

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom

Nasjonal faglig retningslinje

PUBLIKASJONSNUMMER: IS-3057

Helsedir., men ennå ikke publisert der

Heftets tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom

Utgitt: 5/2023 24. utgave

Bestillingsnummer: IS-xxxx
ISBN 978-82-8081-654-2

Utgitt av: Helsedirektoratet

Kontakt: Avdeling spesialisthelsetjenester

Postadresse: Pb. 2020 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo

Tlf.: 810 20 050

Epost: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>

Tidligere utgaver:

- 01/2023: IS-3057
- 12/2021: IS-3027
- 10/2021: IS-3016
- 04/2021: IS-2994
- 01/2021: IS-2970
- 11/2020: IS-2962
- 09/2020: IS-2955
- 04/2020: IS-2924
- 12/2019: IS-2876
- 10/2019: IS-2860
- 09/2018: IS-2846
- 12/2018: IS-2787
- 07/2018: IS-2745
- 05/2018: IS-2730
- 02/2018: IS-2707
- 08/2017: IS-2654
- 10/2016: IS-2554
- 06/2016: IS-2487
- 05/2015: IS-2337
- 12/2014: IS-2262
- 09/2014: IS-2209
- 01/2014: IS-2124
- 04/2013: IS-2060

Forord

Nasjonale handlingsprogram med faglige retningslinjer for kreft skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi, patologi og fastleger. De vil også være av interesse for andre faggrupper som er involvert i behandling og oppfølging av kreftpasienter og deres pårørende.

Nasjonale faglige retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap. De nasjonale faglige retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet, og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale faglige retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale faglige retningslinjer, vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale faglige retningslinjene, bør en dokumentere dette, og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale faglige retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom. Innholdet i disse nasjonale retningslinjene for lungekreft, mesoteliom og thymom vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom er publisert xx.05.2023.



Bjørn Guldvog

Helsedirektør

Innhold

Forord	2
Innledning	14
Sammendrag av anbefalingene	19
1 Figur- og tabelliste	37
2 Forkortelser	39
3 Epidemiologi	43
3.1 Forekomst og dødelighet	43
3.1.1 Kjønn	44
3.1.2 Alder	44
3.2 Stadiefordeling	45
3.3 Histologi	45
3.4 Risikofaktorer for lungekreft	45
3.5 Overlevelse	46
4 Fastlegens arbeid og ansvar ved lungekreft, mesoteliom og thymom	49
4.1 Fastlegens rolle i forebygging av lungekreft	49
4.2 Fastlegens rolle i diagnostikk og henvisning til pakkeforløp ved lungekreft	49
4.3 Fastlegens rolle for lungekreftpasienter som mottar tumorrettet behandling	50
4.4 Fastlegens rolle for pasienter som er i kontrollopplegg etter lungekreftbehandling	51
4.5 Fastlegens rolle for pasienter som har avsluttet oppfølging for lungekreft på sykehus	51
4.6 Fastlegens rolle for overleverer etter lungekreft	51
4.7 Fastlegens rolle ved tilbakefall og spredning av lungekreft	52
4.8 Fastlegens arbeid med palliasjon og omsorg ved livets slutt for lungekreftpasienter	52
5 Forløpstider	54
5.1 Om Pakkeforløp for kreft	54
5.2 Forløpstider for lungekreft	54

6	Diagnostikk og utredning	56
6.1	Hensikt	56
6.2	Presentasjonsformer	56
6.3	Utredning av lungekreft – generell oversikt	56
6.3.1	Anamnese og klinisk undersøkelse	57
6.3.2	Histologiske eller cytologiske undersøkelser	57
6.3.3	Bilddiagnostikk	57
6.3.4	Invasiv diagnostikk av primærtumor	57
6.3.5	Invasiv diagnostikk av mediastinale lymfeknuter	58
6.4	Preoperative vurderinger	59
6.4.1	Lungefunksjonsundersøkelser og vurdering av operabilitet	59
6.4.2	Hjertefunksjon og vurdering av operabilitet	60
6.5	Funksjonsstatus – Performance status (PS)	60
6.6	Bilddiagnostikk	61
6.6.1	Rtg toraks	61
6.6.2	CT toraks og abdomen	63
6.6.3	PET-CT	66
6.6.4	Ultralyd	68
6.6.5	MR	68
6.6.6	Responseevaluering med RECIST	69
6.7	Solitær pulmonal nodulus (SPN)	70
6.7.1	Definisjon	70
6.7.2	Deteksjon av pulmonale noduli	70
6.7.3	Karakteristika ved lungelesjoner	71
6.7.4	Klassifikasjon av noduli	73
6.7.5	Anbefalinger for oppfølging av subsolide noduli	74
6.8	Laboratorietester	76
6.8.1	Tumormarkører	76
6.9	Prøvetaking til morfologisk diagnostikk	76
6.9.1	Sputumcytologi	76

6.9.2	Bronkoskopi med biopsi/cytologi og endobronkial ultralyd (EBUS)	77
6.9.3	Endoøsofageal ultralydveiledet fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC)	79
6.9.4	Transtorakal lungebiopsi (TTNA)	79
6.9.5	Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner	80
6.9.6	Mediastinoskopi	80
6.9.7	Torakoskopi	80
6.9.8	Pleuravæskeanalyse	80
6.10	Histopatologisk diagnostikk	81
6.10.1	Generelt om besvarelse av biopsier, cytologiske prøver og resektat	81
6.10.2	Besvarelse av resektater	81
6.10.3	Histopatologisk klassifisering - ikke-småcellete karsinom (ikke-nevroendokrine)	83
6.10.4	Histopatologisk klassifisering og diagnostikk av nevroendokrine neoplasmer (NENs)	85
6.10.5	WHO klassifikasjon av lungetumorer	87
6.10.6	Histopatologisk klassifisering og diagnostikk av malignt mesoteliom	90
6.10.7	Spesifikt om immunhistokjemi, ikke-småcellet karsinom	93
6.10.8	Spesifikt om molekulære analyser	94
6.11	Screening for lungekreft	97
6.11.1	Generelle forutsetninger	97
6.11.2	Utfordringer ved lungekreft-screening	98
6.11.3	Lavdose CT-screening	98
6.11.4	Konklusjon	99
6.12	Kreftmelding	99
6.13	Oppsummering utredning av lungekreft	99
6.13.1	Røykeslutt	100
7	Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	101
7.1	Kirurgi	101
7.1.1	Indikasjoner	102

7.1.2	Spesielle situasjoner	102
7.1.3	Kirurgisk teknikk	103
7.2	Strålebehandling	105
7.2.1	Preoperativ strålebehandling	105
7.2.2	Postoperativ strålebehandling	105
7.2.3	Stereotaktisk strålebehandling	106
7.2.4	Protonterapi	106
7.2.5	Radiofrekvensablasjon (RFA)	107
7.3	(Neo-)adjuvant medikamentell behandling	107
7.3.1	Preoperativ kjemoterapi	107
7.3.2	Adjuvant behandling etter kirurgi	107
7.3.3	Adjuvant kjemoterapi etter steretotaksi	110
7.4	Non-kirurgisk behandling av stadium II/III	110
7.4.1	Konkomitant kjemoradioterapi etterfulgt av immunterapi	111
7.4.2	Sekvensiell kjemoradioterapi stadium III	112
7.5	Sulcus superior tumor (Pancoast-tumor) og lokalavanserte brystveggsvulster	112
7.5.1	Utredning	113
7.5.2	Konkomitant kjemoradioterapi	113
7.5.3	Strålebehandling	113
7.5.4	Medikamentell behandling	113
7.5.5	Evaluering	113
7.5.6	Kirurgi	113
7.5.7	Postoperativ behandling	114
7.6	Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft	114
7.6.1	Oppfølging av komplikasjoner	114
7.6.2	Oppfølging med hensyn til tumorresidiv	116
7.6.3	Oppfølging med hensyn til utvikling av ny primærtumor	116
7.6.4	Oppfølgingsintensitet og undersøkelsesmetoder	116
8	Ikke-kurativ behandling av NSCLC	118

8.1	Palliativ strålebehandling	119
8.1.1	Torakal bestråling	119
8.1.2	Hjernemetastaser	119
8.1.3	Skjelettbestråling	122
8.1.4	Levermetastaser	122
8.1.5	Binyremetastaser	122
8.1.6	Oligometastaser	123
8.2	Palliativ lungekirurgi	123
8.3	Medikamentell behandling i førstelinje	123
8.3.1	Førstelinjes behandling, ikke-plateepitelkarsinom, ikke-mutert	123
8.3.2	Førstelinjes behandling, ikke-plateepitelkarsinom, mutasjonspositiv	124
8.3.3	Førstelinjes behandling, plateepitelkarsinom	124
8.3.4	Førstelinjes behandling NSCLC med PD-L1-uttrykk $\geq 50\%$	126
8.3.5	Førstelinjes behandling, andre histologier	128
8.4	Målrettet behandling	129
8.4.1	EGFR-mutasjon	129
8.4.2	ALK-translokasjon	133
8.4.3	BRAF-mutasjon	137
8.4.4	ROS1-translokasjon	138
8.4.5	NTRK-translokasjon	139
8.4.6	MET-aberrasjon	140
8.4.7	KRAS-mutasjon	141
8.4.8	RET-aberrasjon	141
8.5	Behandling ved progresjon	143
8.5.1	Progresjon etter førstelinjes platinumdublett i kombinasjon med immunterapi (adenokarsinom uten mutasjoner og plateepitelkarsinom)	143
8.5.2	Progresjon etter førstelinjes monoimmunterapi	143
8.5.3	Progresjon etter førstelinjes platinumdublett	144
8.6	Immunterapi: bivirkninger, behandlingsvarighet og annet	147

8.6.1	Bivirkninger ved immunterapi	147
8.6.2	Behandlingsvarighet ved immunterapi, og kontrollopplegg etter avsluttet behandling	147
8.6.3	Vaksinering, kortisonbruk og komorbiditet relatert til immunterapi	148
8.7	Angiogenesehemmere	149
8.8	Beinresorpsjonshemmere	150
8.9	Bronkoskopisk intervensjon	151
8.9.1	Indikasjoner	151
8.9.2	Behandlingsresultater	152
8.9.3	Organisering av tilbudet i Norge	153
8.9.4	Henvising	153
8.10	Kontrollopplegg etter ikke-kurativ behandling	154
8.10.1	Kontroll etter 1. linje	154
8.10.2	Kontroll etter ytterligere behandlingslinjer	155
9	Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - begrenset sykdom	156
9.1	Definisjon begrenset sykdom (LS-SCLC), behandlingsmodaliteter og behandlingseffekt	156
9.2	Kirurgisk behandling	156
9.3	Onkologisk behandling	157
9.3.1	Medikamentell behandling	157
9.3.2	Strålebehandling	159
9.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand	161
9.5	Kontroll etter behandling	162
9.6	Behandling ved residiv og plagsomme symptomer	162
10	Ikke-kurativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - utbredt sykdom	164
10.1	Definisjon utbredt sykdom	164
10.2	Medikamentell behandling	164
10.2.1	Karboplatin-etoposid-atezolizumab	165
10.3	Strålebehandling	166

10.3.1	Torakal strålebehandling	166
10.3.2	Hjernebestråling	167
10.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i redusert allmenntilstand	169
10.5	Kontroll etter gjennomført primærbehandling	169
10.6	Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer	169
10.6.1	ACO	170
10.6.2	Karboplatin-irinotekan	170
11	Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet neuroendokrint karsinom)	172
11.1	Typiske og atypiske karsinoide svulster	172
11.1.1	Utredning	173
11.1.2	Kirurgi	174
11.1.3	Medikamentell behandling	174
11.1.4	Strålebehandling	175
11.1.5	Kontroller	175
11.1.6	Behandlingsansvar	176
11.2	Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC)	176
11.2.1	Utredning	177
11.2.2	Kirurgi	177
11.2.3	Medikamentell behandling	177
11.2.4	Strålebehandling	178
11.2.5	Kontroller	178
12	Malignt pleuralt mesoteliom (C45)	179
12.1	Årsak og insidens	179
12.2	Sykdomsutvikling	179
12.3	Arbeidsmedisinsk vurdering	180
12.4	Diagnostikk	180
12.5	TNM-8 klassifisering for malignt mesoteliom	180
12.6	Multimodal behandling inkludert kirurgi av mesoteliom	182
12.6.1	Kirurgi	182
12.6.2	Postoperativ strålebehandling	184
12.6.3	Adjuvant kjemoterapi	184
12.7	Strålebehandling	185

12.7.1	Strålebehandling mot toraksvegg	185
12.7.2	Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler	186
12.8	Medikamentell behandling	186
12.8.1	Kjemoterapi	186
12.8.2	Immunterapi	187
12.9	Pleurodese	187
13	Thymus-svulster (C37)	189
13.1	Stadieinndeling	189
13.2	Utredning	190
13.3	Myastenia gravis	191
13.4	Patologi	191
13.4.2	Molekylærpatologi	192
13.5	Kirurgisk behandling	198
13.5.1	Behandlingsstrategi	198
13.6	Onkologisk behandling	199
13.6.1	Ikke-kurativ behandling	200
13.7	Oppfølging	201
14	Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner	203
14.1	Vena cava superior syndrom (VCSS) - Stokes krage	203
14.1.1	Symptomer	204
14.1.2	Diagnostikk	204
14.1.3	Behandling	204
14.2	Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier	205
14.2.1	Symptomer	205
14.2.2	Diagnostikk	205
14.2.3	Behandling	205
14.3	Malign medullakompresjon	206
14.3.1	Symptomer	206
14.3.2	Diagnostikk	206

14.3.3	Behandling	206
14.4	Hyperkalsemi	207
14.4.1	Typiske symptomer	207
14.4.2	Diagnostikk	207
14.4.3	Differensialdiagnose	207
14.4.4	Behandling	207
14.5	Tromboembolisk sykdom hos kreftpasienter	208
14.6	Infeksjonsbehandling og vaksinerings	208
14.7	Ekstravasering av cellegift	208
15	Palliasjon	210
15.1	Definisjon	210
15.2	Systematisk kartlegging av symptomer	210
15.3	Vanlige tilstander og symptomer hos lungekreftpasienter	211
15.3.1	Ernæring	211
15.3.2	Fysisk aktivitet	211
15.3.3	Smerte	211
15.3.4	Pustebesvær	211
15.3.5	Angst	211
15.4	Omsorg ved livets slutt	212
16	Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene	213
16.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	213
16.2	Kunnskapsbasert prosess	214
16.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	214
16.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	215
16.4.1	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (03/2013)	215
16.4.2	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (01/2014)	217
16.4.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 3. utgave (09/2014)	218
16.4.4	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 4. utgave (12/2014)	219
16.4.5	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 5. utgave (05/2015)	220
16.4.6	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 6. utgave (06/2016)	221
16.4.7	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 7. utgave (10/2016)	221
16.4.8	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 8. utgave (08/2017)	222

16.4.9	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 9. utgave (02/2018)	223
16.4.10	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 10. utgave (05/2018)	224
16.4.11	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 11. utgave (07/2018)	224
16.4.12	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 12. utgave (12/2018)	224
16.4.13	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 13. utgave (09/2019)	224
16.4.14	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 14. utgave (10/2019)	224
16.4.15	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 15. utgave (12/2019)	224
16.4.16	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 16. utgave (04/2020)	224
16.4.17	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 17. utgave (09/2020)	224
16.4.18	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 18. utgave (11/2020)	225
16.4.19	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 19. utgave (01/2021)	225
16.4.20	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 20. utgave (04/2021)	225
16.4.21	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 21. utgave (10/2021)	225
16.4.22	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 22. utgave (12/2021)	226
16.4.23	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 23. utgave (12/2022)	226
16.4.24	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 24. utgave (5/2023)	226
16.5	Habilitet	226
16.6	Oppdatering av retningslinjene	227
17	Referanser	228
18	Vedlegg	271
18.1	Stadium og TNM-system, lungekreft	271
18.1.1	TNM klassifisering, UICC 8. utgave	271
18.1.2	Stadieinndeling, UICC 8. utgave	272
18.1.3	Lymfeknute-oversikt, UICC 8. utgave	273
18.2	Vurdering av pasient	274
18.2.1	Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO ₂ Max 274	
18.2.2	Kardial funksjon og vurdering av operabilitet	275
18.2.3	Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet	276

Denne versjonen er godkjent av Helsedir ., men ennå ikke publisert der

Innledning

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft), og samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2012 ble det i Norge tapt like mange leveår til lungekreft som til brystkreft, prostatakreft og tykktarmkreft sammenlagt.

Utredning fram til avklart diagnose og beslutning om behandlingsvalg tar ofte lang tid ved lungekreft, og sykdommen gir i tidlig fase lite symptomer. Det store flertall er røykere eller eksrøykere og mange av symptomene på lungekreft er ikke vesensforskjellig fra normale røykerelaterte plager. Det er like fullt viktig at utredningstid og tid til start av behandling er så kort som mulig.

Dette handlingsprogrammet er oppdatert i henhold til tilgjengelig litteratur, og andre lands retningslinjer er også benyttet som grunnlag for anbefalingene. Det norske handlingsprogrammet er vurdert sammen med de andre nordiske lands retningslinjer, og ble omtalt på følgende vis: «The Norwegian guidelines are developed and updated according to the most rigorous methodology and have so far been updated most frequently» (Christensen, Jekunen, Heinonen, Dalton, & Rasmussen, 2017).

Det vises til følgende sentrale retningslinjer:

- Svenske retningslinjer:
<https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/>
- Danske retningslinjer:
<http://www.lungecancer.dk/referenceprogram/>
- Andre europeiske retningslinjer:
 - European Society of Medical Oncology
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours>
 - European Society of Thoracic Surgeons:
https://www.ests.org/educational_activities/online_educational_resources/guidelines.aspx
 - Britiske retningslinjer:
<https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/lung-cancer>
- Amerikanske retningslinjer:
 - National Comprehensive Cancer Centers:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 - American College of Chest Physicians:
<https://www.chestnet.org/guidelines/thoracic-oncology>

Kliniske studier kan være aktuelt for mange pasienter – informasjon om dette kan finnes på

<http://icgi.net/studieapp>

<http://www.nlcg.no>

<https://www.helsenorge.no/kliniske-studier>

<http://clinicaltrials.gov>

Hovedpunkter under revisjon desember 2019

Immunterapi (nivolumab) som andrelinjesbehandling for pasienter i stadium IV med PD-L1-negativt plateepitelkarsinom, samt innføring av dakomitinib for non-plateepitelkarsinom med påvist EGFR-mutasjon er omtalt, etter at begge behandlingsmuligheter nå har positive vedtak i Beslutningsforum.

Revisjon april 2020

Immunterapi (atezolizumab) som andrelinjesbehandling for pasienter i stadium IV med PD-L1-negativt plateepitelkarsinom er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 1. april 2021.

Revisjon september 2020

Immunterapi (atezolizumab) i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin for pasienter med EGFR- eller ALK-positiv NSCLC som ikke lenger har nytte av målrettet behandling er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 1. oktober 2020. Videre er nytten av postoperativ stråleterapi revidert i henhold til nye data (avsnitt 7.2.2.).

Revisjon november 2020

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50% er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 15. november 2020.

Revisjon januar 2021

Lorlatinib (Lorviqua) som andrelinjebehandling for ALK-positiv lungekreft er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 15. januar 2021

(avsnitt 8.4.2). Nye resultater ved adjuvant kjemoterapi med inklusjon av cisplatin/pemetreksed som et alternativ til cisplatin/vinorelbin ved ikke-plateepitelkarsinom er også omtalt (avsnitt 7.3.1). Videre er teksten ved hjernemetastaser justert ved at systemisk behandling kan forsøkes i stedet for helhjernebestråling (avsnitt 8.1.2). Endelig er moderne behandlingsprinsipper ved dyp venetrombose/lungeemboli omtalt, idet DOAK er omtalt som behandling i stedet for lavmolekylært heparin (avsnitt 11.5).

Revisjon mars 2021

Brigatinib (Alunbrig) som førstlinjebehandling for ALK-positiv lungekreft er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum. Prisforhandlinger vi avklare om dette skal foretrekkes over alektinib, med potensiell innføringsdato 1. juli 2021 (avsnitt 8.4.2).

Osimertinib (Tagrisso) som førstlinjebehandling, eller ved påvist T790M i andrelinje, for EGFR-positiv lungekreft er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum (avsnitt 8.4.2).

Nye resultater med økt stråledose ved småcellet lungekreft, begrenset sykdom, gjør at standardbehandling for denne sykdomskategorien nå er endret fra 1,5 Gy x 2 x 15 til 1,5 Gy x 2 x 20. Det gis altså fire uker stråleterapi i stedet for tre, med start ved andre cellegiftkur (avsnitt 9.3.2).

Videre er det gjort noen semantiske endringer og oppklaringer i dokumentet, spesielt innen postoperativ strålebehandling NSCLC, samt mesoteliom og thymom. Terminologien for småcellet lungekreft er endret til det som er mest brukt internasjonalt, hhv LS-SCLC og ES-SCLC for begrenset og utbredt sykdom respektivt.

Revisjon oktober 2021

Immunterapi ved småcellet lungekreft utbredt sykdom er omtalt, etter at dette ble vedtatt innført av Beslutningsforum med start fra 1/11-21.

Kapitlet om preoperativ lungefunksjonsvurdering, samt patologi-kapitlet er gjennomgått og oppdatert.

