumab
PD-L1-uttryck $<$ 50%, PS 0-2	Cis- eller karboplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel paklitaxel eller pemetrexed (ej vid skivepitelcancer)
Adenocarcinom, PS 0-1	Tillägg av bevacizumab kan övervägas vid platinabaserad cytostatikabehandling

Stadium IV – 2:a linjen

Progression efter målriktad terapi

Mutation i T790M i EGFR	Osimertinib
ALK-rearrangemang, krizotinibresistens	Alektinib eller ceritinib
Progression efter immunterapi	
Progression efter behandling med pembrolizumab, PS 0-2	Platinabaserad cytostatikabehandling (se ovan)
Progression efter platinabaserad cytostatikabehandling	
PD-L1-uttryck \geq 1%, PS 0-1	Nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab
PD-L1-uttryck $<$ 1%, PS 0-1	Nivolumab (vid skivepitelcancer) eller Atezolizumab Alternativt (i 2:a hand): Docetaxel, eventuellt i kombination med nintedanib (vid adenocarcinom) eller ramucirumab, eller pemetrexed (ej vid skivepitelcancer)
PD-L1-uttryck $<$ 1%, PS 2	Docetaxel eller pemetrexed (ej vid skivepitelcancer)
Mutation V600 i BRAF	Dabrafenib + trametinib kan övervägas
Performance status 3-4	Palliativ vård

Tabellen innehåller information som kan komma att uppdateras efter publicering. För senaste informationen hänvisas till Janusinfo och aktuella vårdprogram.

Molekylärpatologisk testning

Idag rekommenderas molekylärpatologisk analys av EGFR-, ALK- och ROS1-status i den primära utredningen av patienter med icke-småcellig lungcancer. EGFR-analyser omfattar mutationer i exon 18-21 av EGFR-genen, och görs allt oftare med så kallad NGS-teknik (Next Generation Sequencing) som omfattar en panel av presumtiva behandlingsprediktiva biomarkörer. Aktiverande mutationer i EGFR ses i svenska material hos cirka 10 - 15 % av patienter med icke-småcellig

lungcancer, och då huvudsakligen vid adenocarcinom. Incidensen av EGFR-mutationer varierar något mellan olika länder, och är betydligt högre hos patienter med ostasiatiskt ursprung. Analyser av ALK-status kan göras med immunhistokemisk screening av ALK-uttryck, och om detta är positivt även en FISH-analys (Flourescerande in situ-hybridisering) för detektion av ALK-rearrangemang (oftast fusionsgen mellan ALK och EML4). Även ROS1-status kan undersökas med FISH-analys. På vissa enheter inkluderas detektion av ALK- och

ROS1-status i NGS-analysen. ALK- eller ROS1-rearrangemang ses hos 3-4 % respektive 1-2 % av patienterna med icke-småcellig lungcancer, och är även detta vanligast förekommande vid adenocarcinom. EGFR-mutationer, ALK- och ROS1-rearrangemang förekommer sällan samtidigt.

Nyligen har vi även fått godkända läkemedel mot BRAF, där en aktiverande mutation (V600) i BRAF har påvisats. Analys av BRAF-mutationer inkluderas som regel i NGS-panelen.

Sedan introduktionen av immunterapi (se nedan) utförs även rutinmässigt analys av PD-L1-uttryck i tumörvävnad. Detta görs med immunhistokemisk teknik.

Målriktad terapi

Patienter med aktiverande EGFR-mutationer ska i första hand erbjudas behandling med en tyrosinkinashämmare av EGFR, som i ett flertal studier av denna patientgrupp haft gynnsamma effekter på progressionsfri överlevnad i jämförelse med konventionella cytostatika. Effekter på den totala överlevnaden har varit svårare att visa, sannolikt då de flesta patienter som primärt behandlats med konventionella cytostatika i ett senare skede även fått EGFR-hämmare. Det finns idag tre läkemedel som är godkända för första linjens behandling: gefitinib, erlotinib och afatinib. Direkt jämförande studier mellan dessa läkemedel är få. I en randomiserad fas III-studie sågs förlängd progressionsfri överlevnad med afatinib i jämförelse med gefitinib, medan den totala överlevnaden var likartad. Alla tre läkemedlen verkar ha bäst effekt vid mutationsvarianten exon 19-deletion. Behandlingen ges per oralt dagligen så länge patienten bedöms ha klinisk nytta av den. Detta innebär att behandlingen ibland kan fortsätta efter påvisad objektiv tumörprogression, om denna är långsam eller begränsad till en lokal. Vid generell tumörprogression bör behandlingen dock avslutas, och annan terapi övervägas.

Terapieresistens mot nämnda EGFR-hämmare uppstår förr eller senare, oftast inom ett år från behandlingsstart. Den vanligaste resistensmekanismen är uppkomsten av en ny mutation, T790M i exon 20 av EGFR-genen. Vid tumörprogression rekommenderas därför rebiopsering av tumörvävnad för förnyad mutationsanalys. Alternativt kan plasmaprover användas för mutationsanalys vid behandlingsresistens, baserat på förekomst av cirkulerande DNA-fragment. Om T790M-mutationen påvisas bör man överväga skifte till osimertinib, en ny EGFR-hämmare som i dagsläget har denna begränsade indikation. Behandling med osimertinib har i en fas II-studie av patienter med tumörprogression under behandling med annan EGFR-hämmare och påvisad T790M-mutation i EGFR medfört tumörrespons hos 70 % av fallen (2), en responsfrekvens som sällan ses med konventionella cytostatika. En jämförande studie av dessa behandlingsalternativ har nyligen publicerats och visar en tydlig behandlingsfördel med osimertinib i jämförelse med cytostati-

ka i termer av förlängd progressionsfri överlevnad och högre andel tumörresponser (3). Hos patienter med tumörprogression under behandling med EGFR-hämmare utan påvisad T790M-mutation bör övergång till konventionell cytostatikabehandling övervägas.

Patienter med ALK-rearrangemang skall i första hand erbjudas behandling med en ALK-hämmare, som i jämförande studier har medfört längre progressionsfri överlevnad jämfört med konventionell cytostatikabehandling. Det finns i dag tre läkemedel som är godkända för 1:a linjens behandling vid icke-småcellig lungcancer: krizotinib, ceritinib och alektinib. Av dessa har krizotinib och alektinib undersökts i en direkt jämförande studie, som visade tydliga behandlingsfördelar för alektinib i termer av förlängd progressionsfri överlevnad och lägre risk för CNS-metastaser (4). Krizotinib har godkänd indikation även för behandling vid ROS1-rearrangemang, vilket övriga ALK-hämmare inte har. Behandling med ALK-hämmare ges per oralt och dagligen så länge patienten bedöms ha klinisk nytta av behandlingen.

Även med ALK-hämmare uppstår förr eller senare behandlingsresistens. Resistensmekanismerna är komplexa och innefattar ett antal nya mutationer i ALK-genen. Liksom vid resistens mot EGFR-hämmare kan rebiopsering av tumörvävnad och förnyad mutationsanalys övervägas men är här mindre vägledande för behandlingsval. Hos patienter med tumörprogression under behandling med krizotinib bör man överväga behandlingsskifte till alektinib eller ceritinib, som båda har denna godkända indikation. Hos patienter med behandlingssvikt på alektinib eller ceritinib är behandlingssvalet inte lika givet, här kan övergång till konventionell cytostatikabehandling vara ett alternativ.

Immunterapi, första linjen

Under de senaste åren har en ny klass av läkemedel mot lungcancer introducerats. Immunterapi med monoklonala antikroppar mot PD-1 (programmed death-1, receptor på T-lymfocyter) eller PD-L1 (ligand på tumörceller) kan bryta en inhiberande interaktion mellan tumörcell och T-cell och på så sätt reaktivera kroppens antitumorala immunförsvar. Behandlingsprincipen är främst studerad hos tidigare behandlade patienter (se avsnitt om behandling vid progression nedan), men har också introducerats i första linjen.

Pembrolizumab har i en randomiserad studie (5) jämförts med konventionell cytostatikabehandling hos tidigare obehandlade patienter med icke-småcellig lungcancer stadium IV, och i gott allmäntillstånd (WHO performance status 0 eller 1). Ett inklusionskriterium var också att PD-L1-uttryck i tumören var minst 50 %. Studien visade en signifikant överlevnadsvinst för patienter som behandlades med pembrolizumab. Hos patienter utan aktiverande mutationer eller tumör genetiska rearrange-

mang, men med starkt PD-L1-uttryck i tumörvävnad och gott allmäntillstånd bör man erbjuda immunterapi med pembrolizumab som första behandling. Pembrolizumab ges som i.v. infusion var tredje vecka till progression eller intolerans. Se vidare avsnittet Biverkningar (andra linjens immunterapi).