Noen presiseringer angående kontrollopplegg (bl.a. at binyrer bør inkluderes i CT-opptak) er utført. Nye studier vedrørende adjuvant behandling er omtalt, men disse behandlingene er ennå ikke implementert.

Videre er det gjort noen semantiske endringer og oppklaringer i dokumentet, inkludert oppdatert epidemiologidata, og enkelte foreldede referanser er enten fjernet eller oppdatert.

Revisjon desember 2021

Entrectinib som førstelinjebehandling ved ROS1-positiv lungekreft er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 15. januar 2022. Entrectinib som behandlingsalternativ for NTRK-positiv lungekreft uten andre tilfredsstillende behandlingsalternativer er også omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 15. januar 2022.

Revisjon november 2022

- Epidemiologi-kapitlet er oppdatert, enkelte figurer er sløyfet, og henvisning til Kvalitetsregister-rapporten er inkludert.
- Avsnittet om solitære pulmonale noduli er flyttet sammen med bildediagnostikomtalen (avsnitt 6.6 og 6.7).
- Avsnittet om lungekreftscreening diskuterer nå resultatene fra Nelson-studien, og omtaler den pågående norske pilotstudien.
- Oppdatert patologi-kapittel, inkludert beskrivelse av resektater, og utvidet behov for molekyllære analyser
- Oppdatert omtale av utredning og behandling av nevoendokrine svulster, thymom og mesoteliom
- Presisert at pasienter i stadium II som er medisinsk inoperable, eller som ikke ønsker kirurgi, bør vurderes for stereotaksi om mulig, eller kjemo(immuno)radiasjon.
- Omtale av innføring av osimertinib som adjuvant behandling
- Presisert at torakalt radikalt opererte pasienter med radikalt behandlede single metastaser til hjerne eller binyre bør vurderes for adjuvant kjemoterapi som ved stadium II/III.
- Spesifisering av evalueringstidspunkt ved neoadjuvant kjemoradioterapi (Pancoast)
- Tydeliggjøring av at helhjernebestråling for hjernemetastaser ikke nødvendigvis er fornuftig
- Omtale av MR-diagnostikk for å skille mellom intrakraniell strålenekrose eller residiv
- Behandlingsmuligheter ved sjeldne EGFR-mutasjoner, og anbefalinger vedr. kontrollopplegg, er omtalt
- Lorlatinib som førstelinjealternativ ved ALK-positiv sykdom er omtalt
- Behandlingsmuligheter ved MET-positivitet er omtalt
- Behandlingsmuligheter ved KRAS-positivitet er omtalt
- Immunterapi hos organtransplanterte er omtalt
- Oppdatering til TNM8-system for thymussvulster
- Kapitlene om komplikasjoner og palliasjon er flyttet etter behandlingskapitlene (nå kapittel 14 og 15)
- Utredning av nevoendokrine svulster med DOTATOC-PET er nå tilgjengelig i Norge, og er omtalt
- Enkelte figurer og tabeller er oppdatert og justert for bedre lesbarhet, og det er gjennomført en generell gjennomgang med tekstlig klargjøring, forkorting av tekst og oppdatering av referanser

Revisjon mai 2023

Kombinasjonen dabrafenib/trametinib som førstelinjebehandling ved BRAF-positiv lungekreft er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i. Pralsetinib som behandlingsalternativ for RET-positiv lungekreft er også omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum.

Denne versjonen er godkjent av Helsedir., men ennå ikke publisert der

Sammendrag av anbefalingene

6 Diagnostikk og utredning side 56

LUNGEFUNKSJON OG PREOPERATIV VURDERING

Kandidater for kurativ behandling anbefales vurdert i tverrfaglig møte (lungelege, onkolog, radiolog, nukleærmedisiner, patolog og torakskirurg).

Spirometri og DLCO bør utføres på alle pasienter som planlegges operert / kurert for lungekreft. Ved FEV1 og DLCO > 80 % av forventet og fravær av symptomer/tegn på redusert lungefunksjon, kan pasienten opereres med inntil pneumonektomi uten videre respirasjonfysiologisk utredning.

Dersom FEV1 og/eller DLCO < 80% av forventet bør pasienten vurderes for cardiopulmonal belastningstest.

Dersom FEV1 og/eller DLCO er 40-80% av forventet øker peri- og postoperativ risiko for lungekomplikasjoner, og en bør supplere utredningen med lavteknologisk belastningstest (Stair climbing test, 6MWT eller Shuttle Walk Test) samt kalkulere ppo FEV1 og ppo DLCO.

Dersom FEV1 og/eller DLCO < 40% av forventet, bør en supplere utredningen med CPET, CardioPulmonary Exercise Test) som tredemølle eller sykkeltest.

Preoperativ kardiologisk vurdering bør følge standardisert utredning for non-kardial kirurgi.

RADIOLOGISK UTREDNING AV LUNGEKREFT

Røntgen toraks tas på liberal indikasjon og innen en virkedag ved symptomer eller funn som kan skyldes lungekreft.

CT toraks og øvre abdomen med intravenøs kontrast tas uten opphold ved klinisk mistanke om lungekreft, selv om røntgen toraks er normalt.

Radiologisk mistanke om lokalavansert sykdom eller fjernmetastaser må som hovedregel bekreftes cytologisk/histologisk før behandling med kurativt siktemål utelukkes.

PET-CT

Alle pasienter med lungekreft (både NSCLC og SCLC) som etter initial utredning vurderes å være kandidater for kurativ behandling, bør undersøkes med PET-CT.

Positive PET-CT-funn må avklares cyto-/histologisk ved annen radiologisk eller invasiv

diagnostikk hos pasienter der resultatet er avgjørende for videre behandling.

PET-CT har ikke dokumentert verdi i oppfølgingen etter kurativ behandling eller i monitorering av behandlingseffekt.

MR

MR toraks har verdi ved mistanke om affeksjon av sulcus superior, plexus brachialis, columna eller innvekst i mediastinum.

MR caput bør tas hos NSCLC i stadium III og LS-SCLC som vurderes for kurativ behandling, hos pasienter aktuelle for ALK-/EGFR-rettet behandling og ellers ved mistanke om hjernemetaser. CT caput med intravenøs kontrast kan være et alternativ ved kontraindikasjoner mot MR.

MR total-columna og bekken tas ved mistanke om malign medullakompresjon.

MR binyrer kan være aktuelt om CT er inkonklusiv.

LABORATORIEPRØVER

Det bør ved utredning av lungekreft tas et utvalg laboratorieprøver for vurdering av metastaserende sykdom og/eller paraneoplastiske syndromer.

Tumormarkører anbefales ikke som ledd av utredning, men kan være nyttige i oppfølging og kontrol av pasienter med lungekreft.

Hos pasienter med cancer origo incerta, eller der biopsi ikke er tilgjengelig, kan tumormarkører være til hjelp også i utredning.

BRONKOSKOPI

CT toraks/øvre abdomen skal være utført før bronkoskopi.

Biopsiering av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve.

Indikasjon for EBUS:

Tumor og/eller patologiske lymfeknuter langs trakea eller sentrale bronkier.

Patologisk FDG-opptak på PET-CT i mediastinale lymfeknuter.

Indikasjon for røntgengjennomlysning: Perifer tumor.

Ved mistanke om malignitet i lymfeknuter tilstrebes 3 negative prøver ved EBUS før den betraktes som benign.

PRØVETAKING TIL MORFOLOGISK DIAGNOSTIKK

Ved mistenkt lungekreft velges undersøkelser som gir både cytologisk / histologisk diagnose og samtidig høyeste cTNM (stadium).

Ved mistenkt lungekreft skal bronkoskopi med forsøk på cytologisk/biopsitaking utføres.

Ved mistenkt lungekreft med tumordiameter < 2 cm og perifer lokalisasjon, bør det gjøres TTNA dersom bronkoskopi ikke gir diagnostisk avklaring, når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne cytologien / biopsien og det ikke er kontraindisert.

Ved mistenkt lungekreft og pleuravæske, må pleuravæsken undersøkes cytologisk.

Ved mistenkt lungekreft og residiverende pleuravæske med to negative cytologiske undersøkelser fra separate tapninger, bør det utføres torakoskopi dersom årsaken til pleuraeffusjonen ikke er kjent.

Ved mistenkt lungekreft og ekstratorakalt fokus suspekt på metastase, bør det gjøres FNAC eller biopsi fra dette fokuset.

Ved mistenkt lungekreft og multiple metastasesuspekterte lesjoner ekstratorakalt, bør diagnosen stilles på enkleste måte (bronkoskopi, TTNA eller prøve fra metastase).

Ved mistenkt lungekreft med utbredt mediastinal infiltrasjon, bør diagnosen stilles ved bruk av enklest og sikrest metodikk (Bronkoskopi med TBNA, EUS-FNA, EBUS-FNA, TTNA eller mediastinoskopi).

For pasienter uten fjernmetastaser og med forstørrede (>1 cm i kortakse) mediastinale lymfeknuter bør N-stadium bekreftes ved invasiv prøvetaking uavhengig av PET-CT-resultat.

HISTOPATOLOGISK DIAGNOSTIKK

Det anbefales å bevare så mye vev som mulig for molekylær testing. For subklassifisering av ikke-småcellete karsinomer, anbefales minimalt med immunhistokjemiske markører (TTF-1 og napsin A som adenokarsinommarkører, og p40 og CK5/6 som plateepitelkarsinommarkør).

Hvis subtypebestemmelse ikke er mulig kan terminologien NSCC-NOS brukes, men spesifikk diagnose skal tilstrebes.

AIS (adenokarsinom in situ), MIA (minimalt invasivt adenokarsinom), adenoskvamøst karsinom og storcellet karsinom diagnostiseres ikke i små biopsier eller cytologiske prøver.

Alle NSCLC skal testes for PD-L1-uttrykk med klon SP263 eller 22C3 (immunhistokjemisk metode). Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk skal angis med minimum følgende kategorier: <1 %, 1-49 %, 50-74 % og 75-100 %.

Alle NSCLC ikke-plateepitelkarsinom bør undersøkes for mutasjoner i EGFR, BRAF, KRAS, MET og HER2 genene, for translokasjoner av ALK, ROS1, NTRK og RET genene, samt for fusjonstranskript mellom MET ekson 13 og ekson 15

Det anbefales at IHC benyttes som primærskanning for ALK- og ROS1-rearrangering.

Nestegenerasjonssekvensering er å foretrekke for molekylære analyser.

SOLITÆRE PULMONALE NODULI

Ved påvisning av solitære pulmonale noduli (SPN) må gamle CT, røntgen toraks og andre aktuelle undersøkelser innhentes for sammenligning ettersom de kan vise stabilitet eller vekst. Ut fra størrelse, veksthastighet og andre karakteristika ved tynnsnitt-CT grupperes lungenoduli i

Maligne: Utreddes som primær lungekreft.

Benigne: Ingen kontroll nødvendig.

Ved ikke kategoriserbare solide noduli <8 mm anbefales oppfølging i henhold til Tabell 9.

Ved ikke kategoriserbare solide noduli > 8 mm anbefales tverrfaglig vurdering der en ut fra pasientens individuelle risiko tar standpunkt til om nodulus anbefales kontrollert, utredet eller fjernet.

7 Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) side 101

KURATIV BEHANDLING NSCLC

Stadium I: Kirurgi alene. Ved inoperabilitet: kurativ stråleterapi.

Stadium II: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet: Kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi, etterfulgt av immunterapi ved PD-L1-pos.

Stadium III: Ved N0-N1: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet eller cN2: Kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi, etterfulgt av immunterapi ved PD-L1-pos.

Ved R1/R2: Postoperativ stråleterapi kan vurderes etter adjuvant kjemoterapi.

KIRURGI NSCLC

Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon tilstrebes ved innvekst i nabostrukturer.

Det bør gjøres systematisk disseksjon av, eventuelt sampling fra, alle tilgjengelige lymfeknutestasjoner.

Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknutedisseksjon.

Ved ufri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.

POSTOPERATIV STRÅLETERAPI

Postoperativ stråleterapi anbefales ikke verken ved pN0/pN1 eller pN2, ei heller ved infiltrasjon i pleura viscerale (PL1)

Postoperativ stråleterapi kan vurderes ved mikroskopisk irradikalitet (R1), i så fall gis 2 Gy x 30 = 60 Gy.

Postoperativ stråleterapi kan vurderes ved makroskopisk irradikalitet (R2), i så fall gis 2 Gy x 30-35 = 60-70 Gy, eventuelt konkomitant med kjemoterapi som ved primær kjemoradiasjon.

NEOADJUVANT KJEMOTERAPI

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

ADJUVANT KJEMOTERAPI

Kun aktuelt ved stadium II og III.

Det gis fire kurer cisplatin + pemetreksed (ikke-plateepitelkarsinom) eller cisplatin + vinorelbin (plateepitelkarsinom, eller dersom pemetreksed ikke kan gis).

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.

Aktuelt hos pasienter ≤ 70 år i god allmenntilstand (ECOG 0-1).

"Biologisk unge" > 70 år bør vurderes for adjuvant kjemoterapi, karboplatin kan da være et alternativ til cisplatin.

Radikalopererte pasienter i stadium Ib til III med påvist EGFR-mutasjon (delesjon i ekson 19 eller L858R) bør vurderes for adjuvant behandling i inntil 3 år med osimertinib. Kjemoterapi før oppstart EGFR-TKI vurderes gitt til disse etter vanlige rutiner.

ADJUVANT KJEMOTERAPI ETTER STEREOTAKSI FOR STADIUM I/II

Rutinemessig adjuvant behandling er ikke aktuelt etter stereotaktisk stråleterapi.

KJEMORADIOIMMUNOTERAPI VED STADIUM III

Konkomitant kjemoradioterapi anbefales: 2 Gy x 30-33 med to platinumbaserte cellegiftkurer med tre ukers intervall under strålebehandling.

Durvalumab gis hos pasienter som ikke har progrediert etter kjemoradioterapi, og som har PD-L1-uttrykk i ≥ 1 % av tumorcellene, 10 mg/kg hver 2. uke eller 1500 mg hver 4. uke i inntil 12 måneder.

PANCOAST-SVULSTER

Primært ikke-resektable Pancoast-svulster kan gjøres resektable med neoadjuvant kjemoradioterapi.

Konkomitant strålebehandling (2 Gy x 25) gis med to kurer platinumbasert kjemoterapi med 3 ukers mellomrom. Operasjonsvurdering etter ca 44 Gy.

Dersom fortsatt inoperabel kontinueres radioterapi til 60-66 Gy.

KONTROLLER ETTER KURATIV BEHANDLING

En måned etter avsluttet kurativ behandling:

Sykehistorie og klinisk undersøkelse

Røntgen toraks

6, 12, 18 og 24 måneder etter avsluttet kurativ behandling:

- Sykehistorie og klinisk undersøkelse
- CT toraks inkl. binyrer med intravenøs kontrast

3, 4 og 5 år:

- Sykehistorie og klinisk undersøkelse
- CT toraks lavdose uten intravenøs kontrast

Kontroller utover 5 år kan vurderes hos utvalgte pasienter.

Kontrollene bør gjennomføres i spesialisthelsetjenesten. Pasientene skal informeres om mulige symptomer og oppfordres til å ta kontakt ved nye symptomer eller forverring.

Blodprøver inkludert tumormarkører, PET-CT eller fluorescensbronkoskopi har ingen dokumentert rolle i oppfølgingen.

Potensielt kurerde lungekreftpasienter som fortsatt røyker, oppfordres til røykeslutt.

8 Ikke-kurativ behandling av NSCLC side 118

PALLIATIV STRÅLETHERAPI MOT TORAKS

Pasienter med torakale symptomer i god allmenntilstand (ECOG 0-1, spesielt de uten vekttap) og/eller som er aktuelle for systemisk behandling bestråles med 3 Gy x 10-13.

Andre pasienter med symptomer fra sentrale luftveier gis hypofraksjonert 8,5 Gy x 2.

HJERNEBESTRÅLING

Etter kirurgi av solitær metastase bør stereotaksi av tumorkavitet vurderes fremfor helhjernebestråling.

Ved 1-4 hjernemetastaser bør stereotaktisk teknikk benyttes.

Pasienter med hjernemetastaser som ikke er aktuelle for kirurgi eller stereotaksi, men som starter med (kjemo-)immunterapi eller målrettet medisin med kjent intracerebral effekt kan primært følges med MR caput uten stråleterapi.

Ved >4 hjernemetastaser og god allmentilstand kan helhjernebestråling vurderes (3 Gy x10 eller 4 Gy x5).

Pasienter i dårlig allmentilstand (ECOG 2-4) har neppe nytte av helhjernebestråling og bør tilbys steroider.

FØRSTELINJEBEHANDLING AV PASIENTER MED IKKE-PLATEEPITELKARSINOM UTEN EGFR-, ALK- ELLER ROS1-MUTASJONER

Kombinasjonsbehandling med fire kurer pembrolizumab (200 mg flat dose), pemetreksed (500 mg/m²) og karboplatin (AUC 5) hver 3. uke etterfulgt av pembrolizumab (200 mg) og pemetreksed (500 mg/m²) inntil progresjon eller inntil to år.

Pembrolizumab alene (200 mg iv hver 3. uke/400 mg hver 6. uke) eller cemiplimab (350 mg iv hver 3. uke) eller atezolizumab (1200 mg iv hver 3. uke eller 1680 mg iv hver 4. uke) kan vurderes hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk, ved kontraindikasjoner mot kjemoterapi eller bekymring for at pasienten vil utvikle alvorlige bivirkninger av kjemoterapi.

FØRSTELINJEBEHANDLING AV PASIENTER MED PLATEEPITELKARSINOM

Kombinasjonsbehandling med fire kurer pembrolizumab (200 mg iv flat dose), paklitaxel (200 mg/m²) og karboplatin (AUC 6) hver 3. uke etterfulgt av pembrolizumab (200 mg iv hver 3. uke eller 400 mg iv hver 6. uke) inntil progresjon eller inntil to år.

Pembrolizumab alene (200 mg iv hver 3. uke/400 mg hver 6. uke) eller cemiplimab (350 mg iv hver 3. uke) eller atezolizumab (1200 mg iv hver 3. uke eller 1680 mg iv hver 4. uke) kan vurderes hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk, ved kontraindikasjoner mot kjemoterapi eller bekymring for at pasienten vil utvikle alvorlige bivirkninger av kjemoterapi.

PÅVIST AKTIVERENDE EGFR-MUTASJON

EGFR-TKI-behandling (osimertinib anbefales pga best effekt, alternativt afatinib, dakomitinib, erlotinib eller gefitinib) bør gis i første linje inntil progresjon.

Osimertinib anbefales ved progresjon hos EGFR-positive som ikke har fått osimertinib i førstelinje og som har påvist T790M-mutasjon.

Ved progresjon etter osimertinib, eller ved ikke påvist T790M-mutasjon hos pasienter behandlet med annen EGFR-TKI enn osimertinib i førstelinje kan kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin vurderes.

Inklusjon i kliniske studier kan være et alternativ.

PÅVIST ALK-POSITIVITET

TKI-behandling med alektinib (600 mg x 2), alternativt brigatinib (90 mg x1 i en uke, deretter 180 mg x1) dersom lavere pris, bør gis i førstelinje inntil progresjon. Lorlatinib kan også være et alternativ i førstelinje.

Dersom krizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x 1 med mat) eller brigatinib (90 mg x1 i en uke, deretter 180 mg x1) gis.

Ved progresjon på alektinib eller brigatinib bør videre ALK-rettet behandling med lorlatinib (100 mg x1) vurderes.

Ved progresjon uten videre tilgjengelig ALK-rettet behandling bør pasienter vurderes for kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

PÅVIST BRAF-POSITIVITET

TKI-behandling med dabrafenib (150 mg x 2) kombinert med trametinib (2 mg x1) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Ved progresjon uten videre tilgjengelig BRAF-rettet behandling bør pasienter vurderes for behandling med immunterapi med eller uten kjemoterapi, basert på PD-L1-uttrykk.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

PÅVIST ROS1-POSITIVITET

TKI-behandling med entrectinib (600 mg x 1) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Krizotinib (250 mg x2) inntil progresjon er et alternativ ved intoleranse for entrectinib.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

PÅVIST NTRK-POSITIVITET

TKI-behandling med entrectinib (600 mg x 1) bør gis i inntil progresjon.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

PÅVIST RET-POSITIVITET

TKI-behandling med pralsetinib (400 mg x 1) bør gis i førstelinje inntil progresjon. Ved progresjon uten videre tilgjengelig RET-rettet behandling bør pasienter vurderes for behandling med immunterapi med eller uten kjemoterapi, basert på PD-L1-uttrykk. Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

BEHANDLING VED PROGRESJON

Pasienter som har respondert på førstelinje monoimmunterapi/immunkjemoterapi kan rebehandles dersom initial respons og progresjon >3 mndr etter behandlingsstopp. Pasienter som har fått kombinasjonsbehandling immunterapi + kjemoterapi i førstelinje kan vurderes for docetaxel.

Pasienter som har fått monoterapi immunterapi i førstelinje kan vurderes for platinumdublett i andrelinje, og ev. docetaxel i tredje linje.

Pasienter som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi.

Pasienter som har fått kjemoterapi i førstelinje og immunterapi i andrelinje og som igjen progredierer kan vurderes for tredje linjes kjemoterapi med docetaxel.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG 2-3) bør vurderes for palliativ strålebehandling ved symptomer og tilbys symptomatisk, ikke tumorrettet, medikamentell behandling.

SPESIFIKT VEDRØRERENDE IMMUNTERAPI

Spesiell årvåkenhet angående bivirkninger ved immunterapi er nødvendig. Fastlege og andre samarbeidspartnere må være informert.