Cytostatikabehandling, första linjen

Patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer utan vare sig EGFR-mutationer eller ALK-eller ROS1-rearrangemang, och med PD-L1-uttryck < 50 %, eller där analys av dessa markörer inte har kunnat göras, bör i första hand erbjudas konventionell cytostatikabehandling, förutsatt att deras allmäntillstånd tillåter detta (WHO performance status 0, 1 eller 2). Man kan med flera olika cytostatikakombinationer erhålla partiella tumörremissioner hos 20–30 % av behandlade patienter. Medianöverlevnaden ökar med 2–4 månader och 1-årsöverlevnaden med cirka 10 %, medan långtidsöverlevnaden inte påverkas. Den gynnsamma, om än modesta, överlevnadseffekten vid fjärrmetastatisk sjukdom har visats framför allt för cisplatinbaserade behandlingsregimer, men även andra cytostatikakombinationer, till exempel karboplatin + etoposid, eller monoterapi med vinorelbin, paklitaxel eller docetaxel, har i kontrollerade studier givit förlängd överlevnad i jämförelse med patienter som inte fått cytostatika.

Det finns idag ingen standardregim för första linjens cytostatikabehandling av avancerad icke-småcellig lungcancer. En 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. Beträffande pemetrexed förefaller effekten vara bäst vid adenokarcinom, medan läkemedlet inte rekommenderas då skivepitelcancer dominerar den histologiska bilden.

Karboplatin (som i Sverige inte är godkänt för marknadsföring på indikationen icke-småcellig lungcancer) har i betydande omfattning ersatt cisplatin i den palliativa behandlingen av lungcancer. Skälen till detta är att karboplatin är lättare att administrera i öppenvård 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 (6). 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 behandlingsintentionen är kurativ.

Den optimala durationen av 1:a linjens cytostatikabehandling vid icke-småcellig lungcancer har undersökts i flera jämförande studier. Man har inte påvisat några säkra överlevnadsvinster med att ge fler än fyra cykler av samma behandlingsregim. För ett läkemedel – pemetrexed – är dock fortsatt underhålls-

behandling godkänd indikation hos patienter som inte progresserat under induktionsbehandling med en platinabaserad cytostatikaregim, och där den histologiska bilden inte domineras av skivepitelcancer. Underhållsbehandling med pemetrexed kan därför övervägas i selekterade fall (WHO performance status 0 eller 1, icke-skivepitelcancer, stabil sjukdom eller bättre efter induktionsbehandling, och god behandlingstolerans).

Bevacizumab

För patienter med adenokarcinom som får behandling med karboplatin + paklitaxel, en regim som är betydligt vanligare i USA än i Europa och Sverige, bör 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. Resultaten har dock inte kunnat reproduceras 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 sedan som underhållsbehandling var tredje 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 fick under 2016 även godkänd indikation för kombinationsbehandling med erlotinib hos patienter med aktiverande EGFR-mutationer. Indikationen grundar sig på resultatet från en randomiserad fas II-studie publicerad 2014, där tillägget av bevacizumab var associerat med förlängd progressionsfri överlevnad i jämförelse med enbart erlotinib, medan den totala överlevnaden vid en uppföljande analys oktober 2015 inte skilde sig mellan grupperna. I avsaknad av konfirmerande studier eller påvisad överlevnadsvinst kan kombinationsbehandlingen inte ses som standard.

Andra läkemedel

Necitumumab är en monoklonal antikropp mot EGFR som är godkänd för kombinationsbehandling med cisplatin och gemcitabin och sekventiell underhållsbehandling hos patienter med skivepitelcancer och EGFR-uttryck. Indikationen grundas på resultatet från en randomiserad fas III-studie där tillägget av necitumumab gav en modest förlängd överlevnad jämfört med enbart cytostatika, till priset av ökade biverkningar. Överlevnadsvinsten har inte reproducerats vid andra histologiska typer eller med andra cytostatikakombinationer. Baserat på den modesta överlevnadsvinsten och smala indikationen kan preparatet inte ses som standard.