Immunterapi anbefales ikke gitt utover 24 måneder.

Kortere behandling enn 24 måneder kan vurderes hos pasienter med komplett respons og/eller bivirkninger.

Steroidbruk skal minimeres, men utelukker ikke immunterapi.

Autoimmune sykdommer eller organtransplantasjon er ingen absolutt kontraindikasjon mot immunterapi, men krever spesiell omtanke.

ANGIOGENESEHEMMERE

Angiogenesehemmere anbefales ikke ved NSCLC bortsett fra bevacizumab i kombinasjon med immunterapi og kjemoterapi hos EGFR- eller ALK-muterte etter progresjon på målrettet behandling.

BEINRESORPSJONSHEMMERE

Bisfosfonater eller denosumab anbefales ikke som rutinebehandling mot skjelettmetastaser ved lungekreft.

BRONKOSKOPISK INTERVENSJON

Pasienter med inoperabel malign sentral luftveisobstruksjon bør evalueres med tanke på endoskopisk intervensjon.

CT toraks og bronkoskopi bør alltid inngå i evalueringen av pasientene med tanke på anatomiske forhold som lengde og type av lesjon, mottakerforhold i distale luftveier, og intakt pulmonalsirkulasjon.

Tumorrettet behandling via bronkoskop har umiddelbar symptomatisk effekt, hvilket er viktig hos pasienter med relativt kort forventet levetid.

KONTROLLOPPLEGG ETTER IKKE-KURATIV BEHANDLING

Pasienter med inkurabel lungekreft bør ha et aktivt og individuelt tilpasset kontrollopplegg. Etter førstelinjes behandling anbefales individuelt tilpasset relativt tett kontrollopplegg.

9 Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - *begrenset sykdom* side 156

KIRURGISK BEHANDLING AV SCLC

Pasienter med stadium I svulster (T1-2N0) bør, på grunnlag av grundig utredning, vurderes for kirurgisk reseksjon.

Startutredning er som regel CT toraks inkl. øvre abdomen. Kirurgi forutsetter videre negativ MR caput og PET-CT. Ved mistanke om positive glandler i toraks må dette utelukkes med EBUS/EUS/mediastinoskopi.

Postoperativt gis adjuvant 4 kurer kjemoterapi og deretter vurdering av profylaktisk hjernebestråling.

Ved stor risiko for perioperative komplikasjoner er kombinert kjemoradioterapi, ev. stereotaksi, et alternativ til kirurgi.

Hvis det peroperativt er påvist mediastinal patologi eller det ikke er utført systematisk

lymfeknutedisseksjon, kan det gis postoperativ torakal strålebehandling som ved LS-SCLC. Denne bør starte innen 20-28 dager fra kjemoterapistart.

KJEMOTERAPI VED LS-SCLC

Pasienter med LS-SCLC tilbys fire kurer cisplatin/etoposid.

Karboplatin kan erstatte cisplatin ved redusert nyrefunksjon, redusert hørsel/tinnitus, redusert allmenntilstand (ECOG 2-3), eller ved signifikant komorbiditet.

STRÅLETERAPI VED LS-SCLC

Konkomitant torakal stråleterapi (TRT) skal i utgangspunktet tilbys alle pasienter med LS-SCLC (unntak: reseserte stadium I-pasienter der mediastinum er verifisert negativ).

Det anbefales oppstart av TRT 20-28 dager etter kjemoterapistart. I praksis gis 2. eller 3. cellegiftkur mens strålebehandlingen pågår. Kurintervaller på 3 uker skal opprettholdes.

Hyperfraksjonert stråleterapi med 1,5 Gy x 2 x 20 etterstrebes. Alternativt gis 1,5 Gy x 2 x15, 2,8 Gy x 15 eller 3 Gy x 10.

Strålevolumplanlegging skal baseres på status etter initial kjemoterapi. Dog skal tidligere affiserte glandelstasjoner inkluderes.

PROFYLAKTISK HJERNEBESTRÅLING, LS-SCLC

SCLC pasienter som har gjennomgått kirurgi for stadium I SCLC og er radikalt reseserte tilbys PCI.

Øvrige LS-SCLC pasienter med minimum partiell respons etter kjemo- og stråleterapi tilbys PCI.

PCI skal ikke kombineres med kjemoterapi, men startes etter at kjemoterapi er avsluttet.

Anbefalt fraksjonering er 2,5 Gy x 10 (totalt 25 Gy).

ELDRE PASIENTER MED LS-SCLC

Eldre pasienter i god allmenntilstand, eller der redusert allmenntilstand relateres til tumorbyrde, bør motta optimal multimodal terapi.

Hos eldre pasienter med reelt svekket allmenntilstand bør en vurdere å utelate kjemoterapi eller gi mer skånsom behandling.

RESIDIV, LS-SCLC

Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling.

Ved sent residiv (>3 mnd) kan en vurdere å reintrodusere tidligere gitt cellegiftbehandling pluss immunterapi.

Ved tidlig residiv vil ACO kunne være aktuelt. Basert på fase II-studier er følgende enkeltstoff aktive: Oral topotecan, irinotecan, docetaxsel, ifosfamid, temozolomid og oral etoposid.

Oral topotecan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe mer hematologisk toksisitet og anbefales dersom ACO ikke er aktuelt.

Torakal strålebehandling er effektivt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks.

10 Ikke-kurativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - utbredt sykdom side 164

KJEMOTERAPI ES-SCLC

Kjemoterapi gis kombinert med immunterapi (kombineres ikke med konkomitant torakal stråleterapi utenom klinisk studie).

Førstelinje kjemoterapi ved ES-SCLC er fire kurer karboplatin-etoposid sammen med atezolizumab, etterfulgt av atezolizumab hver 3. uke.

Selv ved ECOG 3 bør kjemoterapi kombinert med immunterapi vurderes hvis redusert allmenntilstand er klart relatert til pasientens lungekreft.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

STRÅLETERAPI ES-SCLC

Rutinemessig torakal stråleterapi anbefales ikke ved ES-SCLC, men kan vurderes hos utvalgte pasienter med lav ekstratorakal sykdomsbyrde, ev. ved dårlig respons på systemisk behandling.

Torakal strålebehandling er aktuelt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

HJERNEBESTRÅLING ES-SCLC

ES-SCLC-pasienter kan tilbys MR-basert kontroll-opplegg (MR caput hver 3. måned i 1 år), eller profylaktisk hjernebestråling.

Dersom profylaktisk helhjernebestråling gis, anbefales fraksjonering 2,5 Gy x 10, evt mer hypofraksjonert behandling 4 Gy x 5.

Ved primære hjernemetastaser hos kjemonaive pasienter bør kjemoterapi være førstevalg, strålebehandling sekundært.

Ved symptomgivende hjernemetastaser uten respons på steroider eller kjemoterapi kan helhjernebestråling vurderes.

ELDRE PASIENTER MED ES-SCLC

Eldre pasienter i god allmentilstand, eller der redusert allmentilstand relateres til tumorbyrde, bør motta optimal behandling.

Hos eldre pasienter med reelt svekket allmentilstand bør en vurdere å gi bedre tolerert behandling (eks. peroral monoterapi) eller utelate kjemoterapi.

RESIDIV, ES-SCLC

Pasienter i god allmentilstand bør vurderes for 2. linjebehandling.

Ved sent residiv kan en vurdere å reintrodusere tidligere behandling.

Ved tidlig residiv vil ACO, oral topotekan eller karboplatin-irinotekan være aktuelt.

Oral topotekan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe mer hematologisk toksisitet og anbefales dersom ACO ikke er aktuelt.

Torakal strålebehandling er effektivt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks.

11 Nevroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet nevroendokrint karsinom) side 172

KARSINOIDER

Karsinoider utredes og stadiesettes som lungesvulster for øvrig.

Ved typiske karsinoider stadium I og II og atypiske karsinoider anbefales somatostatinreseptorbasert bildediagnostikk.

Karsinoider i stadium I-III anbefales operert som vanlig primær lungekreft. En kan gjøre sublobær reseksjon ved små perifere typiske karsinoider, men komplett lymfeknudedisseksjon/sampling må gjennomføres.

Stereotaksi kan være et alternativ hos pasienter i stadium I/II som ikke ønsker kirurgi, eller er medisinsk inoperable.

Ved radikaloperert typisk karsinoid i stadium I, II og III og atypisk karsinoid stadium I anses pasienten ferdig behandlet etter radikal kirurgi.

Ved ufri reseksjonsrand eller peroperativt påvist N2-sykdom og atypisk histologi kan

strålebehandling som ved NSCLC vurderes. Adjuvant kjemoterapi er ikke indisert. Ved inoperabel karsinoid kan kjemoradiasjon (stadium III) eller medikamentell behandling vurderes. Kontroller bør tilpasses individuelt, og pasienten bør følges i minimum 10 år etter operasjon.

STORCELLET NEVROENDOKRINT KARSINOM

Operable pasienter bør tilbys kirurgi.

Adjuvant kjemoterapi med 4 kurer cisplatin/etoposid bør vurderes, også for pasienter med sykdom i stadium IB.

Strålebehandlingens rolle er ikke avklart, men kan vurderes ved lokalavansert inoperabel sykdom.

LCNEC og kombinerte SCLC/LCNEC behandles med kjemoimmunterapi som ved SCLC og strålebehandles som ved NSCLC.

12 Malignt pleuralt mesoteliom (C45) side 179

UTREDNING AV MESOTELIOM

Malignt pleuralt mesoteliom mistenkes ved pleuraeffusjon, pleural fortykkelse og samtidig brystsmarter.

CT toraks med kontrast er basis for diagnostikk og staging.

For videre cyto-/histologisk diagnostikk gjøres aspirering for cytologi, og pleural biopsing (helst torakoskopisk).

Histologisk bekreftelse av diagnosen må etterstrebnes. Siden negativ cytologi/pleural biopsi ikke utelukker mesoteliom bør videre utredning gjøres.

Ved vurdering for kurativ behandling skal PET-CT utføres. I en ikke-kurativ situasjon er det ikke indikasjon for PET-CT, med mindre dette er ønskelig før biopsi, for mer sannsynlig å få representativ prøve.

KIRURGI AV MESOTELIOM

Kirurgi er kun aktuelt ved god allmenntilstand (ECOG 0-1), mindre enn 50 % sarkomatoid histologi og T1-3N0

Neoadjuvant og evt adjuvant platinum/pemetreksed-kombinasjonskjemoterapi bør tilbys pasienter som vurderes for radikal kirurgi.

I Skandinavia henvises disse pasientene til Onkologisk avd, Rigshospitalet, København for endelig utredning og kirurgi. Henvisning bør sendes ved oppstart neoadjuvant kjemoterapi.

Stråleterapi skal ikke gjøres rutinemessig etter pleurektomi/dekortikasjon. Ved sikker gjenværende tumorrest, markert med klips, bør stråling vurderes med dosering 2 Gy x 25.

PALLIATIV STRÅLEBEHANDLING MESOTELIOM

Palliativ strålebehandling bør tilbys ved smertefulle lokale områder i toraks eller for å hindre obstruktive symptomer.

Ved langsom progresjon der en forventer et langt sykdomsforløp (epiteloid histologi) kan det vurderes gitt 4 Gy x 5 eller 3 Gy x 10-13, evt normofraksjonert stråleterapi til 40-50 Gy.

Ved kort forventet levetid anbefales hypofraksjonert behandling 8 Gy x 1.

PROFYLAKTISK STRÅLEBEHANDLING MOT STIKKANALER

Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler anbefales ikke som rutinebehandling.

MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV MESOTELIOM

Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG 0-2) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi 4-6 kurer cisplatin/karboplatin og pemetreksed ev. med tillegg av bevacizumab inntil progresjon eller uønsket toksistet.

Monoterapi med pemetreksed kan også velges ved kontraindikasjon for platinum eller om det oppstår behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av cisplatin/karboplatin.

Oppstart av kjemoterapi bør ikke forsinkes, og vurderes oppstartet før debut av symptomer. Det er bedre effekt og lengre overlevelse ved tidlig oppstart.

Pasienter som har forlenget symptomatisk og objektiv respons på førstelinjeregime, kan behandles med samme regime i residivituasjon.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt..

PLEURODESE VED MESOTELIOM

Pleurodese bør vurderes ved plagsom gjentatt pleuravæske. Oppløst talkum anbefales benyttet. Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes.

13 Thymus-svulster (C37) side 189

UTREDNING AV THYMOM

CT med intravenøs kontrast er førstevalg ved utredning av oppfyllinger i nivå med thymus.

MR toraks og PET-CT kan vurderes for å avklare spesifikke problemstillinger.

TNM8-klassifikasjonssystemet anbefales også for thymomer.

Dersom man etter radiologisk diagnostikk og tverrfaglig diskusjon konkluderer med operabilitet, er invasiv preoperativ histopatologisk diagnostikk ikke nødvendig.

Histologisk undersøkelse av preoperativ nålebiopsi, evt cytologi, supplert med immunhistokjemi er vanligvis tilstrekkelig for diagnose, inkludert subtype.

ANBEFALING

KIRURGI AV THYMOM

Som hovedregel skal alle thymomer fjernes kirurgisk.

Oftest er primær kirurgi å foretrekke, men ved stadium III og IV kan man vurdere preoperativ kjemoterapi, og ev. stråleterapi, dersom det er usikkert om tumor kan fjernes radikalt.

ADJUVANT BEHANDLING AV THYMOM

Postoperativ strålebehandling bør vurderes ved thymuskarsinomer, og ved ikke-radikalt opererte thymomer.

Ved R0-R1 gis 2 Gy x 25, mens ved R2 gis 2 Gy x 30 med konkomitant kjemoterapi.

Neoadjuvant kjemoradioterapi kan vurderes ved primært inoperable svulster.

Postoperativ kjemoterapi kan vurderes ved thymuskarsinomer i stadium III.

OPPFØLGNING ETTER BEHANDLING FOR THYMOM

De første 2 år anbefales halvårlig CT-undersøkelse med kontrast, deretter årlig i minimum totalt fem år for thymuskarsinomer og i minimum 10 år for thymomer.

14 Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner side 203

VENA CAVA SUPERIOR-SYNDROM

Initialt skal pasienten opp i sittende stilling og administreres O₂ etter behov.

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x 2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart. Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

Ved bekreftet eller mistenkt SCLC gis primær kjemoterapi dersom pasienten er kjemo-naiv.

Ved kjemoresistent SCLC, ukjent histologi eller bekreftet NSCLC-histologi og betydelige klinisk plager skal pasienten vurderes for øyeblikkelig hjelp stenting av vena cava etterfulgt av strålebehandling.

Ved lite symptomer tross betydelige rtg funn kan strålebehandling gjøres direkte uten forutgående stenting.

KOMPRESJON AV SENTRALE LUFTVEIER

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x 2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart. Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

Ved kjent NSCLC eller uavklart histologi bør det vurderes intervensjonsbronkoskopi med laserbehandling og/eller stenting, deretter strålebehandling.

Ved kjent SCLC gis primært kjemoterapi. Det kan gis strålebehandling om kjemoterapi er kontraindisert.

Ved residiv i tidligere bestrålt område vurderes intervensjonsbronkoskopi med stenting og/eller laserbehandling.

MALIGN MEDULLAKOMPRESJON

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x 2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart. Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

Henvvisning øhj. til multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped).

Ved steroideffekt eller om pasienten er medisinsk inoperabel, velges strålebehandling som primærbehandling.

Fraksjonering bør velges utfra forventet levetid:

<6 mndr: 8 Gy x 1

6-12 mndr: 4 Gy x 5

>12 mndr: 3 Gy x 10

Ved forverring under pågående strålebehandling, bør man vurdere om nevrokirurg/ortoped skal konsulteres på nytt med tanke på kirurgisk dekompresjon eller om iverksatt behandling skal avbrytes.

HYPERKALSEMI

Rehydrering med 2000 ml NaCl/døgn.

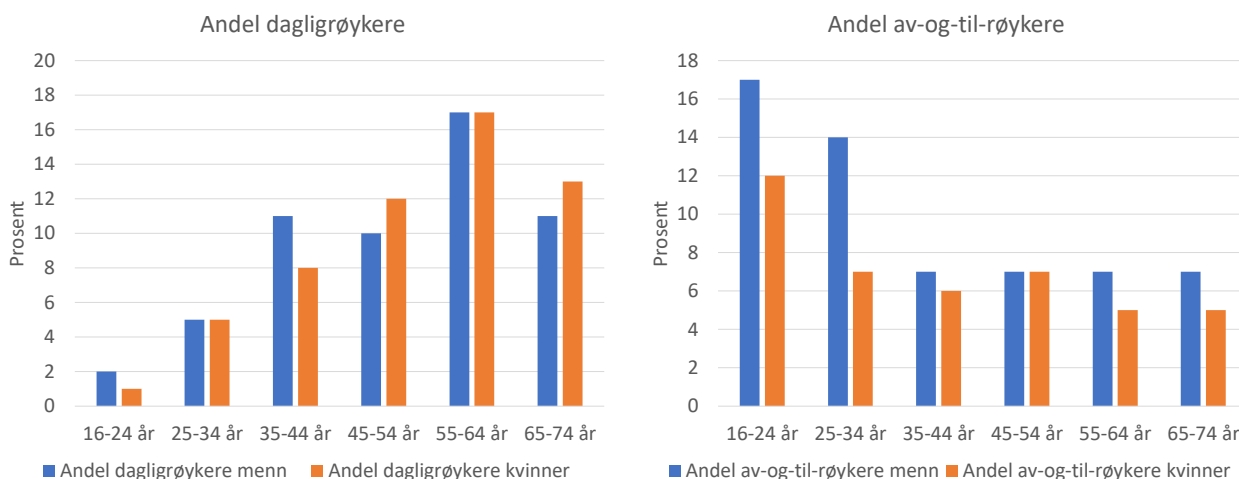
Bisfosfonat i form av zoledronat 4 mg eller pamidronat 90 mg.

Ved manglende respons kan en ny dose bisfosfonat gis etter 7-10 dager.

Denne versjonen er godkjent av Helsedir., men ennå ikke publisert der

1 Figur- og tabelliste

FIGUR 1 PREVALENS, INSIDENS OG ANTALL LUNGEKREFTFORÅRSÅKEDE DØDSFALL I ABSOLUTE TALL (KREFTREGISTERET 2022, DØDSÅRSÅKREGISTERET 2022)	44
FIGUR 2 ANTAL DØDSFALL FORÅRSÅKET AV LUNGEKREFT I NORGE (DØDSÅRSÅKSREGISTERET, 2020).....	44
FIGUR 3 INSIDENS UNDER 50 ÅR (KREFTREGISTERET 2022)	45
FIGUR 4 ANDEL DAGLIG- OG AV-OG-TIL-RØYKERE 2000-2021, 16-74 ÅR, ETTER KJØNN. (STATISTISK SENTRALBYRÅ 2022). 46	



FIGUR 5 ANDEL DAGLIG- OG AV-OG-TILRØYKERE I 2020, 16-74 ÅR, ETTER KJØNN OG ALDER. (STATISTISK SENTRALBYRÅ 2021)	46
FIGUR 6 1-, 2- OG 5-ÅRS RELATIV OVERLEVELSE, ALLE STADIER SAMLET. TALL FRA KREFTREGISTERET 2022.....	47
FIGUR 7 RELATIV OVERLEVELSE OPP TIL FEM ÅR ETTER OPERASJON VED DE ULIKE STADIENE (PTNM). (KREFTREGISTERET 2022)	48
FIGUR 8 OPPSUMMERING AV UTREDNING MED BILDEDIAGNOSTIK OG BIOPSERING	58
FIGUR 9 ALGORITME FOR VURDERING AV OPERABILITET HOS PASIENTER UTEN ANNEN ALVORLIG KOMORBIDITET. FIGUR HENTET FRA (HA ET AL., 2016). ^o RISIKO ANGITT SOM LAV (<1 % SJANSE FOR POSTOPERATIV MORTALITET), MODERAT (RISIKO VARIER AVHENGIG AV ANSTRENGELES TOLERANSE, RESEKSJONENS STØRRELSE) ELLER HØY (>10 % SJANSE FOR POSTOPERATIV MORTALITET)	60
FIGUR 10 PERIFISSURALE LESJONER (DE HOOP, VAN GINNEKEN, GIETEMA, & PROKOP, 2012)	72
FIGUR 11 DIAGNOSTISK TILNÆRMING I BIOPSIER OG PLEURAVÆSKE VED MISTANKE OM PLEURALT MALIGNT MESOTELIOM.....	92
FIGUR 12 TESTALGORITMER FOR IMMUNHISTOKJEMISKE UNDERSØKELSER OG MOLEKYLÆRE ANALYSER I SMÅ BIOPSIER/CYTØLOGISKE PRØVER.....	93
FIGUR 13 RADIOKJEMOIMMUNOTERAPI FOR INOPERABEL STADIUM II(N1)/III NSCLC.....	112
FIGUR 14 ALGORITME FOR BEHANDLING AV HJERNEMETASTASER.....	121
FIGUR 15 KOMBINASJONSBEHANDLING MED IMMUNTERAPI OG KJEMOTERAPI FOR ADENOKARSINOM	124
FIGUR 16 KOMBINASJONSBEHANDLING MED IMMUNTERAPI OG KJEMOTERAPI FOR PLATEEPITELKARSINOM	126
FIGUR 17 BEHANDLINGALGORITME FOR MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT. LEGG MERKE TIL AT ALGORITMEN INKLUDERER BEHANDLINGSOPPLEGG SOM IKKE ER VEDTATT INNFØRT I NYE METODER (MARKERT MED PRIKKEDE LINJER).	129
FIGUR 18 ALGORITME FOR BEHANDLING AV LS-SCLC	161
FIGUR 19 ALGORITME FOR BEHANDLING AV ES-SCLC.....	168
FIGUR 20 ALGORITME FOR BEHANDLING AV MESOTELIOM	185
FIGUR 21 KART OVER LYMFENUTESTASJONER	273
FIGUR 22 EKSEMPEL PÅ ESTIMERING AV POST-OPERATIV LUNGEFUNKSJON	275
TABELL 1 PAKKEFORLØPSTIDER FOR LUNGEKREFT.....	55