Behandling vid progression

Det finns idag flera behandlingsalternativ vid tumörprogression under eller efter tidigare läkemedelsbehandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer.

Patienter med aktiverande mutation i EGFR eller ALK-earrangemang bör erbjudas målriktad terapi med EGFR- eller ALK-hämmare om de inte redan har fått detta. Om de primärt har fått sådan behandling och progredierat, och ytterligare behandlingsmöjligheter med målriktad terapi anses uttömda, bör även patienter med EGFR-mutationer eller ALK-earrangemang erbjudas konventionell cytostatikabehandling enligt samma riktlinjer som vid första linjens behandling hos övriga patienter.

Hos patienter med påvisad aktiverande mutation (V600) i BRAF och tumörprogression efter första linjens behandling kan man överväga behandling med dabrafenib (BRAF-hämmare) i kombination med trametinib (MEK-hämmare). Rekommendationen baseras på två icke randomiserade fas II-studier med tumörrespons som primärt utvärderingsmått, där man med denna kombinationsbehandling såg 61 % och 63 % remissioner hos tidigare obehandlade respektive behandlade patienter med angiven mutation i BRAF. Då det saknas jämförande studier med cytostatika är underlaget för att rekommendera behandlingen i första linjen otillräckligt.

Immunterapi, andra linjen

Hos patienter utan EGFR-mutationer eller ALK-earrangemang där behandling givits med en platinumbaserad regim i första linjen bör man vid progression i första hand överväga immunterapi med en PD-1-hämmare eller PD-L1-hämmare. I dagsläget (mars 2018) har tre läkemedel denna indikation: nivolumab, pembrolizumab och atezolizumab som alla är monoklonala antikroppar. Nivolumab och pembrolizumab binder till PD-1-receptorn på T-lymfocyter, och blockerar därmed interaktionen med PD-L1 och PD-L2 som är ligander på tumör-cellerna, medan atezolizumab binder till liganden PD-L1.

Behandling med nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab har undersökts i randomiserade studier med docetaxel som jämförande preparat vid icke-småcellig lungcancer som progredierar efter tidigare behandling. Resultaten visar i samtliga fall en förlängd överlevnad i jämförelse med docetaxel. Sambandet mellan PD-L1-uttryck i tumörvävnad och behandlingsfördelar med immunterapi har varierat något mellan studierna och preparaten.

Vid histologisk tumörtyp skivepitelcancer var effekten av nivolumab i jämförelse med docetaxel väsentligen oberoende av PD-L1-uttryck. Vid övriga typer av icke-småcellig lungcancer sågs däremot ett samband, såttillvida att överlevnadsvinster med nivolumab gentemot docetaxel var begränsade till patienter med PD-L1-uttryck ≥ 10 % i tumörvävnad. Beträffan-

de pembrolizumab har effekten gentemot docetaxel endast studerats hos patienter med någon grad av PD-L1-uttryck ($\geq 1\%$) och indikationen för läkemedlet är begränsad till PD-L1-positiva fall. Störst överlevnadsfördel sågs hos patienter med PD-L1-uttryck $\geq 50\%$. I studien av atezolizumab sågs överlevnadsfördelar gentemot docetaxel vid alla nivåer av PD-L1-uttryck, men var även här mest uttalade vid PD-L1-uttryck $\geq 50\%$.

Immunhistokemisk analys av PD-L1-uttryck bör därför göras före beslut om behandling med PD-1- eller PD-L1-hämmare, med undantag av nivolumab vid skivepitelcancer. Behandling med PD-1/PD-L1-hämmare bör tills vidare i första hand ges till patienter med gott allmäntillstånd (WHO performance status 0 eller 1) och som inte har okontrollerade CNS-metastaser, då effekt- och säkerhetsdata saknas för andra patientgrupper. Samtliga preparat ges som i.v. infusion, nivolumab varannan vecka, pembrolizumab och atezolizumab var 3:e vecka till tumörprogression eller behandlingsintolerans.