TABELL 2 ECOG-STATUS	61
TABELL 3 KONTRASTDOSERING VED CT TORAKS OG ØVRE ABDOMEN	63
TABELL 4 RECIST 1.1. FOR MÅLBARE LESJONER ADAPTERT FRA REFERANSE (EISENHAUER ET AL., 2009).....	70
TABELL 5 RECIST 1.1. FOR IKKE-MÅLBARE LESJONER ADAPTERT FRA REFERANSE (EISENHAUER ET AL., 2009)	70
TABELL 6 RØNTGEN TORAKS OG PÅVISNING AV NODULI	70
TABELL 7 SANNSYNLIGHET FOR MALIGNITET AVH AV LUNGELESJONENS STØRRELSE.....	71
TABELL 8 KLASSIFIKASJON AV LUNGENODULI	73
TABELL 9 TABELL FOR OPPFØLGNING AV SOLIDE OG SUBSOLIDE NODULI (MACMAHON ET AL., 2017)	75
TABELL 10 FORESLÅTT GRADERING AV RESESERTE NON-MUCINØSE ADENOKARSINOM, TIDLIG STADIUM	83
TABELL 11 KRITERIER FOR KLASSIFISERING AV RESTTUMOR	83
TABELL 12 WHO-KLASSIFIKASJON AV LUNGETUMORER.....	90
TABELL 13 GRADERING AV PLEURALT DIFFUST EPITELIOID MESOTELIOM	93
TABELL 14 OVERSIKT OVER GENER SOM BØR INNGÅ I MOLEKYLÆRE ANALYSER AV ADENOKARSINOM/NSCC-NOS	95
TABELL 15 CIS-VIN-REGIME	109
TABELL 16 CIS-PEM-REGIME	109
TABELL 17 PV-KUR.....	158
TABELL 18 PV-DOSEJUSTERING	159
TABELL 19 KARBO-/ETO-(IV)/ATEZO-KUR.....	166
TABELL 20 KARBO-/ETO-(PO)/ATEZO-KUR	166
TABELL 21 ACO-KUR.....	170
TABELL 22 KARBO-/IRINOTEKAN-KUR	170
TABELL 23 DOSEJUSTERING KARBO-/IRINOTEKAN-KUR	171
TABELL 24 TNM-8-KLASSIFISERING AV MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM	181
TABELL 25 STADIEINDELING AV MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM.....	181
TABELL 26 MASAOKAS STADIEINDELING AV THYMOM (ANBEFALES ERSTATTET MED TNM)	190
TABELL 27 TNM8-KLASSIFIKASJON AV THYMOMER.....	190
TABELL 28 TNM8-STADIEINDELING AV THYMOMER	190
TABELL 29 WHO 2021-KLASSIFIKASJONEN AV EPITELIALE THYMUSVULSTER OG DIAGNOSTISKE KRITERIER.....	197
TABELL 30 BEHANDLINGSSTRATEGIER VED THYMOM.....	199
TABELL 31 EDP-KUR	201
TABELL 32 ADOC-KUR	201
TABELL 33 GRADERING AV KUNNSKAPSGRUNNLAG	214
TABELL 34 LUNGEKREFT T-INNDELING, TNM 8	271
TABELL 35 LUNGEKREFT TNM-INNDELING, TNM 8	272
TABELL 36 LUNGEKREFT STADIUMINDELING, TNM 8	272
TABELL 37 LYMFENUTENIVÅ I TORAKS	274
TABELL 38 PREDIKTORER FOR KIRURGIKOMPLIKASJONER.....	276
TABELL 39 SANNSYNLIGHET FOR POSTOPERATIV MORTALITET	276
TABELL 40 SANNSYNLIGHET FOR POSTOPERATIV MORTALITET MED BETABLOKKER.....	276

2 Forkortelser

ACO	Cellegiftkombinasjonen doksorubicin (Adriamycin®), syklofosamid og vinkristin (Oncovin®)
ACTH	Adrenokortikotropt hormon
ADH	Antidiuretisk hormon
ALAT	Alanin amino-transferase
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
ALP	Alkalisk fosfatase
APC	Argon plasma koagulasjon
ASAT	Aspartat amino-transferase
AUC	Doseberegningssmåte for cellegift (karboplatin) (Area under curve)
AV	Arteriovenøs
B-raf	En serin/treonin-kinase kodet av protoonkogenet BRAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma type B)
BSC	Ikke tumorrettet støttebehandling (Best supportive care)
CA125	Tumormarkør (Cancer antigen 125)
CAD	Automatisk bildevurdering ved hjelp av kunstig intelligens (Computer-aided diagnosis, ev. Computer assisted detection)
CCG	Cellegiftkombinasjonen liposomal doksorubicin (Caelyx), karboplatin, og gemcitabin
CD56	Overflatemarkør for nevroendokrine celler
CEA	Tumormarkør (carcinogent embryonalt antigen)
CK5/6	Overflatemarkør for plateepitelkarsinomceller
cMet	Se Met
CNS	Hjerne og ryggmarg (Central nervous system)
CNV	Kopitallsvariasjon (copy number variation)
CPET	Preoperativ belastningstest (Cardiopulmonary exercise testing)
CR	Komplett respons (Complete response)
CT	Computer tomografi
cTNM	Klinisk TNM (Clinical TNM)
CTV	Makroskopisk tumorvev og subklinisk sykdom som tegnes inn ved stråleplanlegging (Clinical target volume)
DLCO	Gassdiffusjonskapasitet bedømt ved transferfaktor for CO (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), synonymt med TLCO
EBUS	Endobronkial ultralydundersøkelse (Endobronchial ultrasound)

EBUS-FNAC	Endobronkial ultralydundersøkelse med fin-nåls-aspirasjonscytologi (Endobronchial ultrasound with fine needle aspiration cytology)
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group)
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor (Epidermal growth factor receptor)
EKG	Elektrokardiogram
EML4-ALK	Fusjonsgenet echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) gene og anaplastic lymphoma kinase (ALK)
EPP	Ekstrapulmonal pleurektomi
ERBB2	Gen som koder for Her2 (reseptortyrosinkinase i EGFR-familien)
ESMO	European Society of Medical Oncology
EUS	Ultralydundersøkelse via øsofagoskopi (Esophageal ultrasound)
EUS-FNAC	Ultralydundersøkelse via øsofagoskopi med fin-nåls-aspirasjonscytologi (Esophageal ultrasound with fine needle aspiration cytology)
FDG	18-fluor deoksy gluokose (substrat ved PET-undersøkelse)
FEV1	Forsert ekspirasjonsvolum i ett sekund (Forced expiratory volume in 1 second)
FISH	Fluorescens <i>in situ</i> hybridisering
FNAC	Fin-nåls-aspirasjonscytologi (Fine needle aspiration cytology)
G-CSF	Beinmargsstimulerende stoff (Granulocyte colony stimulating factor)
GTV	Makroskopisk tumorvev som tegnes inn ved stråleplanlegging (Gross tumour volume)
Gy	Dosebenevning for ioniserende stråling (Grey)
Hb	Hemoglobin
HE	Hematoxylin-eosin
Her2	Human epidermal vekstfaktorreseptor 2, reseptor i EGFR-familien kodet av ERBB2-genet
HPV	Humant papillomavirus
HR	Hazard ratio
HU	Houndsfield units
IHK	Immunhistokjemi, antistoff-basert fargemetode for patologisk diagnostikk av vevssnitt (Immunohistochemistry)
IMRT	Intensitetsmodulert stråleterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)
ITV	Makroskopisk tumorvev, subklinisk sykdom, og indre bevegelsesutslag som tegnes inn ved stråleplanlegging (Internal target volume)
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
KRAS	Signalprotein, kodet av protoonkogenet KRAS (Kirsten rat sarcoma virus-protein)
LCNEC	Storcellet nevroendokrint karsinom (large cell neuroendocrine carcinoma)
LD	Laktat dehydrogenase
LIS	Legemiddelinnkjøps samarbeid (egentlig navn nå er Avdeling for legemiddelinnkjøp i HINAS (Helseforetakenes innkjøpsservice AS))
Lkc	Leukocytter
Met	En reseptortyrosinkinase; reseptor for hepatocyt vekstfaktor
MPM	Malignt pleuralt mesoteliom

MR	Magnetisk resonansavbildning
Mut-	Mutasjons-negativ
Mut+	Mutasjons-positiv
NaCl	Natriumklorid
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nd-YAG	Laser med neodymium-doped yttrium aluminium garnet
NGS	Nestegenerasjonssekvensering (next generation sequencing)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLCG	Norsk lungekreftgruppe (Norwegian lung cancer group)
NOS	Histologisk subtype ikke nærmere klassifiserbar (not otherwise specified)
NRG1	Neuregulin 1; ligand for reseptorer i EGFR familien
NSCC	Ikke-småcellet karsinom (Non-small cell carcinoma)
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft (Non-small cell lung cancer)
NSE	Neuron-spesifikk enolase
NTRK	Nevrotrof reseptortyrosinkinase
OS	Totaloverlevelse (Overall survival)
PCI	Profylaktisk hjernebestråling (Prophylactic cranial irradiation)
PD	Progressiv sykdom (Progressive disease)
PD1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PET	Positron emisjons-tomografi
PET-CT	PET koblet til CT
PFS	Progresjonsfri overlevelse (Progression free survival)
PODLCO	Postoperativ DLCO
POFEV1	Postoperativ FEV1
proGRP	Serummarkør for SCLC (pro-gastrin releasing peptide)
pTNM	Patologisk definert TNM (postoperativt) (Pathological TNM)
PTV	Det volumet som skal ha forskrevet stråledose (Planning target volume)
PV	Cellegiftkombinasjonen cisplatin og etoposid
R0	Mikroskopisk frie reseksjonsrender
R1	Mikroskopisk restsykdom i reseksjonsrender
R2	Makroskopisk restsykdom i reseksjonsrender
RATS	Robotassistert torakoskopi
RET	En reseptortyrosinkinase
RFA	Radiofrekvensablasjon
ROS1	Et protoonkogen, reseptor tyrosin kinase (c-ros oncogene 1)
RR	Responstrate
RT	Strålebehandling (Radioterapi)

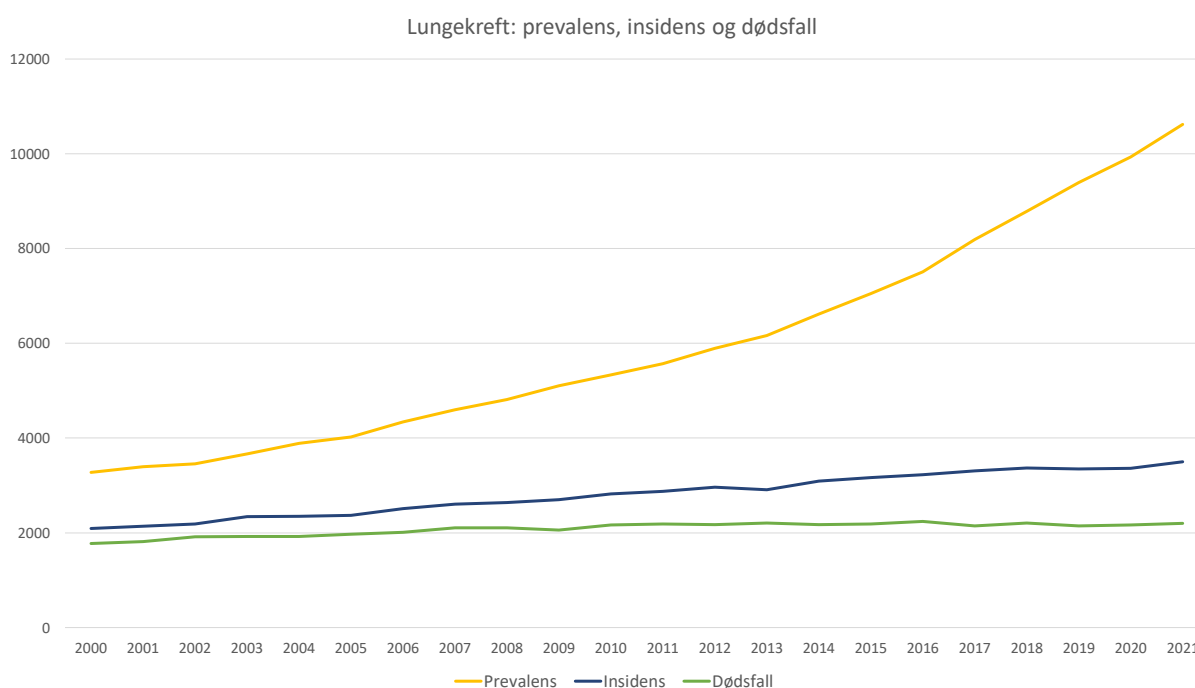
Rtg	Røntgen
SaO ₂	Oksygenmetning (Saturation level of oxygen in hemoglobin)
SBRT	Stereotaktisk strålebehandling utenfor hjernen (Stereotactic body radiation therapy)
SCLC	Småcellet lungekreft (Small cell lung cancer)
ES-SCLC	SCLC utbredt sykdom (Extended stage SCLC)
LS-SCLC	SCLC begrenset sykdom (Limited stage SCLC)
SD	Stabil sykdom (Stable disease)
SIADH	Uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
SPN	Solitær pulmonal nodulus
STAS	Spredning av tumorceller i alveolerom (Spread Through Alveolar Space; også kalt aerogen spredning)
SUV	Standard uptake value
TBNA	Transbronkial nåleaspirasjon
TKI	Tyrosinkinasehemmer (Tyrosin kinase inhibitor)
TLCO	Transfer factor of the lung for carbon monoxide, synonymt med DLCO
TNM	Klassifikasjonssystem basert på svulst (T, tumor), lymfeknute (N, nodule) og fjernspredning (M, metastase)
TRT	Torakal radioterapi
TTF-1	Tyreoidea transkripsjonsfaktor-1
TTNA	Transtorakal nåleaspirasjon
TTNB	Transtorakal nålebiopsi
UL	Ultralyd (ultrasound)
VATS	Videoassistert torakoskopi
VCSS	Vena cava superior-syndrom
VDT	Volumdoblings-tid
VO ₂ max	Maksimalt oksygenopptak

3 Epidemiologi

3.1 Forekomst og dødelighet

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge (<https://kreftregisteret.no>). På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen (Ferlay et al., 2021). Lungekreft utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Insidensen stiger jevnt, mens prevalensen stiger bratt, og har blitt tredoblet siste 20 år (Figur 1). I 2021 ble det registrert 3499 nye tilfeller (<https://sb.kreftregisteret.no/insidens/>), og totalt 2202 døde av sykdommen dette året (en liten økning fra 2183 året før) (Dødsårsaksregisteret, (<http://statistikkbank.fhi.no/dar/>)). Lungekreft er kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2012 gikk nesten 33.000 leveår tapt pga lungekreft, omtrent like mange som av brystkreft, prostatakreft og tykktarmkreft sammenlagt (Brustugun, Møller, & Helland, 2014). På verdensbasis har en estimert at hele 1,8 millioner årlig dør av sykdommen (Ferlay et al., 2021).

Mesoteliom, svulster oppstått i mediastinum og thymus, samt kreft i trakea er langt sjeldnere. Mesoteliom diagnostiseres hos ca 10-15 kvinner og 60-70 menn per år, og dette har vært stabilt de siste par tiår. Thymom diagnostiseres hos færre enn 10 pasienter per år. Kreftregisteret har i perioden 2000-2020 totalt registrert 77 pasienter med trakealkreft (3,7 pasienter per år i snitt), 47 % var kvinner.

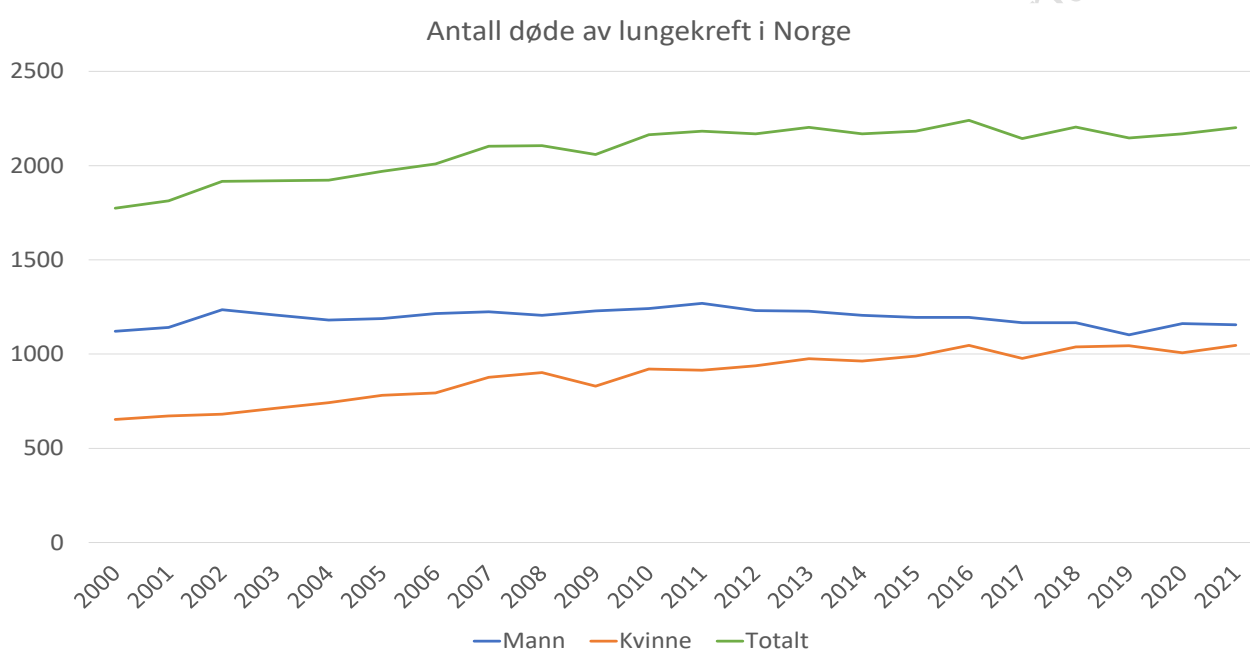


Figur 1 Prevalens, insidens og antall lungekreftforårsakede dødsfall i absolutte tall (Kreftregisteret 2022, Dødsårsaksregisteret 2022)

3.1.1 Kjønn

I 2021 ble lungekreft påvist hos 1713 kvinner og 1786 menn. De siste årene har det vært en viss nedgang i aldersjustert forekomst hos menn, og kanskje har man passert toppen også for kvinner. Mens fordelingen av lungekreft mellom menn og kvinner på 1950-tallet var 4,3:1, var tilsvarende fordeling i 2000 1,7:1 og i 2021 1:1. I aldersgruppene under 70 år er forekomsten av lungekreft høyere hos kvinner enn hos menn.

I 2021 døde 1156 menn og 1046 kvinner av lungekreft. Hos menn har det vært en gradvis nedgang over de siste år, og kanskje ser vi nå en avflating også hos kvinner (Figur 2).

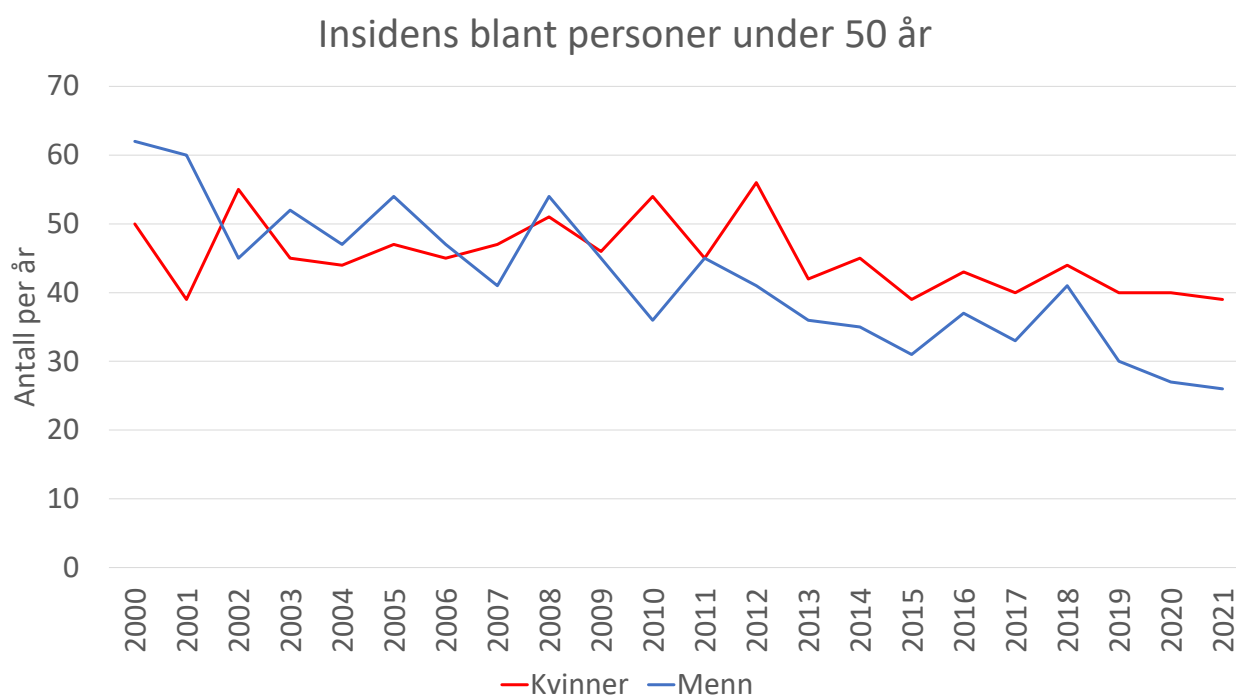


Figur 2 Antal dødsfall forårsaket av lungekreft i Norge (Dødsårsaksregisteret, 2020)

3.1.2 Alder

Median alder ved diagnosetidspunkt var 71 år for både menn og kvinner i perioden 2014-18. Det er små aldersforskjeller mellom de histologiske undergruppene. Aldersgruppen 80 år og eldre sto for 14,6 % av tilfellene i 2000, dette steg til 22,5 % i 2021.