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

Cytostatikabehandling, andra linjen

Om immunterapi med PD-1/PD-L1-hämmare inte bedöms indicerad vid tumörprogression efter tidigare platinumbaserad cytostatikabehandling, kan cytostatikabehandling med docetaxel eller pemetrexed övervägas, förutsatt att patienten fortfarande är i performance status 0, 1 eller 2. Behandling med docetaxel har i en kontrollerad studie resulterat i förlängd överlevnad och bättre symtomkontroll jämfört med ingen cytostatikabehandling. Behandling med pemetrexed har i en studie visat på samma överlevnad och livskvalitet men mindre benmärgstoxicitet jämfört med docetaxel. Den optimala durationen av recidivbehandling med docetaxel eller pemetrexed är inte studerad, men behandlingen bör i båda fallen begränsas till 4-6 cykler.

Om recidivbehandling ges med docetaxel kan man överväga tillägg av nintedanib eller ramucirumab till patienter i gott allmäntillstånd (WHO performance status 0 eller 1). Nintedanib är en per oral angiokinashämmare, medan ramucirumab är en monoklonal antikropp mot VEGF. Båda läkemedlen har i kombination med docetaxel i randomiserade studier haft gynnsamma, om än modesta, effekter på överlevnaden i jämförelse med docetaxel som singelterapi, men till priset av ökad toxicitet. Nintedanib har i kombination med docetaxel ökat risken för diarréer, leverpåverkan och benmärgssuppression, medan ramucirumab är förknippad med en ökad risk för gastrointestinal blödning och tromboemboliska händelser. Överlevnadsvinsten med nintedanib är begränsad till patienter med adenocarcinom, medan ramucirumab inte har denna begränsning i indikationen.

Nintedanib ges per oralt dagligen under behandling med docetaxel och kan fortsätta som underhållsbehandling till tumörprogression eller intolerans. Ramucirumab ges som i.v. infusion tillsammans med docetaxel var 3:e vecka, och kan även detta ges som underhållsbehandling till tumörprogression eller intolerans.

Det finns inget vetenskapligt stöd för att ge cytostatikabehandling i tredje eller senare linjer vid icke-småcellig lungcancer.

Biverkningar

Biverkningsprofilen varierar mellan olika behandlingsregimer. Vanliga biverkningar av konventionella cytostatika är illamående, trötthet, benmärgspåverkan, håravfall och perifer neuropati. Av dessa är benmärgspåverkan med risk för neutropeni och infektioner allvarligast, och patienter som får feber, frossa, allmänpåverkan eller andra infektionssymtom under cytostatikabehandling uppmanas kontakta behandlande enhet eller annan vårdgivare för bedömning. Problemen med illamående och kräkningar kan oftast kontrolleras med kombinationer av 5-HT3-blockerare, NK-1-hämmare och glukokortikoider. Tyrokinshämmare av EGFR kan ge hudutslag och diarréer. Vanliga biverkningar av ALK-hämmare är lever- och benmärgspåverkan, samt gastrointestinala symtom, medan angiogeneshämmare är förknippade med en ökad risk för blödningar och tromboembolisk sjukdom.

Om patienten söker för symtom som kan misstänkas vara biverkningar av pågående antitumoral behandling rekommenderas kontakt med behandlande enhet för samråd om handläggning.

Kirurgisk behandling

Knappt 20 % av alla patienter med icke-småcellig lungcancer kan genomgå kirurgisk tumörresektion (lob- eller pulmekтоми), som är den viktigaste kurativa behandlingsformen vid lungcancer. Kirurgisk resektion är förstahandsbehandling vid tumörstadium I och II.

Hälften av de opererade patienterna får återfall i form av metastaser, lokalrecidiv eller kombinationer av dessa och den totala 5-årsöverlevnaden efter kirurgisk resektion är cirka 50 %. Prognosen är dock beroende på tumörstadium.

Adjuvant cytostatikabehandling har i stora studier visats minska risken för tumörrecidiv och erbjuds idag rutinmässigt patienter som genomgår kirurgisk tumörresektion. Överlevnadsvinster har framför allt visats för cisplatinbaserad behandling (7).

Strålbehandling

Kurativt syftande strålbehandling kan erbjudas vissa patienter med lokoregionalt avancerad tumörutbredning (stadium III) där operation inte bedöms möjlig. Femårsöverlevnaden är 10–15 % hos patienter med gott funktionsstatus och relativt liten tumör (diameter ≤ 6 cm). Denna grupp utgör högst 15 % av fallen med icke-småcellig lungcancer.