Det har ikke vært noen økning i insidensen i de yngste aldersgruppene (Figur 3). I aldersgruppen under 40 år fikk gjennomsnittlig 8,3 kvinner og 6,9 menn diagnosen lungekreft hvert år i perioden 2000-2021.



Figur 3 Insidens under 50 år (Kreftregisteret 2022)

3.2 Stadiefordeling

Ifølge Kvalitetsregisteret for lungekreft diagnostiseres ca 28 % av lungekreftpasientene i stadium I, 8 % i stadium II, 20 % i stadium III og 44 % i stadium IV. Det er relativt store forskjeller i stadiumfordelingen blant de ulike histologiske subtypene. Plateepitelkarsinomgruppen har mindre hyppig fjernspredning på diagnostidspunktet, mens småcellet lungekreft sjelden oppdages i tidlig stadium og blir følgelig svært sjelden operert (Brustugun et al., 2018).

3.3 Histologi

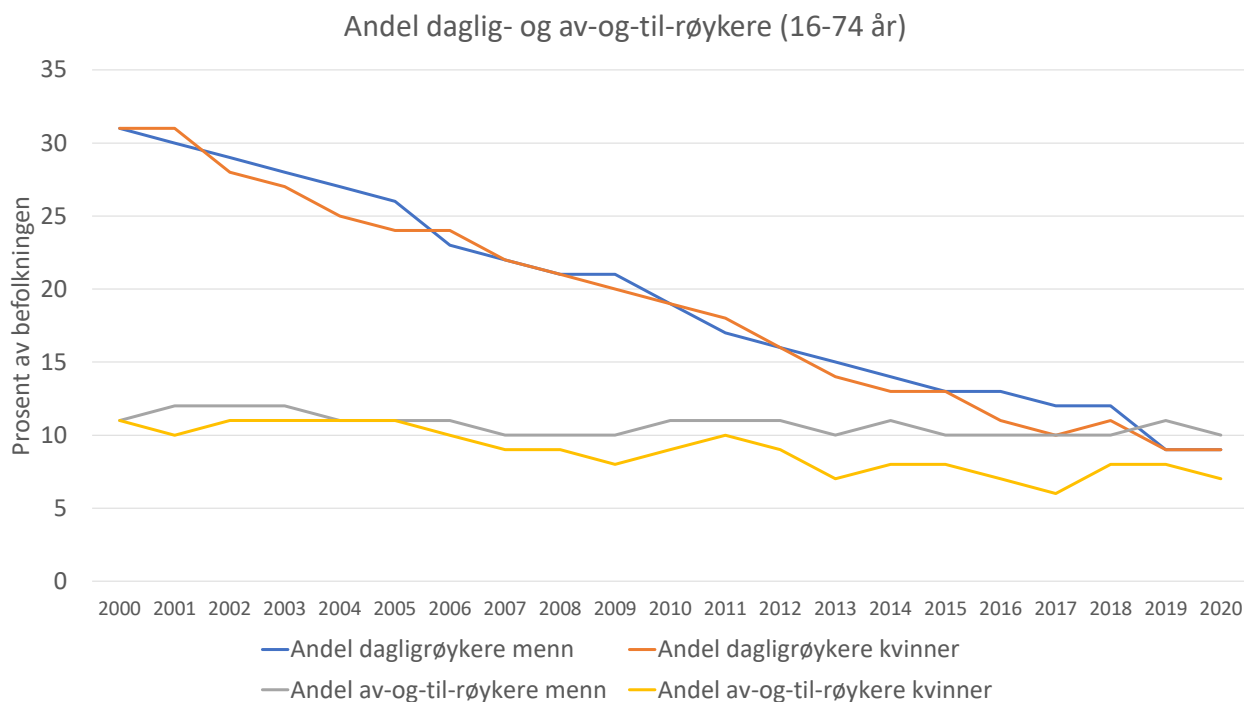
Tradisjonelt har lungekreft vært dominert av plateepitelkarsinom. De siste 20 årene har imidlertid andelen plateepitelkarsinom vært svakt synkende både i Norge og andre vestlige land, mens andelen adenokarsinomer har økt. Adenokarsinom utgjør nå ca 50 % av all lungekreft (Kreftregisterets årsrapport) og er nå den vanligste subtypen hos begge kjønn.

3.4 Risikofaktorer for lungekreft

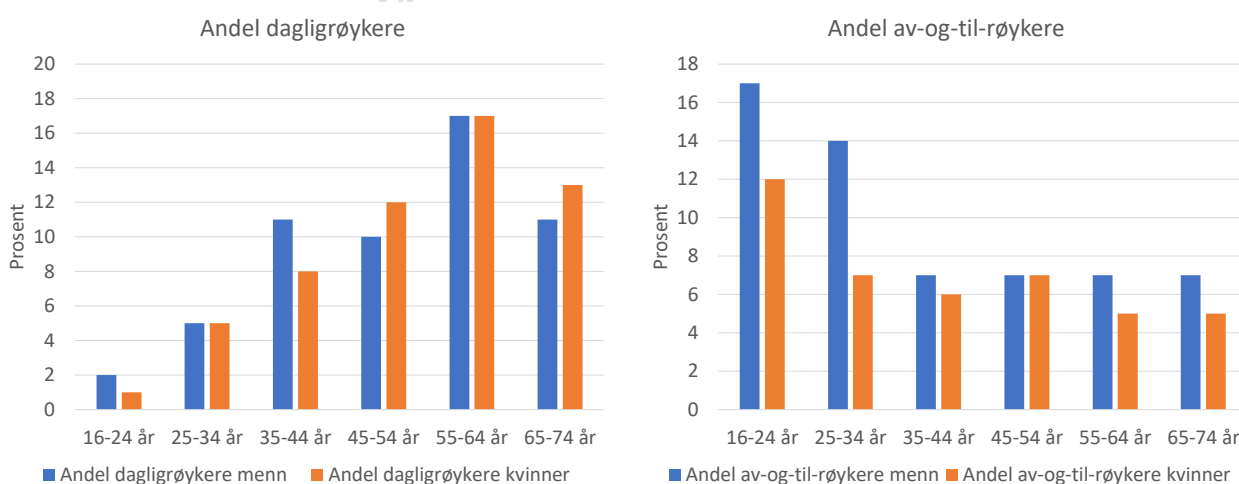
Røyking er dominerende risikofaktor for lungekreft og er årsak til 80-90 % av tilfellene. De siste årene har antall dagligrøykere blitt redusert, fra over 30 % på slutten av 90-tallet til under 10 % i 2021, og reduksjonen er spesielt stor i de yngre aldersgruppene. Andelen respondenter som oppgir å røyke av og til har holdt seg stabil rundt 10 % (Figur 4, Figur 5).

Lungekreft oppstår også hos aldri-røykere, og er blant annet assosiert med passiv røyking, radon, luftforurensning og svevestøv (Turner et al., 2020). Ca 20 % av lungekrefttilfellene i Norge er relatert til yrkeseksponering.

Populasjonsstudier indikerer at risiko for utvikling av lungekreft kan være assosiert med arvelighet (de Alencar, Formiga, & de Lima, 2020). Kimbanemutasjoner i spesifikke gener kan også være forbundet med økt risiko for lungekreft (Bossé & Amos, 2018).



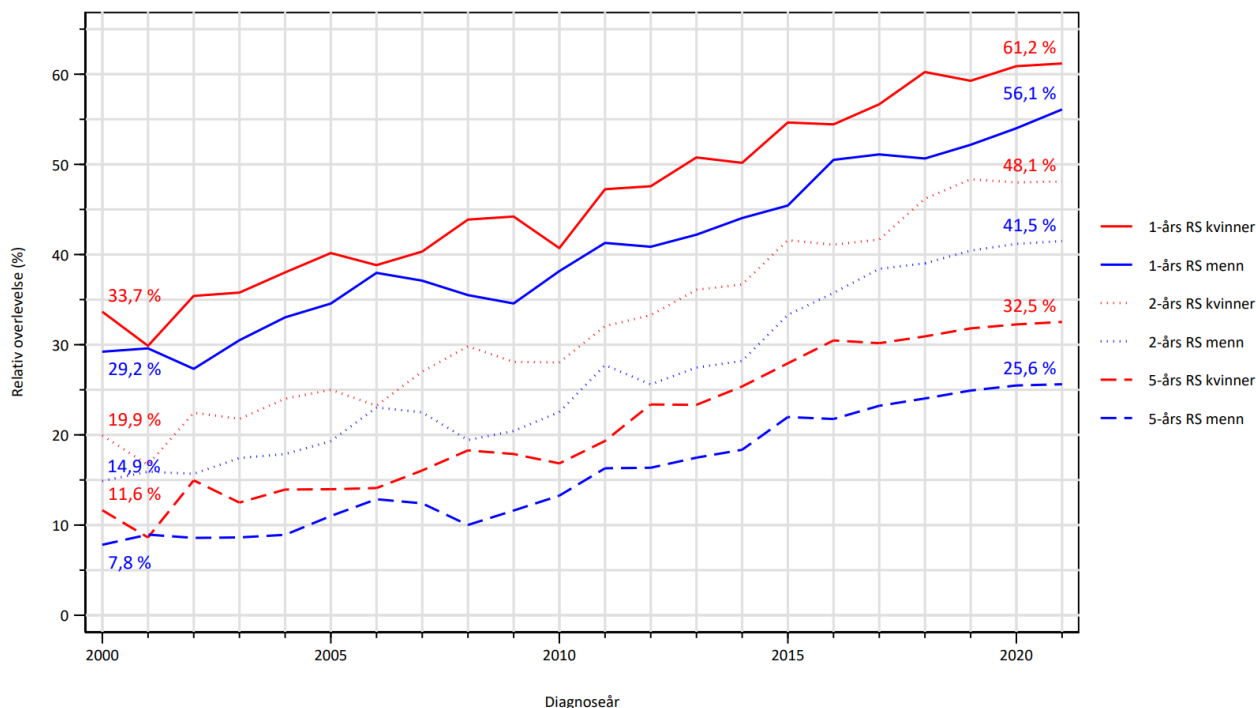
Figur 4 Andel daglig- og av-og-til-røykere 2000-2021, 16-74 år, etter kjønn. (Statistisk sentralbyrå 2022)



Figur 5 Andel daglig- og av-og-tilrøykere i 2020, 16-74 år, etter kjønn og alder. (Statistisk sentralbyrå 2021)

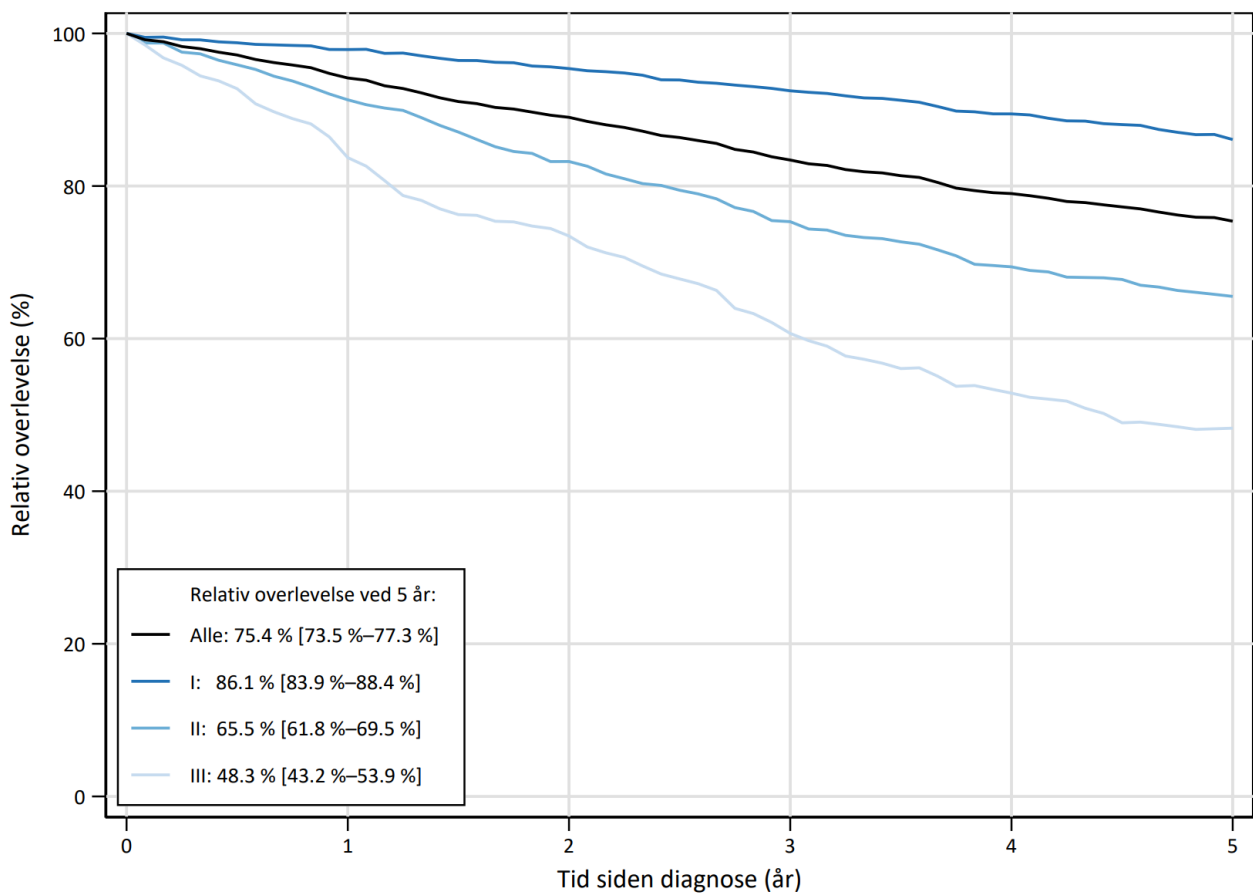
3.5 Overlevelse

For alle stadier under ett var 5-års relativ overlevelse 29,2 % i 2021 (25,6 % for menn og 32,5 % for kvinner) (Figur 6). Median overlevelse har økt fra 8,4 mndr i 2010 til 16,3 mndr i 2021.



Figur 6 1-, 2- og 5-års relativ overlevelse, alle stadier samlet. Tall fra Kreftregisteret 2022.

De fleste langtidsoverlevende er operert, men overlevelse for opererte korrelerer med stadium, fra 86 % i stadium I, til 48,3 % i stadium III (Figur 7). For lungekreftopererte er risikoen større for å dø av lungekreft enn av andre årsaker selv mer enn 5 år etter operasjonen (Bugge et al., 2018). Pasienter som har fått stereotaktisk strålebehandling kan også forvente god overlevelse (Brustugun et al., 2018). I 2021 var 5-års relativ overlevelse uavhengig av behandling for stadium I 70,8 %, 49,3 % for stadium II og 22,9 % i stadium III. For pasienter i stadium IV er median overlevelse for 75-prosentilen over 15 mndr, mens median fortsatt er lav, ca 6 mndr.



Figur 7 Relativ overlevelse opp til fem år etter operasjon ved de ulike stadiene (pTNM). (Kreftregisteret 2022).

For ytterligere detaljer omkring lungekreftepidemiologien henvises til [Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft](#).

4 Fastlegens arbeid og ansvar ved lungekreft, mesoteliom og thymom

For generelle betraktninger rundt fastlegens rolle i norsk kreftomsorg, se nylig publisert informasjon på Helsedirektoratets nettsider: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/fastlegens-rolle-ved-kreft>

4.1 Fastlegens rolle i forebygging av lungekreft

Fastlegene må kjenne til forekomst av og risikofaktorer for lungekreft, mesoteliom og thymom.

Forekomst og risikofaktorer: Se kapittel 3 Epidemiologi side 43.

Arvelighet: Det er ingen kjent arvelighet for lungekreft

Livsstilsfaktorer: Røyking er den viktigste årsak til lungekreft. Det er en klar sammenheng mellom risiko for lungekreft og mengde konsumert tobakk regnet ut fra antall «pakkeår»: 1 «pakkeår» tilsvarer 20 sigaretter daglig i 1 år. Økende alder gir økt risiko, men lungekreft kan forekomme også i de yngste aldersklasser. Lungekreft kan oppstå mange år etter at pasienten har sluttet å røyke.

Fastlegenes viktigste innsats i forebygging av lungekreft er å informere pasienter om risiko knyttet til røyking, motivere til røykeslutt og jobbe med røyke-avvenning overfor pasientene. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/roykeavvenning>

Miljøfaktorer: Ca 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksposisjon, selv etter korrigering for røykevaner. Fastlegene må ha en særlig årvåkenhet knyttet til pasienter som kan være eksponert for lungekreftfremkallende stoffer som asbest, radon og nikkel.

Andre risikofaktorer: 10 % av lungekreft oppstår hos aldri-røykere.

4.2 Fastlegens rolle i diagnostikk og henvisning til pakkeforløp ved lungekreft

Lungekreft kan debutere på ulike måter og i alle aldre. Ingen symptomer peker alene entydig mot lungekreft. Alle symptomene hos lungekreftpasienter kan også forekomme ved andre sykdommer. Mistanke bygger på en samlet vurdering hvor alder, røyke- og yrkesanamnese sett i sammenheng med pasientens symptomer avgjør om tilstanden krever videre utredning. Følgende symptomer er typisk for lungekreft og skal lede til at rtg. toraks (front og side) tas:

- Hemoptyse eller
- Et av følgende uforklarlige og vedvarende (over 3 uker) symptomer eller funn. Hoste, bryst-/skuldresmerter, dyspné, vektapp, toraksfunn, heshet, finger-clubbing.

Rtg toraks har lav sensitivitet og spesifisitet for lungekreft. Ved fortsatt mistanke bør CT toraks og øvre abdomen bestilles til tross for negativ røntgen toraks. Det må i henvisning til bildediagnostikk opplyses om eventuelle risikofaktorer.

- **Røntgen toraks tas på liberal indikasjon og innen en virkedag ved symptomer eller funn som kan skyldes lungekreft.**
- **CT toraks og øvre abdomen med intravenøs kontrast tas uten opphold ved klinisk mistanke om lungekreft, selv om røntgen toraks er normalt**

Lenke til [Diagnoseveilederen i Pakkeforløp for lungekreft](#)

Lenke til [Pakkeforløpet for lungekreft](#)

Noen av sykdomspresentasjonene kommer som akutte medisinske problemstillinger. Det er derfor viktig å kjenne til alarmsymptomer knyttet til alvorlige komplikasjoner ved lungekreft som skal føre til øyeblikkelig hjelp innleggelse: De fire vanligste alvorlige komplikasjonene er:

- Kompresjon av vena cava superior (VCSS), Stokes krage
- Kompresjon av sentrale luftveier
- Tverrsnittslasjon av ryggmargen
- Hyperkalsemi

Se også kapittel 15 Palliasjon side 172.

4.3 Fastlegens rolle for lungekreftpasienter som mottar tumorrettet behandling

Fastlegens rolle i denne fasen vil variere, alt etter pasientens kliniske situasjon, livssituasjon og avstand til sykehus. Fastlegen bør være tilgjengelig for å bistå i oppfølging av behandlingen der det er hensiktsmessig for pasienten, og må kommunisere med sykehuset når fastlegen har intervensert i behandlingen.

Fastlegen kan være en støtte og behandle angst, depresjon og andre psykiske plager. Fastlegen kan også bidra til å ivareta berørte familiemedlemmer, og samarbeide med hjemmetjeneste og sykehus der dette er aktuelt. Legen som stiller indikasjon for sykemelding, resepter og videre henvisninger og undersøkelser, gjør dette arbeidet. For pasienter som behandles langvarig (>8 uker) på sykehus/poliklinisk og hos fastlege parallelt, ivaretas sykemelding av fastlege når dette er hensiktsmessig for pasienten. I forbindelse med behandling på sykehus, f. eks. innleggelser og operasjoner, skriver sykehuslegen sykemelding – om nødvendig helt fram til første kontroll hos fastlege. Tidspunkt for kontrollen angis i epikrisen. Pasienten får ansvar for å bestille kontrolltiden.

Epikrisen skal gi informasjon om mulige bivirkninger og komplikasjoner som fastlegen bør være oppmerksom på. Spesielt er dette viktig under og etter immunterapi.

Vurdering av førerkort gjøres i samråd med spesialist og etter retningslinjer gitt i førerkortforskriften (<https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/forerkortveilederen>). Vær spesielt oppmerksom på hjernemetastaser og bruk av smertestillende medikamenter.

4.4 Fastlegens rolle for pasienter som er i kontrollopplegg etter lungekreftbehandling

Handlingsprogrammet anbefaler at kontroll etter lungekreft skjer i regi av spesialisthelsetjenesten.

Se også kapittel 7.6 Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft side 114, og kapittel 9.5 Kontroll etter behandling side 162.

Fastlegene vil med stor sannsynlighet ha kontakt med pasienten i denne tiden, dels på grunn av henvendelser for annen sykdom, dels på grunn av plager og spørsmål som angår kreftsykdommen.

Se også generelt dokument om fastlegens rolle:

<https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/fastlegens-rolle-ved-kreft>.

4.5 Fastlegens rolle for pasienter som har avsluttet oppfølging for lungekreft på sykehus

Kontroll i sykehus etter lungekreftbehandling skjer gjennom flere år. Fordi lungekreft har høy mortalitet, er det få lungekreftpasienter som blir kreftfrie og avslutter oppfølging i spesialisthelsetjenesten. For de pasientene det gjelder, er fastlegen imidlertid viktig i videre medisinsk oppfølging, blant annet ved å

- Behandle redusert lungefunksjon og respirasjonssvikt etter kirurgiske behandling
- Behandle eventuell KOLS
- Motivere/opprettholde motivasjon for røykestopp.
- Behandle smerter etter lungekirurgi
- Behandle infeksjoner.
- Følge opp senskader etter behandling (blant annet nevropati), utmattelse og andre senplager.
- Følge opp med pneumokokk- og influensavaksine.
 - Disse vaksinerne gis etter Folkehelseinstituttets anbefalinger. Influensavaksine kan gis under cellegiftbehandling, men bør settes så lang tid fra en cellegift-infusjon som mulig. Pneumokokkvaksine settes hvert 10. år, og bør for å få maksimal effekt settes før eller etter en periode med cellegiftbehandling. Utfra foreliggende data kan vaksinerings gjøres med vanlig effekt, og uten mer bivirkninger, samtidig med pågående immunterapi (Wijn et al., 2018)
- Bistå i rehabilitering og oppmuntre til egentrening.
- Bistå med eventuell sykemelding/friskmeldingsprosess.
- Fange opp symptom på tilbakefall og/eller spredning og henvise til nytt pakkeforløp

Mange lungekreftpasienter avslutter aktiv behandling og kontroll på sykehus fordi sykdommen har kommet over i palliativ fase. Se kapittel 15 Palliasjon side 210.

4.6 Fastlegens rolle for overlevende etter lungekreft

Lungekreft har høy mortalitet og høy residivrate. De fleste residiv kommer innen fire år etter behandlingen, med en topp etter 9 måneder og ved slutten av andre og fjerde år, men om lag 10 % av residivene kommer opptil fem år eller senere. Det er også en viss risiko for utvikling av ny, primær lungekreft. Dette medfører at overlevende etter lungekreftbehandling, i tillegg til senfølger av behandling, må leve med en betydelig øket risiko for tilbakefall og/eller spredning av lungekreft.

De vanligste senfølger av lungekreftbehandling er dyspné og redusert lungefunksjon etter kirurgi, smerter i brystkassen, parestesier etter cellegiftbehandling og asteni. Fastlegen må behandle og følge opp disse.

Lenke til Generelt kapittel: [Fastlegens rolle i oppfølging av kreftoverlevende](#)

Lenke til senkomplikasjoner: [Seneffekter etter kreftbehandling](#)

(<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1276/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling-IS-2551.pdf>) og [Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter etter kreftbehandling ved Oslo universitetssykehus](#).

4.7 Fastlegens rolle ved tilbakefall og spredning av lungekreft

Rehenvise til pakkeforløp. Samme symptomer som førstegangs – presentasjon.

Se også kapittel 6.2 Presentasjonsformer side 56.

Fastlegens håndtering tilpasses pasientens situasjon i kreftforløpet: For pasienter som er under oppfølging på sykehus, kontaktes avdelingen der oppfølgingen foregår. Dersom pasienten har avsluttet oppfølging på sykehus, henvises til nytt pakkeforløp.

4.8 Fastlegens arbeid med palliasjon og omsorg ved livets slutt for lungekreftpasienter

Mange lungekreftpasienter har langt fremskreden kreftsykdom når diagnosen stilles. Om lag 70 % av alle pasienter med lungekreft blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten på grunn av stadium IV (40 %) eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (30 %). Dette betyr at mange lungekreftpasienter dør av sin kreftsykdom, og mange gjennomgår en palliativ fase av ulik varighet i sykdommen. I denne fasen mottar mange pasienter behandling på sykehus, dels for symptomlindring, dels for livsforlengelse og dels på grunn av livstruende komplikasjoner. Oppfølging fra palliativt team på lokalsykehus anbefales, fastlege kan henviser dersom det ikke er gjort fra spesialist. Parallelt følges pasientene av fastlege og øvrig kommunehelsetjeneste.

Se også kapittel 15 Palliasjon side 210.

Palliasjon og omsorg ved livets slutt for lungekreftpasienter må tilpasses den enkeltes kliniske situasjon og hva som er størst utfordring. Dyspné og respirasjonssvikt kan være utfordrende å lindre på en god måte.

Lenke til Generelt kapittel om Fastlegens rolle i palliasjon og omsorg ved livets slutt

Lenke til <http://legemiddelhandboka.no>

Denne versjonen er godkjent av Helsedir., men ennå ikke publisert der

5 Forløpstider

5.1 Om Pakkeforløp for kreft

Fra 1. januar 2015 ble det innført Pakkeforløp for lungekreft. Et pakkeforløp er et standardisert pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft.

Pakkeforløpet omfatter utredning, initial behandling, oppfølging og eventuell behandling av tilbakefall (residiv og metastaser).

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tid de ulike faser i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasers forløpstid legges til slutt sammen i en samlet forløpstid, fra henvisning er mottatt, til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp for hver enkelt pasient tilrettelegges.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

De regionale helseforetakene har overordnet ansvar for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og førende for helseforetakenes organisering og logistikk, og et budskap om hva pasienter med kreft generelt bør forvente av tidsforløp for de ulike ledd i helsehjelpen. Innen de fleste kreftformer vil det imidlertid variere hvor aggressiv kreften er og det vil derfor alltid være variasjoner i hastegrad til behandling. Det er behandlende lege/behandlingsteam som må vurdere hva som er medisinsk forsvarlig helsehjelp i det enkelte tilfelle og om pasienten for eksempel trenger raskere behandling enn de normerende forløpstidene.

Forløpstidene er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester. Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normerende forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

5.2 Forløpstider for lungekreft

Pakkeforløp for lungekreft er basert på faglige retningslinjer i Nasjonalt handlingsprogram for lungekreft.

Tidsperiode	Behandlingstype	Antall kalenderdager
Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		7
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		21
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	14
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	7
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	14
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	42
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	35
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	42

Tabell 1 Pakkeforløpstider for lungekreft

Pakkeforløp for lungekreft finnes på Helsedirektoratets nettsider, se <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-lungekreft>

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp. Diagnoseveileder finnes på <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-kreft-diagnoseveiledere/seksjon?Tittel=diagnoseveiledere-1164#lungekreft>.

6 Diagnostikk og utredning

6.1 Hensikt

Handlingsprogrammet er en veileder for helsepersonell som utreder tilstander hvor anamnese og/eller funn gir mistanke om lungekreft. Målsetningen er å stille en diagnose raskt og effektivt og mest mulig skånsomt for pasienten.

6.2 Presentasjonsformer

Lungekreft mistenkes og bør utredes om ett eller flere punkter er tilstede -samtidig røykeanamnese og alder over 40 år øker risikoen og styrker mistanken.

- **Patologisk bildefunn:** på røntgen toraks eller CT toraks-abdomen, hvor bilder ofte er tatt på annen indikasjon enn symptomer fra lunge/luftveier.
- **Symptomer forårsaket av tumors lokalisasjon i lunge / luftveier** – ny eller endret hoste og oppspytt, hemoptyse, tung pust, tilbakevendende luftveisinfeksjoner, heshet, vena cava superior-syndrom, smerter i brystkasse.
- **Symptomer fra metastaser torakalt eller ekstratorakalt** – lokale symptomer fra skjelett, lever, binyrer, hjerne, ryggmarg, samt lymfeknutemetastaser i toraks og/eller buk og/eller andre lokalisasjoner eller generelle symptomer som fatigue, nattesvette og ufrivillig vekttap. Men, metastaser trenger ikke gi symptomer, og de kan være påvist mer tilfeldig (bilediagnostikk eller ved klinisk undersøkelse).
- **Paraneoplastiske fenomener** (hyppigst forekommende ved småcellet lungekreft) – SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion), økt ACTH-sekresjon, hyperkalsemi, anoreksi, ufrivillig vekttap, tromboemboli, nevropsykiatriske og nevrologiske fenomener inkluderer Lambert Eaton myastent syndrom (Schoser, Eymard, Datt, & Mantegazza, 2017)

6.3 Utredning av lungekreft – generell oversikt

Utredningen må være tilstrekkelig omfattende for å avklare histologisk diagnose, utbredelse, helsetilstand og forutsetninger og muligheter for videre behandling.

Som hovedregel velges i første omgang den undersøkelsen som gir både informasjon om stadium og patologisk diagnose i samme undersøkelse, til lavest mulig risiko.

Utredningen skal gi svar på følgende:

- Histologisk diagnose inkludert subgruppe med aktuelle markører
- Utbredelse med cTNM- og klinisk stadium
- Pasientens helse/egnet for behandling for øvrig

6.3.1 Anamnese og klinisk undersøkelse

Ved utredning bør kliniske presentasjonsformer beskrives. Tidligere eksponering for evt kreftfremkallende stoffer inkludert god yrkesanamnese er viktig. Ved mistanke om yrkesrelatert kreftsykdom bør pasienten henvises til arbeidsmedisinsk vurdering. Røykeanamnesen bør inneholde mengde og varighet (pakkeår). Klinisk undersøkelse for å avdekke eventuelle metastaser i hud, skjelett og lymfeknuter kan få avgjørende betydning for diagnose og utbredelse, og dermed behandling og prognose. Bekreftende biopsi/cytologi anbefales tatt tidlig.

6.3.2 Histologiske eller cytologiske undersøkelser

Ved mikroskopisk undersøkelse av biopsi eller cytologisk materiale fra tumor kan patologen på bakgrunn av tumorcellene sitt utseende, vekstmønster og eventuelle immunhistokjemiske egenskaper klassifisere kreftsvulsten. I tillegg blir molekylærpatologiske undersøkelser ofte utført for å lete etter forandringer i bestemte gener. Både histo-/cytologisk klassifisering av tumor og supplerende molekylærpatologiske undersøkelser er av betydning for behandlingsvalg.

Dersom klinisk undersøkelse og radiologiske funn tilsier lungekreft med sannsynlig kurativ mulighet og primærlesjonen er vanskelig tilgjengelig for diagnostikk (for eksempel "single pulmonary nodule", SPN), bør en i tverrfaglig møte vurdere rask behandling med kurativ intensjon, fremfor å bruke lang tid på diagnostisk utredning.

Enhver solitær potensiell metastatisk lesjon som kan få terapeutisk konsekvens anbefales avklart cytologisk/histologisk, supplert med annen bildediagnostikk for å styrke eller redusere mistanken om metastase. En singel metastase til f.eks. hjerne eller binyre trenger ikke utelukke kurativ tilnærming (se avsnitt 7.1.2.2 side 102 og 8.1.6 side 123).

6.3.3 Bildediagnostikk

- **CT toraks-øvre abdomen med kontrast** tas alltid primært
- **PET-CT** tas alltid ved kurativ intensjon. PET-CT bør tas tidlig i forløpet ved kurativ tilstand, før biopsitaking
- **MR caput** vurderes, spesielt ved stadium III, pasienter med LS-SCLC, hos pasienter i stadium IV som er aktuelle for EGFR- eller ALK-rettet behandling, og med lav terskel for øvrig ved suspekterte CNS-symptomer
- **MR toraks** kan være aktuelt ved sulcus superior tumor (Pancoast tumor).
- **MR toraks/columna/bekken** tas ved mistanke om affeksjon av toraksvegg-hjerte-rygggrad-ryggmarg.
- **Skjelettscintigrafi** er generelt sett unødvendig om PET-CT er tatt

6.3.4 Invasiv diagnostikk av primærtumor

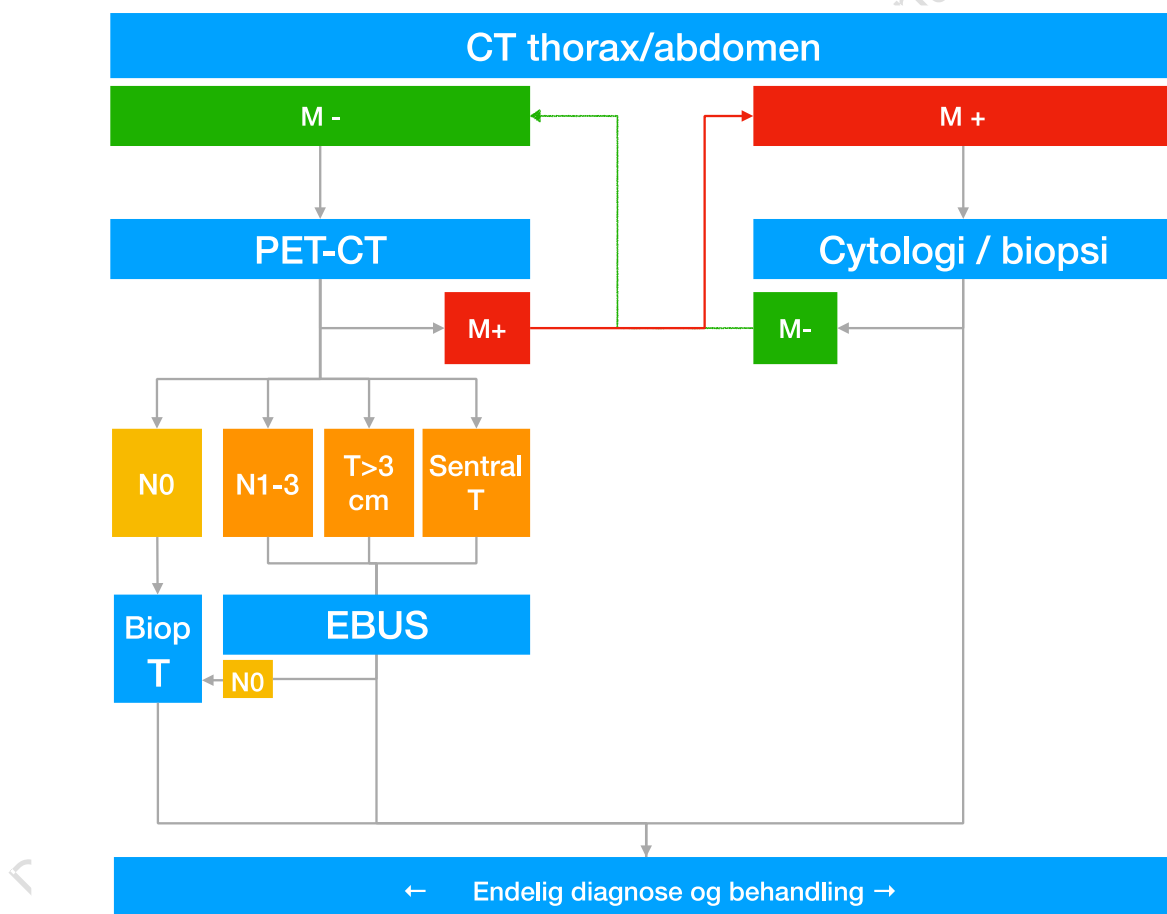
- **Sannsynlig endoskopisk tilgjengelig tumor:** Bronkoskopi med bronkial eller transbronkial biopsi (ev. EBUS-TBNA av sentral tumor).
- **Perifer lungetumor:** CT- eller ultralydveiledet transtorakal biopsi.
- **Pleuratumor:** Enkel transtorakal biopsi (CT-veiledet eller ultralydveiledet) eller torakoskopi.
- **Pleuravæske:** Transtorakal cytologi eller torakoskopi.
- **Vanskelig tilgjengelig single pulmonary nodule (SPN):** Vurderes i tverrfaglig møte.

6.3.5 Invasiv diagnostikk av mediastinale lymfeknuter

- **Når kun CT foreligger:** Ved forstørrede N2-N3 lymfeknuter (>10mm i kortakse), vurderes finnålsaspirasjon (FNA), helst med EBUS/EUS FNA.
- **Når PET-CT foreligger:**
 - PET positive lymfeknuter (uavhengig av størrelse) skal undersøkes med FNA, helst EBUS/EUS FNA, subsidiært mediastinoskopi (de Langen, Raijmakers, Riphagen, Paul, & Hoekstra, 2006; Gunluoglu et al., 2011).
 - PET-CT-negativt mediastinum med enten a) sentral primærtumor (CT eller bronkoskopisk), b) cN1-mistanke, eller c) tumor over 3 cm (særlig adenokarsinomer med høyt FDG-opptak gir relativt høy sannsynlighet for tilstedeværelse av mediastinale lymfeknutemetastaser (de Langen et al., 2006; Postmus et al., 2017).
 - ERS/ESTS Guidelines (De Leyn et al., 2014) anbefaler evaluering av sentrale mediastinale lymfeknuter (f.eks. 4L/R og 7) med EBUS på denne indikasjonen.

Gjennomfør all nødvendig bildediagnostikk før invasive prosedyrer. Ta biopsi av mest avgjørende lesjon, dvs rekkefølge M (metastase) -> N (lymfeknute) -> T (primærtumor).

For oppsummering, se Figur 8.



Figur 8 Oppsummering av utredning med bildediagnostikk og biopsring

1. Hvis CT viser ekstratorakal sykdom eller kontralaterale lungemetastaser, er pasienten uaktuell for kurativ behandling (med unntak av solitære binyre- og hjernemetastaser, se avsnitt 7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase side 102). Det faglig riktige og mest kostnadseffektive er derfor å ta biopsi av metastaser (M+) først, uten PET-CT.

2. Hvis CT kun viser intratorakal sykdom er pasienten potensielt aktuell for kurativ behandling og det bør da tas PET før videre biopsing.
3. Biopsi av primærlesjon (T) er kun aktuelt hvis det ikke finnes M+ eller N+, (bortsett fra når det er sikker utbredt sykdom og T ligger enklest tilgjengelig).

6.4 Preoperative vurderinger

6.4.1 Lungefunksjonsundersøkelser og vurdering av operabilitet

Spirometri og måling av gassdiffusjon inngår begge i utredning av all lungekreft. Dette fordi lungefunksjonen kan være påvirket av selve kreftsykdommen, pasienten kan ha annen lungesykdom og/eller fordi resultatet kan få betydning for valg av behandling.

Spirometri er særlig viktig ved kurativ behandling hvor kirurgi er et alternativ. Det foreligger flere internasjonale retningslinjer som divergerer i sine anbefalinger (Ha, Mazzone, Ries, Malhotra, & Fuster, 2016; E. Lim et al., 2010; Matheos, Ram, & Canelli, 2020; Postmus et al., 2017; Salati & Brunelli, 2016). Feltet preges av gamle studier og mangel på randomiserte undersøkelser. Det er således ikke tatt høyde for at både operasjonsmetoder og postoperativ behandling har endret seg siste 20 årene. Retningslinjene baserer seg også delvis på eksperters mening om hva som er akseptabel risiko forbundet med kirurgi.

Hos pasienter hvor kirurgisk fjerning av lungevev er aktuelt er to spørsmål viktige:

1. Tåler pasienten selve operasjonen (for eksempel «enlungeventilasjon»)?
2. Vil pasienten ha nok lungevev igjen etter operasjonen til ikke å bli plaget av dyspnoe?