Tekniken för kurativt syftande strålbehandling varierar. Som regel ges stråldoser kring 68–70 Gy. Den kurativa potentialen ökar om strålbehandlingen kombineras med cytostatikabehandling. Detta har i första hand visats för cisplatinbaserad behandling, men även andra regimer, till exempel taxaner, används i kombination med strålbehandling av lungcancer. Kombinerad kemoradioterapi är idag standardbehandling vid lokoregionalt begränsad icke-småcellig lungcancer där kirurgisk resektion inte är möjlig. Precisionsbestrålning med stereotaktisk teknik kan ges vid nedsatt tolerans för kirurgi eller konventionell strålbehandling.

Bieffekter av strålbehandling mot torax inkluderar esofagit, pneumonit och lungfibros. Effekter på benmärgen och trötthet kan tillkomma eller förstärkas vid kombinationsbehandling med cytostatika.

Strålbehandling har i övrigt ett stort värde i den palliativa lungcancerbehandlingen. Viktiga indikationer för palliativ strålbehandling är centralt växande tumör med kvävningssymtom, vena cava superior-syndrom, smärtande skelett- samt hjärnmetastaser.

Småcellig lungcancer

Naturalförloppet vid småcellig lungcancer kännetecknas av hög tillväxthastighet och metastaseringsstendens. Mer än 50 % har kliniskt påvisade fjärrmetastaser vid diagnos, nästan alla har ockult tumörspridning och kirurgisk resektion är sällan meningsfull. Medianöverlevnaden i historiska material är utan behandling omkring 2 månader vid utbredd sjukdom, cirka 5 månader vid begränsad sjukdom och 1-årsöverlevnaden är ungefär 5 %. Begränsad sjukdom motsvarar stadium I–III och utbredd sjukdom stadium IV i den aktuella TNM-klassifikationen.

Småcellig lungcancer är oftast känslig för cytostatikabehandling. Partiella eller kompletta tumörremissioner uppnås hos 70–80 % av behandlade patienter. Medianöverlevnaden förlängs till 15–18 månader vid begränsad sjukdom och till 8–12 månader vid utbredd sjukdom. Flertalet patienter får recidiv inom 1–2 år och 5-årsöverlevnaden är lägre än 10 %. Viktiga prognosfaktorer är funktionsstatus och tumörstadium. Se Terapi-rekommendation 2.

Terapirekommendation 2. Småcellig lungcancer

- Cytostatikabehandling med cisplatin eller karboplatin + etoposid
- Vid utbredd sjukdom kan etoposid bytas ut mot irinotekan
- Vid begränsad sjukdom även radioterapi mot torax
- Vid tumörremission tillägg av profylaktisk hjärnbestrålning

Cytostatikabehandling

Rekommenderad behandlingskombination vid småcellig lungcancer är cisplatin eller karboplatin plus etoposid. Vid utbredd sjukdom (tumörstadium IV) kan man överväga att ersätta etoposid med irinotekan, som i Sverige ännu inte är godkänt på denna indikation men som i flera direkt jämförande studier har visat likvärdig eller bättre effekt på överlevnad och symtomkontroll. Induktionsbehandling vid småcellig lungcancer består som regel av fyra cykler, cykellängd 3 veckor. Vid småcellig lungcancer har målriktad terapi och immunterapi ännu ingen etablerad roll i behandlingsarsenalen.

Behandling vid recidiv

Vid småcellig lungcancer ges i allmänhet kemoterapi även vid tumörrecidiv. Hos patienter med sensitiv sjukdom, det vill säga tumörremission under induktionsbehandling och långt (> 3 månader) recidivfritt intervall, kan man behandla med samma regim igen. Vid refraktär sjukdom, det vill säga ingen eller kortare remissionstid, bör man välja någon annan regim. Här finns inga etablerade riktlinjer för behandling. Topotekan, som finns både som parenteral och peroral beredning, har i direkt jämförande studier resulterat i överlevnadseffekter jämförbara med intravenös kombinationsbehandling (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin) och en överlevnadsvinst jämfört med allmän palliativ behandling. Topotekan är det enda preparat som idag är registrerat på indikationen recidiverande småcellig lungcancer, och kan vara ett behandlingsalternativ vid både sensitiv och refraktär sjukdom.

Äldre patienter

Äldre patienter (> 70 år) och patienter i dåligt funktionsstatus eller med mycket avancerad tumörutbredning kan ha nedsatt tolerans för cytostatikabehandling. Man kan då välja mellan reducerade doser av angivna medel eller att inte behandla alls.

Biverkningar

Biverkningar av kemoterapi är desamma som vid icke-småcellig cancer. Livskvalitetsstudier talar för att patienter som erhåller tumörremission oftast får en god symtomlindring samt förbättrat fysiskt och psykosocialt funktionsstatus.

Strålbehandling

Vid begränsad tumörutbredning kan kombinerad strål- och cytostatikabehandling öka chansen till tumörfri 3-årsöverlevnad från 10 till cirka 15 % jämfört med enbart cytostatikaterapi, men till priset av ökad behandlingstoxicitet. Kombinerad radiokemoterapi är idag rutinbehandling till patienter med begränsad tumörutbredning och gott funktionsstatus.

Även vid utbredd sjukdom finns vetenskapligt stöd för att ge konsoliderande torakal strålbehandling hos patienter som svarat på cytostatikabehandling och som har kvarvarande tumör i lunga och/eller mediastinum.

Palliativ strålbehandling ges på samma indikationer som vid icke-småcellig lungcancer.

Profylaktisk hjärnbestrålning

Risken för cerebrala metastaser ökar med förlängd överlevnad. Profylaktisk hjärnbestrålning (PCI) minskar risken för utveckling av kliniskt manifesta CNS-metastaser vid småcellig lungcancer. Hos patienter med tumörremission efter inledande cytostatikabehandling ser man också en bättre överlevnad om behandlingen kompletteras med PCI.

Palliativ behandling

Symtomen vid lungcancer är många och varierande. Nedan kommenteras vissa specifika åtgärder som ofta är aktuella. Därutöver kan t ex smärtbehandling behövas för många patienter, se vidare i kapitlet Palliativ vård, avsnittet Smärta.

Dyspné

Dyspné vid lungcancer kan ha sin orsak i påverkan från primärtumören eller mediastinala metastaser, men kan också vara ett uttryck för allmänpåverkan av cancersjukdomen, eller förorsakas av annan kronisk eller interkurrent sjukdom. Här diskuteras några åtgärder vid dyspné som är särskilt relevanta för patienter med lungcancer.

Generella åtgärder

Farmakologisk behandling med opioider (morfin eller morfinanaloger) har ofta god effekt på cancerrelaterad dyspné, och ska alltid övervägas för palliation av dyspné vid utbredd tumörväxt eller allmänpåverkan. Doseringen är individuell. Som regel ges morfin vid behov, helst som injektioner, medan underhållsbehandling i förebyggande syfte är mindre effektiv vid dyspné än vid smärtbehandling.

Oxygenbehandling ges ofta i terminala skeden av lungcancer, liksom vid andra maligna sjukdomar. Det generella värdet av palliativ oxygenbehandling vilar dock på svag vetenskaplig och empirisk grund, och oxygenbehandling bör förbehållas patienter med påvisad hypoxemi (oxygen saturation $\leq 90\%$) och dokumenterad lindring av behandlingen.

Centrala andningshinder

Bronkobstruktion till följd av centralt växande tumör kan åtgärdas med bronkoskopisk laser- eller diatermibehandling, endoluminal strålbehandling (brakyterapi) eller stentinfläggning eller med kombinationer av dessa åtgärder, vilka även kan kompletteras med extern strålbehandling. Vilken eller vilka metoder man väljer beror framför allt på typen av tumörväxt (exofytisk växt, extern kompression) och tumörutbredning i bronkträdet.

Pleurautgjutning

Symtomgivande pleuravätska kan avlägsnas med pleuratappning eller pleuradränage. Vid uttalad eller recidiverande pleurautgjutning kan dränagebehandlingen kompletteras med så kallad pleurodes, varvid ett medel instilleras i pleurahålan (oftast medicinsk talk). Detta framkallar en kemisk inflammation som läker med sammanlödning av pleurabladen.