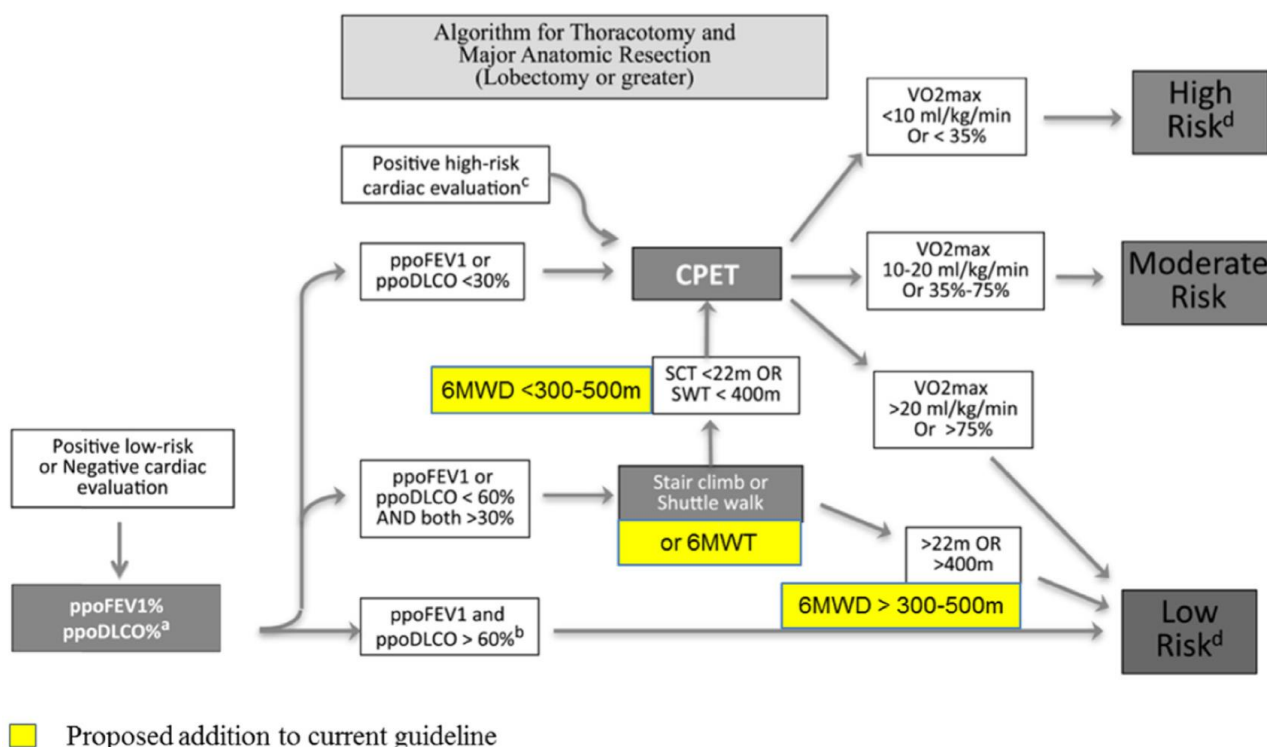
For både 1 og 2 gjelder at det er ikke satt en absolutt nedre grense for hva en pasient kan ha av lungefunksjon. Her vil annen komorbiditet (spesielt annen lungesykdom og hjertesykdom) samt pasientens stå-på-vilje telle inn. Samtidig er det viktig å informere pasienten grundig slik at det kan gjøres et realistisk samvalg av behandlingsmetode.

Prinsippene for vurdering av operabilitet hos pasienter uten annen alvorlig komorbiditet er skjematisk er skissert i Figur 9 under (grensene er veiledende og ikke absolutte):

1. Normal lungefunksjon (FEV1 og DLCO begge >80 % av forventet): Ingen restriksjoner
2. Er FEV1 og/eller DLCO <80 % av forventet eller den postoperative beregnede FEV1 og/eller DLCO < 60 % av forventet: utvid med anstrengelsestest. Her er flere valg: Kardiopulmonal belastningstest (CPET), trappetest (SCT), shuttle walk test eller 6-minutters gangtest (6MWV).
3. Hvis den postoperative beregnede FEV1 og/eller DLCO er <30 % av forventet anbefales CPET.
4. Hvis resultatet ved trappetest er minst fire etasjer (uten pauser), shuttle walk test >400m eller 6-minutters gangtest >300-500 meter anses pasienten operabel.
5. Hvis resultatet ved trappetest er lavere enn fire etasjer (uten pauser), shuttle walk test <400m eller 6-minutters gangtest <500 meter anbefales CPET.
6. Maksimalt oksygenopptak ved CPET:
 - a. >20 ml/kg/min (eller >75 % av forventet) - operasjon opp til og med pneumonektomi kan utføres

- b. 10-20 ml/kg/min (eller 35-75 % av forventet) - individuell vurdering anbefales (annen sykdom, stå-på-vilje, størrelse på reseksjon).
- c. < 10ml/kg/min (eller <35 % av forventet) - operasjon frarådes.

Formler for beregning av postoperativ FEV1 og DLCO finnes i vedlegget avsnitt 18.2.1 side 274. Vær oppmerksom på at den faktiske lungefunksjonen ofte blir bedre enn beregnet i løpet av det første året etter operasjonen (Yokoba et al., 2018). Som en tommelfingerregel blir postoperativ lungefunksjon (minst) 85 % av den preoperative etter lobektomi (Matsumoto et al., 2018).



Figur 9 Algoritme for vurdering av operabilitet hos pasienter uten annen alvorlig komorbiditet. Figur hentet fra (Ha et al., 2016).

^d Risiko angitt som lav (<1 % sjanse for postoperativ mortalitet), moderat (risiko varier avhengig av anstrengelses toleranse, reseksjonens størrelse) eller høy (>10 % sjanse for postoperativ mortalitet)

6.4.2 Hjerterfunksjon og vurdering av operabilitet

Dersom pasienten har symptomer og tegn på hjertesykdom og/eller tidligere kjent hjertesykdom, bør han/hun utredes hjertemedisinsk for avklaring om hjertesykdommen har konsekvenser for planlagt lungekreftbehandling, for eksempel radikal strålebehandling eller kurativ kirurgi (Fleisher et al., 2007; Poldermans et al., 2010). Konklusjon og uttalelse fra kardiolog bør da inneholde en gradert risikoangivelse (lav – middels – høy) for hjertekomplikasjoner ledsaget av planlagt behandling. ESC (European Society of Cardiology) og ESA (European Society of Anaesthesiology) har i 2009 publisert en artikkel (stort dokument) som tar for seg pre-operativ vurdering av risiko for hjerte-komplikasjoner ved ikke-hjerte-kirurgi. Se også vedlegget: 18.2.2 Kardial funksjon og vurdering av operabilitet side 275.

6.5 Funksjonsstatus – Performance status (PS)

Pasientens funksjonsstatus skal beskrives i henhold til et standardisert klassifikasjonssystem. WHO (Performance status, PS) - og ECOG-klassifikasjonen er mye brukt, og inndelingen er tilnærmelesvis lik.

Grad	ECOG – Performance status
0	I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning
1	Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid
2	Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid
3	Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller sto mer enn 50 % av våken tid
4	Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol
5	Død

Tabell 2 ECOG-status

ANBEFALING

LUNGEFUNKSJON OG PREOPERATIV VURDERING

Kandidater for kurativ behandling anbefales vurdert i tverrfaglig møte (lungelege, onkolog, radiolog, nukleærmedisiner, patolog og torakskirurg).

Spirometri og DLCO bør utføres på alle pasienter som planlegges operert / kureret for lungekreft. Ved FEV1 og DLCO > 80 % av forventet og fravær av symptomer/tegn på redusert lungefunksjon, kan pasienten opereres med inntil pneumonektomi uten videre respirasjonfysiologisk utredning.

Dersom FEV1 og/eller DLCO < 80 % av forventet bør pasienten vurderes for cardiopulmonal belastningstest.

Dersom FEV1 og/eller DLCO er 40-80 % av forventet øker peri- og postoperativ risiko for lungekomplikasjoner, og en bør supplere utredningen med lavteknologisk belastningstest (Stair climbing test, 6MWT eller Shuttle Walk Test) samt kalkulere ppo FEV1 og ppo DLCO.

Dersom FEV1 og/eller DLCO < 40 % av forventet, bør en supplere utredningen med CPET, CardioPulmonary Exercise Test) som tredemølle eller sykkeltest.

Preoperativ kardiologisk vurdering bør følge standardisert utredning for non-kardial kirurgi.

6.6 Bilediagnostikk

6.6.1 Rtg toraks

Generelt:

Symptom og tegn på lungekreft kan være vanskelig å skille fra symptomer og tegn ved ikke-maligne sykdommer (som samtidig kan forekomme hos lungekreft-pasienter).

Hos pasienter med symptom fra primærtumor vil røntgen toraks ofte gi sterk mistanke om lungekreft.

For pasienter med enten uspesifikke allmennsymptom eller symptom suspekt på lokalisert metastatisk sykdom, vil røntgen toraks være nyttig for raskt å få holdepunkt for lungekreft som sannsynlig utgangspunkt.

De vanligste funn på røntgen toraks ved lungekreft er:

- Perifer fortetning eller rundskygge
- Forstørret hilus
- Breddeøkt mediastinum
- Atelektase
- Ensidig pleuravæske

Røntgen toraks (front og side) bør tas snarlig (i løpet av 1 virkedag) når en pasient har:

- Hemoptyse

eller

- En av de følgende uforklarlige eller vedvarende (over 3 uker) symptomer eller funn
 - Hoste
 - Bryst-/skuldersmerter
 - Dyspnoe
 - Vekttap
 - Toraksfunn
 - Heshet
 - Finger-clubbing

eller

- Symptom eller funn som gir mistanke om metastaser fra lungekreft (for eksempel i hjerne, skjelett, lever eller hud, cervical-/supraklavicular forstørrede lymfeknuter)

Pasienter bør henvises lungelege for snarlig (uten opphold) utredning uten å vente på svar på røntgen toraks ved:

- Persisterende hemoptyse hos røyker / eks-røyker over 40 år
- Tegn på obstruksjon av vena cava superior (hevelse i ansikt / nakke med konstant halsvenestuvning) (øyeblikkelig hjelp henvisning bør vurderes)
- Stridor (øyeblikkelig hjelp henvisning bør vurderes)

Hvis røntgen toraks (eller CT toraks) gir mistanke om lungekreft (inklusive ensidig pleuravæske og lungefortetninger som går langsomt tilbake), skal pasienten henvises til lungelege for snarlig (uten opphold) videre utredning.

Ved fortsatt klinisk mistanke om lungekreft til tross for normale eller uspesifikke funn ved røntgen toraks må pasienten uten opphold enten henvises lungelege for snarlig utredning eller det må tas CT toraks-øvre abdomen.

6.6.2 CT toraks og abdomen

CT toraks og øvre abdomen skal tas av alle pasienter med mistenkt lungekreft som er aktuelle for behandling.

Undersøkelsen skal tas før bronkoskopi eller annen prøvetaking for cytologisk/histologisk diagnostikk. Ved begrunnet mistanke om lungekreft bør ventetiden på CT ikke være mer enn noen få dager. Hos disse pasientene vil nytten av røntgen toraks primært være å kunne planlegge CT best mulig, for eksempel ved å påvise pleuravæske som med fordel kan tappes før CT.

6.6.2.1 Veiledende krav til teknisk utførelse av CT toraks og øvre abdomen

Intravenøs kontrast 350 mg I/ml (kan måtte justeres og ev. utelates pga. nyresvikt), enten tilpasset pasientens vekt (ca 1,8-2 ml pr kg) og kroppstype, eller

Små pasienter (<60 kg)	100 ml
Gjennomsnittspasient (60-85 kg)	150 ml
Store pasienter (>85 kg)	200 ml

Tabell 3 Kontrastdosering ved CT toraks og øvre abdomen

- Injeksjonshastighet 4.5 ml/sek
- Forsinkelse
 - toraks: Injeksjonstid pluss 5 sekunder (gir kombinert arteriell/venøs fase)
 - øvre abdomen (lever og binyrer): Injeksjonstid pluss 40 sekunder (gir porto-venøs fase)
- Supraklavicularregionen bør framstilles og undersøkelsen må da starte i nivå med cartilago cricoidea
- Undersøkelsen rekonstrueres med (Naidich et al., 2013)
 - Sammenhengende snitt, maks 3 mm, helst overlappende
 - I tre plan med middels støyreducerende algoritme
 - Lungene rekonstrueres i tillegg med
 - Maks 3 mm aksiale sammenhengende snitt og kantforsterkende algoritme
 - mm aksiale MIP hvis CAD (computed-aided diagnosis) ikke brukes systematisk
 - Minimum 1,5 mm aksiale sammenhengende snitt med middels støyreducerende algoritme

6.6.2.2 Beskrivelse av CT toraks og øvre abdomen

Malene er veiledende og må individuelt tilpasses. Formuleringer som ikke passer inn må fjernes.

6.6.2.2.1 Primærutredning med CT toraks og øvre abdomen ved spørsmål om lungekreft

Aktuelle lymfeknuter i mediastinum og lungehili målsettes med kortaksediameter på aksiale bilder og beskrives med angivelse av lymfeknutestasjon og hvis det er ønskelig også i forhold til anatomiske strukturer slik at beskrivelsen kan forstås av de som ikke har tilstrekkelig kunnskap om lymfeknutestasjoner.

Hvis det hos pasienter som ikke er aktuelle for PET-CT, ikke er åpenbart at materiale til cytologisk / histologisk kan fås ved bronkoskopi, bør en peke på hvilke lesjoner som er best egnet for percutan biopsi.

CT-beskrivelsen bør inneholde en radiologisk tentativ TNM. CT bør beskrives i løpet av to virkedager.

6.6.2.2.2 Forslag til CT beskrivelse ved primærdiagnostikk

(Modifisert etter Felles faglige retningslinjer for toraks-radiologi i Helseregion Vest) og RSNA Informatics Reporting; <http://radreport.org/txt/0000016>.

Formuleringer som ikke passer inn må fjernes.

- Volum-CT med intravenøs (og peroral) kontrast. Til sammenligning (røntgen / CT tatt dd.mm.åååå).
- Sentrale luftveier er upåfallende. Forsnevret / okkludert (...) bronkus.
- I (høyre / venstre) lunges (over- / midt- / underlapp) malignitetssuspekt (solid / delvis solid / mattglass / cystisk / nekrotisk) lesjon som (i aksial- / koronal- / sagittalplanet) måler (største diameter mm x største kortaksediameter i samme plan mm). (Største solide komponent er n mm.) Den er (spikulert / lobulert / jevnt) avgrenset. Den ligger an mot (...). Det er (ingen / mistanke om / sikker) innvekst i (angi naboorganer).
- Det er i (over- / midt- / underlapp) (ingen / partiell / total) atelektase distalt for tumor.
- Det er (i ipsi- eller kontralaterale over / midt / underlapp) (ingen / en / flere) malignitetssuspekt(e) lesjon(er), største måler i aksialplanet n mm.
- I stasjon n (og ev. peribronkialt / i hilus / i mediastinum) (ipsilateralt / kontralateralt) patologisk forstørrede lymfeknuter som er n mm. (). I stasjon n (og ev. peribronkialt / i hilus / i mediastinum) (ipsilateralt / kontralateralt) grensestore / påfallende utseende, men ikke patologisk forstørrede lymfeknuter som måler n mm.
- Det er (ingen / lite / mye) (høyre- / venstresidig) pleuravæske og (ingen / lite / mye) perikardvæske.
- Det er (en / flere) metastasesuspekt(e) lesjon(er) i (lever, binyre, skjelett, annet).
- Bifunn: (bifunn).
- R: I (høyre / venstre) lunges (over- / midt- / underlapp) (mm) (solid / delvis solid / mattglassnodulus (med utseende suspekt på primær lungekreft) (uten / med) forstørrede lymfeknuter og (ingen / mistanke om) metastaser i (angi organ). Tentativ staging TnNnMn.

6.6.2.2.3 Forslag til innhold i CT beskrivelse ved vurdering av behandlingseffekt ved stråling og/eller kjemoterapi

CT beskrives slik at den kan brukes til vurdering i henhold til RECIST-kriterier (Eisenhauer et al., 2009). Dvs. at det på bildene settes og i beskrivelsen angis mål på mållesjoner der en i utgangspunktet velger de som er best egnet. Maksimalt fem lesjoner og maksimalt to lesjoner per organ. På lymfeknuter største kortaksediameter i aksialplanet. På øvrige lesjoner kun største diameter, som hovedregel i aksialplanet. Mål på flere lesjoner kun når det har betydning, for eksempel når det har tilkommet nye lesjoner. Vekst / økning av ikke målbare lesjoner må også beskrives.

Beskrivelsen bør ha en konklusjon, men unngå begrepene progresjon/stabil sykdom/partiell respons/komplett respons fordi det kan gi feilaktig inntrykk av en formell RECIST-vurdering som bør overlates til kliniker.

CT bør være beskrevet innen maksimalt en uke slik at pasienter under aktiv behandling kan ta CT to uker etter foregående kur og ha svar tilgjengelig ved vurdering av neste kur, når disse gis med tre ukers intervall.

Moderne behandlingsregimer som småmolekylære målrettede behandlinger og immunterapi kan gi interstitielle lungeforandringer som det er viktig å være oppmerksom på siden de kan gi diagnostiske utfordringer (Pozzessere et al., 2021).

6.6.2.3 Stadieninndeling ved CT

6.6.2.3.1 T-status

Ut fra størrelse, tetthet, avgrensning, form, lokalisasjon og veksthastighet vurderes sannsynlighet for malignitet i en solitær pulmonal nodulus enten kvalitativt eller kvantitativt (se 0 Tabell 40 Sannsynlighet for postoperativ mortalitet med betablokker

Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet side 276).

CT er viktigste metode til å bestemme utbredelse av primærtumor

Kan skille T1 og T2 (pleura-affeksjon kan ikke alltid avgjøres)

Skillet mellom stadium I og II går mellom tumordiameter 40 og 41 mm (T2a (31-40 mm) og T2b (41-50 mm)). Derfor viktig med nøyaktig størrelsesbeskrivelse i dette området.

Vurderingen av innvekst i toraksvegg (T3) kan være usikker.

Kan skille sikkert mellom T3 og T4 bare når det er direkte tumorinnvekst i store mediastinale kar, øsofagus eller virvelcorpus.

6.6.2.3.2 N-status

Patologisk forstørrede lymfeknuter har kortaksediameter >10 mm (i aksialplanet)

Hos pasienter med separate forstørrede mediastinale lymfeknuter og uten tegn til metastatisk sykdom, er videre utredning av mediastinum påkrevet (Alberts & Physicians, 2007)

Hos pasienter med utbredt mediastinal tumor (og ingen fjernmetastaser), er radiologisk (CT) vurdering av mediastinalt stadium vanligvis tilstrekkelig uten invasiv verifisering (Alberts & Physicians, 2007).

6.6.2.3.3 M-status

Ved metastasesuspekterte lesjoner bør en pasient ikke utelukkes fra potensielt kurativ behandling uten cytologisk / histologisk verifisering eller overbevisende klinisk eller radiologisk bevis for metastase (Alberts & Physicians, 2007)

6.6.2.4 Tvil om TNM

Ved tvil om korrekt T, N eller M-status: Bruk laveste (minst avanserte) kategori.

Ved tvil om stadie-inndeling: Velg laveste stadium.

ANBEFALING

RADIOLOGISK UTREDNING AV LUNGEKREFT

Røntgen toraks tas på liberal indikasjon og innen en virkedag ved symptomer eller funn som kan skyldes lungekreft.

CT toraks og øvre abdomen med intravenøs kontrast tas uten opphold ved klinisk mistanke om lungekreft, selv om røntgen toraks er normalt.

Radiologisk mistanke om lokalavansert sykdom eller fjernmetastase, må som hovedregel bekreftes cytologisk/histologisk før behandling med kurativt siktemål utelukkes.

6.6.3 PET-CT

Positron emisjonstomografi (PET) med [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) kombinert med CT er en relevant ikke-invasiv teknikk for vurdering av lymfeknuter og ekstratorakal sykdom ved lungekreft (Ambrosini et al., 2012; De Wever, Stroobants, Coolen, & Verschakelen, 2009).

Grad av FDG-opptak, målt i "SUV" (standardized uptake value) gjenspeiler cellenes metabolske aktivitet. De fleste kreftsvulster har høyt opptak av glukose og dermed også av FDG fordi FDG transporteres over cellemembranen ved samme mekanisme som glukose.

Høye SUV-verdier kan også ses ved ikke-maligne tilstander, for eksempel infeksjon/inflammasjon og er normalt i vev med fysiologisk høyt glukoseforbruk (hjerne, hjerte, gastrointestinaltraktus og muskulatur under/etter aktivitet). FDG utskilles via nyre/urinveier.

En lav SUV-verdi utelukker ikke malignitet. Små svulster (<8 mm) kan gi falskt negative PET-svar. Det er fordi PET-skannerens begrensede romlige oppløselighet gir en underestimert opptak i små lesjoner. Dette er enda mer aktuelt i basis av lungene hvor respirasjonsbevegelsene er størst og bevegelsen under PET-avbildingen ytterligere smører ut opptaket. Her vil en respirasjonsstyrt ekstraserie kunne redusere underestimeringen av FDG-opptaket (Guerra et al., 2012). I en studie var sensitiviteten for malignitet i 5-10 mm store lesjoner kun 69 %, mens sensitiviteten for noduli større enn 10 mm var 95 % (Bastarrica et al., 2005). Tolkning av FDG-PET må derfor alltid gjøres sammen med CT, dette øker metodens treffsikkerhet.

PET kan også være negativ ved adenokarsinom in situ (tidligere BAC), mucinøse adenokarsinomer og karsinoider pga lav metabolsk aktivitet, selv om man oftest ser noe aktivitet i tumor. Neuroendokrine tumorer kan ha varierende FDG-opptak. De fleste neuroendokrine tumores uttrykker somatostatinreseptorer og bør derfor undersøkes med forbindelser som har høy affinitet for somatostatinreseptorer. ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET (alternativt oktreotid-scintigrafi dersom DOTATOC ikke er

tilgjengelig) bør anvendes i utredning av pasienter med lokalavansert eller metastatisk neuroendokrin tumor i lunge (Ambrosini et al., 2012) (se også kapittel 11 side 172).

PET-tilgjengeligheten i Norge er fortsatt begrenset. Ventetid for PET-CT-undersøkelse bør ikke forsinke kurativ behandling med mer enn 2 uker. Pasienter med mistanke om lungekreft skal prioriteres høyt ved de nukleærmedisinske avdelinger som tilbyr PET-CT.