Vena cava superior-syndrom

VCS-syndromet kan bero på centralt växande tumör med mediastinalt engagemang. Symtomen är tilltagande svullnad av hals, huvud och armar – värst i liggande. Om tumören är av småcellig typ kan man ofta avvakta effekten av insatt kemoterapi. I annat fall kan intravasal stentinfläggning och/eller extern strålbehandling vara effektiva behandlingar.

Stämbandspares

Lungcancer är idag den vanligaste orsaken till stämbandspares. Stämbandspares kan också förorsakas av mediastinoskopi eller uppstå i samband med tumörresektion. Stämbandspares bör bedömas av öronläkare. Vid ensidig pares kan hyaluronan- eller tefloninjektion i det paretiska stämbandet förbättra röstkvalitet och minska dyspnéupplevelsen. Dubbelsidig pares kan ge betydande andningsproblem. Lämplig behandling är här laterofixation av ett stämband.

Hemoptys

Risikfaktorer för hemoptys vid lungcancer är central tumörväxt, skivepitelcancer och kavitering av tumören. Letala hemoptyser är dock ovanliga. Vid långdragna symtom kan extern strålbehandling eller laserbehandling övervägas. Tranexamsyra används ofta men har ingen bevisad effekt vid hemoptyser förorsakade av lungcancer.

Hosta

Hosta med eller utan upphostningar är det vanligaste tidiga symtomet vid lungcancer, men den kan vara ett besvärligt och svårbehandlat symtom i alla skeden av sjukdomen. Hostan kan bero på slemhinneskador eller bronkretning av tumören, men kan också uppstå till följd av luftvägsinfektioner. För behandling av dessa infektioner, se kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna.

Tumörrelaterad svår hosta kan utgöra indikation för palliativ strålbehandling. Farmakologisk behandling omfattar opioider och lokalanestetika, medan andra hostdämpande och expektorerande medel som regel är verkningslösa vid lungcancer. Kodein 25–50 mg 4–6 gånger/dygn kan hos vissa patienter ha tillfredsställande effekt. Morfin, som kan användas i svårare fall, doseras individuellt enligt samma principer som vid smärtbehandling, läs om opioider under avsnittet Palliativ vård i kapitlet Smärta.

Hyperkalcemi

Hyperkalcemi är vanligast vid skivepitelcancer, och orsakas bland annat av ökad osteoklastaktivitet till följd av tumörinsöndring av PTH-relaterat protein. Hyperkalcemi vid lungcancer behandlas med hydrering och bisfosfonater eller denosumab.

Aptitlöshet och viktnedgång

Aptitlöshet och viktnedgång är vanliga förekommande problem vid avancerad lungcancer och kan påverka livskvaliteten ogynnsamt. Kaloririk kost kan rekommenderas och olika typer av nutritionsstöd, till exempel näringsdrycker, kan vara motiverade. Vid uttalat sväljningshinder kan sondnäring via nasogastrisk sond eller gastrostomi (PEG) vara indicerad. Se vidare kapitlet Palliativ vård, avsnittet Matleda, respektive Enteral och parenteral nutrition, avsnittet Artificiell nutrition.

Referenser

1. Staging Manual in thoracic oncology, second edition. IASLC 2016. ISBN 978-0-9832958-4-6.
2. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FS, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1643-1652.
3. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al, for the AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *Lancet* 2017;376:629-40.
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377:829-38.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung

- Cancer. N Engl J Med 2016;375:1823-33.
6. 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;99:847-857.
 7. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet. 2010;375:1267-77.

För vidare läsning

- a. Bergman B, Klominek J, Nyman J. Lungcancer. I: Lungsjukdomar. Sandström T, Eklund A, red. Lund: Studentlitteratur; 2015. s 85-104. ISBN 9789144084190.
- b. Nationella riktlinjer för lungcancervård 2011. Socialstyrelsen. ISBN 9789186585327.
www.socialstyrelsen.se
- c. Nationellt vårdprogram för lungcancer 2015. Regionalt Cancercentrum i samverkan. ISBN 978-91-87587-11-5.
www.cancercentrum.se
- d. Se även det inledande förordet till avsnittet om onkologi och under rubriken Allmän onkologi.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2018-04-24 11:24