6.6.3.1 Stadieinndeling ved PET-CT

6.6.3.1.1 T-stadium

CT alene gir utmerket framstilling av primærtumor og dermed ofte riktig T-stadium. PET-CT kan bedre dette ytterligere blant annet ved nyttig informasjon ved multiple lungelesjoner. Dessuten kan PET-CT skille bedre mellom tumor og atelektase (Ambrosini et al., 2012; Bunyaviroch & Coleman, 2006).

6.6.3.1.2 N-stadium

PET-CT bedrer nøyaktighet i diagnostikk av mediastinale lymfeknuter sammenlignet med CT. Metaanalyser har vist sensitivitet mellom 79 og 85 % og spesifisitet mellom 89 og 92 % for diagnostikk av lymfeknutespredning (Silvestri et al., 2007). Underestimering av opptaket i små lesjoner og lite tumorvolum (mikrometastaser) kan gi falskt negativt funn i små lymfeknuter i mediastinum, og inflammasjon kan være årsak til falskt positiv resultat (Takamochi et al., 2005). Det er i en metaanalyse (de Langen et al., 2006) vist at PET-CT negative N2-lymfeknuter på 10-15 mm har en posttest sannsynlighet på 5 % for å være maligne, mens sannsynligheten øker til 21 % ved N2-lymfeknuter ≥ 16 mm. En høy negativ prediktiv verdi gjør at man med få forbehold opererer pasienter med negativ PET-CT uten invasiv prøvetaking av lymfeknuter (Perigaud et al., 2009). Imidlertid anbefales lavere terskel for invasiv utredning av suspekke lymfeknuter hos pasienter som er aktuelle for stereotaktisk stråleterapi, til tross for negativ PET, siden man i disse situasjoner ikke vil få postoperativ histopatologisk lymfeknuteanalyse.

6.6.3.1.3 M-stadium

PET-CT har vist seg å være den beste ikke-invasive avbildningsteknikk for påvisning av klinisk okkulte fjernmetastaser (De Wever et al., 2009). MR bør foretrekkes ved mistanke om hjernemetastaser fordi FDG-opptaket i hjernen er fysiologisk høyt og metastaser derfor er vanskelige å detektere på PET .

PET-positivitet kan også skyldes annen malignitet eller benigne lesjoner.

Enhver PET-positiv lesjon som kan få terapeutisk konsekvens skal hvis mulig avklares ved hjelp av cytologi, biopsi eller annen bildediagnostikk

PET-CT er nyttig ved planlegging av kurativ strålebehandling, for også å omfatte affiserte lymfeknuter i mediastinum samt for å kunne identifisere grensen mellom tumorvev og atelektase (MacManus et al., 2009).

PET-CT er overlegent CT for vurdering av grad av sykdom også ved SCLC (Oh et al., 2012) og for at bestråling kan fokuseres kun på PET-positive områder (Shirvani, Komaki, Heymach, Fossella, & Chang,

2012; van Loon et al., 2010). En mer nøyaktig lokalisering av affiserte lesjoner kan redusere bestrålt volum, og redusere strålerelaterte bivirkninger.

ANBEFALING

PET-CT

Alle pasienter med lungekreft (både NSCLC og SCLC) som etter initial utredning vurderes å være kandidater for kurativ behandling, bør undersøkes med PET-CT.

Positive PET-CT-funn må avklares cyto-/histologisk ved annen radiologisk eller invasiv diagnostikk hos pasienter der resultatet er avgjørende for videre behandling.

PET-CT har ikke dokumentert verdi i oppfølgingen etter kurativ behandling eller i monitorering av behandlingseffekt.

6.6.4 Ultralyd

Kan hvis det er av betydning avklare usikkerhet om innvekst i toraksveggen ved CT, med MR som et alternativ.

Ultralydveiledning øker suksess-raten og reduserer komplikasjoner inklusive pneumotoraks ved pleurapunksjon/-tapping.

Ultralyd gir veiledning ved transtorakal biopsi av tumor som ligger an mot pleura med tilsvarende utbytte og risiko for komplikasjoner som CT-veiledet biopsi (Adams, Gray, Davies, & Gleeson, 2001).

Ved kontraindikasjon mot intravenøs røntgenkontrast og/eller MR (for eksempel nyresvikt) er ultralyd med kontrast et alternativ for vurdering av leveren, spesielt hos pasienter der PET-CT ellers ikke er indisert.

6.6.5 MR

MR kan gi tilleggsinformasjon utover CT og anbefales ved:

- MR toraks bør utføres ved usikkerhet om innvekst i mediastinum ved CT hos potensielt kurabel pasient
- MR toraks bør utføres ved mistanke om sulcus superior tumor, affeksjon av plexus brachialis eller virvelcorpus ved CT (Alberts & Physicians, 2007)
- MR caput utføres når det er indisert å utelukke cerebrale metastaser, og anbefales ved stadium III NSCLC og alle SCLC med kurativt potensiale og hos pasienter i stadium IV som er aktuelle for EGFR- eller ALK-rettet behandling og med lav terskel for øvrig ved suspekterte CNS-symptomer (Schoenmaekers, Dingemans, & Hendriks, 2018).
 - CT med intravenøs kontrast er pga langt lavere sensitivitet et alternativ kun ved kontraindikasjoner mot MR, som pacemaker eller klaustrofobi (Goeckenjan et al., 2011)
- MR total-columna og bekken bør utføres ved mistanke om skjelettmetastaser med medulla-affeksjon
- MR binyre: ved utredning av binyrelesjoner som etter primær staging eller tomserie CT uten kontrast ikke kan karakteriseres som adenomer anbefales dedikert CT binyre flerfaset kontrastserie (P. T. Johnson, Horton, & Fishman, 2009). Metastaser har nedsatt utvasking av kontrast sammenlignet med adenomer. MR binyre er ytterligere sensitiv for fett sammenlignet

med CT og bør anvendes hvis man ikke får sikker diagnose med CT eller hvis pasienten ikke tåler kontrast.

ANBEFALING

MR

MR toraks har verdi ved mistanke om affeksjon av sulcus superior, plexus brachialis, columna eller innvekst i mediastinum.

MR caput bør tas hos NSCLC i stadium III og SCLC som vurderes for kurativ behandling, hos pasienter aktuelle for ALK-/EGFR-rettet behandling og ellers ved mistanke om hjernemetaser.

CT caput med intravenøs kontrast kan være et alternativ ved kontraindikasjoner mot MR

MR total-columna og bekken tas ved mistanke om malign medullakompresjon.

MR binyrer kan være aktuelt om CT er inkonklusiv.

6.6.6 Responseevaluering med RECIST

I 1981 publiserte WHO de først tumorrespons-kriteriene. Nye kriterier kjent som RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), ble publisert i 2000 og revidert i 2009 (RECIST 1.1) (Eisenhauer et al., 2009). Det er nå også publisert irRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) som kan gi bedre vurdering av effekten av immunterapi, men som har vært i mindre bruk ved lungekreft enn ved f.eks. malignt melanom (Nishino et al., 2013).

Disse kriteriene brukes av akademiske institusjoner, grupper og industrien for studier der primære endepunkt er objektiv respons eller progresjon. Men de gir også nyttig veiledning for beskrivelse av bildediagnostiske undersøkelser i vanlig praksis, og spesielt CT og MR ved oppfølging av lungekreftpasienter.

Ved vurdering ut fra RECIST 1.1 defineres målbare og ikke-målbare lesjoner. Blant de målbare velges deretter mållesjoner, totalt maksimalt 5 lesjoner, maksimalt 2 per organ. Tumorlesjoner: Må kunne måles i minst en dimensjon, være minst 10 mm ved CT (maks snittykkelse 5 mm) og største diameter i måleplanet angis. Lymfeknuder må være ≥ 15 mm i kortakse for å oppfattes som patologisk forstørret og målbare når de vurderes med CT (maks snittykkelse 5 mm). Ved baseline og senere måles kun kortakse. Ikke målbare lesjoner utgjør alle andre lesjoner, inklusive små lesjoner (største diameter < 10 mm eller patologiske lymfeknuder ≤ 15 mm så vel som reelle ikke-målbare lesjoner som blant annet leptomeningeal sykdom, ascites, pleura- og perikardvæske og lymfangitis carcinomatosa i lunge).

RECIST 1.1 kriterier for responsvurdering av mållesjoner	
Komplett respons (CR)	Alle mål-lesjoner er forsvunnet, samt reduksjon av patologiske lymfeknuters kort-akse til < 10 mm
Partiell respons (PR)	≥ 30 % reduksjon av summen av lengste diameter av mål-lesjoner
Stabil sykdom (SD)	Verken partiell respons eller progredierende sykdom

Progredierende sykdom (PD)	≥20 % økning (≥5 mm absolutt økning) i summen av lengste diameter, sammenlignet med minste sum av lengste målsatte diameterer siden start av behandling
----------------------------	---

Tabell 4 RECIST 1.1. for målbare lesjoner adaptert fra referanse (Eisenhauer et al., 2009)

RECIST 1.1 kriterier for responsvurdering av non-mållesjoner	
Komplett respons (CR)	Alle mål-lesjoner er forsvunnet, samt reduksjon av patologiske lymfeknuters kort-akse til <10 mm
Non-komplett respons eller non-progredierende sykdom	Tilstedeværelse av en eller flere non-mållesjoner og/eller tumormarkør-nivå fortsatt over normal-nivå
Progredierende sykdom (PD)	Tilkomst av en eller flere nye lesjoner, og/eller økning i størrelse av en eller flere non-mållesjoner som gir en økning av total sykdomsbyrde

Tabell 5 RECIST 1.1. for ikke-målbare lesjoner adaptert fra referanse (Eisenhauer et al., 2009)

Utfra en vurdering av mållesjoner og eventuelle ikke-målbare lesjoner kan behandlingsresponsen kategoriseres som komplett respons, partiell respons, stabil sykdom eller progressiv sykdom. Som det framgår av Tabell 4 kategoriseres det som stabil sykdom til tross for relativt store endringer:

Progresjon er definert som ≥20 % økning (minimum 5 mm) av summen av diameter av «mållesjoner». Partiell respons defineres som ≥30 % reduksjon i summen av lengste diameter av mållesjoner. FDG-PET scanning inngår i revurderte RECIST 1.1 der tilkomne lesjoner som er PET positive blir betraktet som progresjon (Chalian et al., 2011).

6.7 Solitær pulmonal nodulus (SPN)

6.7.1 Definisjon

Rund eller oval lesjon ≤ 30 mm omgitt av lunge (Hansell et al., 2008; MacMahon et al., 2017).

6.7.2 Deteksjon av pulmonale noduli

Rtg toraks har lav sensitivitet for påvisning av signifikante lesjoner og høy andel falske positive.

Størrelse	Påvisning på rtg toraks
<6 mm	sees sjelden
6-10 mm	50 % detekteres
Opptil 35 mm	kan oversees

Tabell 6 Røntgen toraks og påvisning av noduli

MDCT (multi-detektor computer tomografi) har høyere spatial- og kontrast-oppløselighet, og derfor høyere sensitivitet og spesifisitet. Deteksjon av noduli på 1-2 mm er vanligvis mulig ved MDCT.

Årsaker til manglende deteksjon av noduli ved MDCT:

- Liten størrelse
- Lav tetthet (mattglass-noduli)
- Lokalisasjon
 - Sentralt perivaskulært
 - Endobronkialt
- Nærliggende parenkym sykdom

MIP (maximum intensity projection) og CAD (computed-assisted image analysis) kan øke deteksjonen av solide lungenoduli, og en studie fra 2009 viser at de er likeverdige (E. A. Park et al., 2009). Det skjer imidlertid stadig utvikling av CAD, også når det gjelder subsolide noduli.

6.7.3 Karakteristika ved lungelesjoner

6.7.3.1 Størrelse

Størrelse er en viktig faktor for å vurdere risiko for malignitet i en nodulus (Gould et al., 2013; Hansell et al., 2008; Truong et al., 2014):

Størrelse	Sannsynlighet for malignitet
<5 mm	0,1-1 % er maligne
5-10 mm	6-28 % er maligne
>20 mm	64-82 % er maligne

Tabell 7 Sannsynlighet for malignitet avh av lungelesjonens størrelse

90-95 % av tidlig lungekreft presenterer seg som en nodulus (5-10 % som endobronkial tumor).

6.7.3.2 Tetthet

Pulmonale noduli kan på CT karakteriseres som enten solide eller subsolide (Godoy & Naidich, 2012).

Solid nodulus består av bløtvev som helt utvisker lungeparenkymet

Subsolid nodulus inkluderer (Truong et al., 2014).

- Rene mattglass-noduli
 - Fokale nodulære områder med økt lungetetthet som normale parenkymstrukturer som blodkar kan sees gjennom
- Delvis solide mattglass-noduli
 - Har både mattglass- og solide komponenter

Det er sterk sammenheng mellom histologi og utseende av subsolide lungenoduli ved CT (Travis et al., 2016).

- Studier har vist at multifokale subsolide noduli mer sannsynlig representerer synkrone primære cancere enn intrapulmonal spredning (J. H. Chung et al., 2009).
- Ved kjent ekstrapulmonal malignitet er subsolide noduli mer sannsynlig primær lungekreft enn metastaser (C. M. Park et al., 2008).

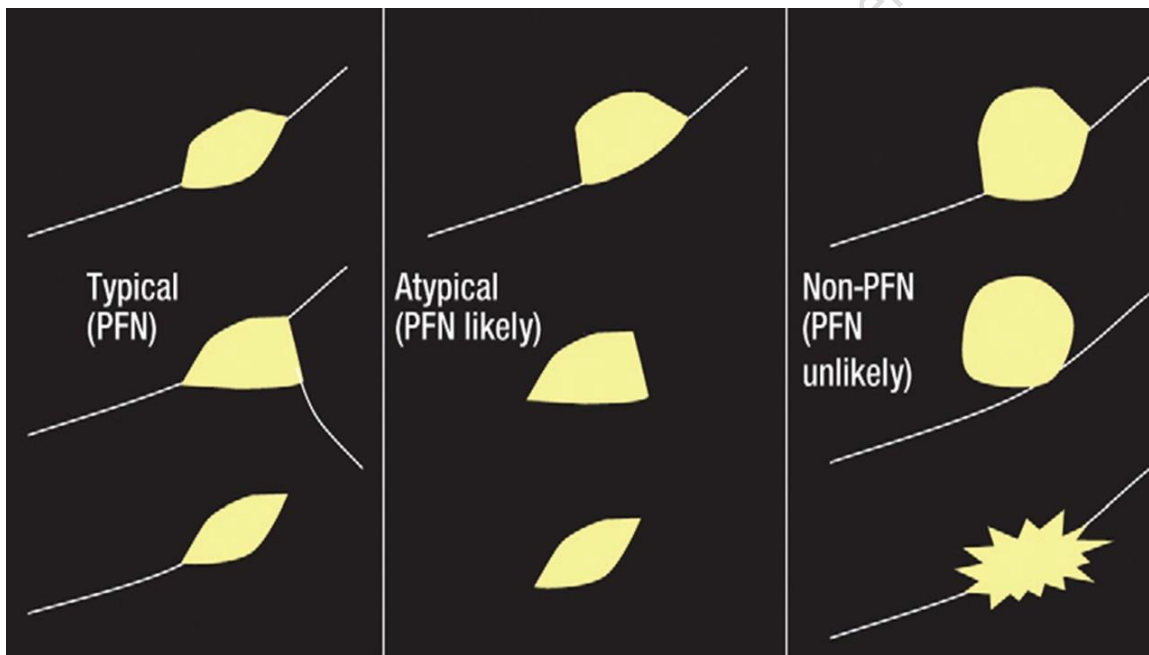
6.7.3.3 Avgrensning, form og lokalisasjon

En solid spikulert eller lobulert avgrenset nodulus er mest sannsynlig malign.

Benigne noduli har oftest jevn avgrensning, men 21 % av noduli med jevn avgrensning er maligne

Lungekreft forekommer oftere i overlappene med en predileksjon for høyre lunge. Adenokarsinom og metastaser er ofte lokalisert perifert, mens plateepitelkarsinom oftere er lokalisert hilusnært.

Perifissurale noduli (PFN) er et begrep som beskriver små solide noduli som er et vanlig CT funn nær lappespalter og som en tror representerer intrapulmonale lymfeknuter. De er typisk trekantede eller ovale i aksialplanet, flate eller linseformede i sagittal eller koronal rekonstruksjon og har en fin lineær septal forbindelse til pleura (se Figur 10).



Figur 10 Perifissurale lesjoner (de Hoop, van Ginneken, Gietema, & Prokop, 2012)

6.7.3.4 Veksthastighet

Veksthastighet er i tillegg til størrelse et viktig kriterium i vurderingen av noduli. Volumet av en sfærisk lesjon har doblet seg når diameteren har økt med 25 %, for eksempel ved økning av diameter fra 4 mm til 5 mm. Ved å bestemme volumdoblingstiden (VDT) kan man vurdere malignitetssannsynlighet av lungenoduli (Truong et al., 2014).

- Solide pulmonale noduli som representerer lungekreft har typisk en VDT mellom 20 og 400 dager.
- VDT under 20 dager representerer oftest inflammatoriske tilstander.

- VDT over 400 dager sannsynliggjør benign sykdom.

Flere steder på internett er det mulig å beregne VDT utfra nodulus-størrelse og dato for undersøkelse, f.eks. <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/bts-guidelines-for-the-investigation-and-management-of-pulmonary-nodules/bts-pulmonary-nodule-risk-prediction-calculator/> og <http://www.radiology.no/vdt/>.

Bronkiale karsinoider kan ha doblingstid på over 400 dager.

Adenokarsinom in situ kan ha doblingstid i størrelsesorden 800 dager (Naidich et al., 2013; Truong et al., 2014).

Tidligere bildediagnostikk (røntgen, CT og evt andre modaliteter) må innhentes for sammenligning ettersom de kan vise stabilitet eller intervall-vekst av den aktuelle lesjonen.

Vekst kan også vurderes med CAD (computer assisted image analysis) med volumetri, og det foregår mye forskning på dette feltet (Ashraf et al., 2011).

6.7.4 Klassifikasjon av noduli

Ut fra størrelse, vekst-hastighet og andre karakteristika kan lungenoduli grupperes i (Truong et al., 2014):

Klassifikasjon	Tiltak
Maligne	Utredes som primær lungekreft
Benigne	Ingen kontroll er nødvendig
Ikke kategoriserbare	Kontrolleres, utredes eller fjernes

Tabell 8 Klassifikasjon av lungenoduli

En lineær eller plateformet fortetning som ikke har en tilnærmet sfærisk komponent er ikke en nodulus, og den representerer med stor sannsynlighet ikke et neoplasme (MacMahon et al., 2017).

6.7.4.1 Malign nodulus

Kriterier som definerer en solid nodulus som sterkt malignitetsuspekt (ett enkelt kriterium er tilstrekkelig) (Naidich et al., 2013; Truong et al., 2014):

- Solid nodulus med spikulert avgrensning
- Solid nodulus med diameter ≥ 20 mm
- Solid nodulus med eksentrisk eller spredte forkalkninger
- Solid nodulus med luftbronkogram eller pseudokavitering
- Persisterende (> 3 måneder) delvis solid mattglass-nodulus med solid komponent ≥ 5 mm

6.7.4.2 Benign nodulus

Kriterier som definerer en benign nodulus

- Diffuse, tette forkalkninger
- Diagnostiske kriterier for pulmonal arteriovenøs malformasjon
- Diagnostiske kriterier for rundatelektase
 - subpleural lokalisasjon
 - pleurafortykkelse i kontakt med oppfylningen
 - rund, oval eller kileformet
 - jevne konturer bortsett fra der bronkier og kar går inn i lesjonen
 - bronkovaskulære strukturer som konvergerer mot den pleurale siden som en komethale
 - luftbronkogram
 - volumtap av den aktuelle lappen
- Diagnostiske kriterier for et hamartom (rund form, glatt og jevn kontur, innhold av fett, og/eller popcorn-forkalkninger)
- Benigne forkalkninger (sentral, target, laminert, konsentrisk)
- Solitær ren mattglasslesjon ≤ 6 mm

6.7.4.3 Diagnostiske kriterier for perifissural nodulus (PFN) / intrapulmonal lymfeknute

Se avsnitt 6.7.3.3 side 72.

6.7.4.4 Ikke kategoriserbar nodulus

Fleischner society har i 2017 publisert en oppdatert versjon av anbefaling for utredning av ikke kategoriserbare noduli, dvs noduli som ikke faller inn under kategorien malign eller benign (MacMahon et al., 2017). Denne erstatter tidligere Fleischner anbefalinger fra 2005. Anbefalingen gjelder for:

- Tilfeldig påviste noduli hos pasienter over 35 år
- Uten tidligere påvist malignitet
- Uten immunsuppresjon.

6.7.5 Anbefalinger for oppfølging av subsolide noduli

Oppfølging og utredning av noduli styres av pasientens risikoprofil og om det er solitære eller multiple noduli. Fra tidligere Fleischner-anbefalinger er nedre grense for når en nodulus skal følges økt fra 4 mm til 6 mm (gjennomsnittsmål). Dette vil redusere antall kontroll-CT. I de fleste tilfeller er to kontroll-CT nok til å avgjøre om det er vekst eller ikke. Samtidig legger anbefalingene opp til lengre tidsintervall mellom kontrollene. I stedet for fastlagt tid for neste kontroll som tidligere, anbefales et tidsintervall for oppfølging slik at kliniker i samråd med radiolog kan velge om man vil kontrollere nodulus om 6 eller 12 måneder. Dette gir mulighet for mer individuelt tilpasset oppfølging samtidig som det fortsatt er en overordnet ramme.

Det er separate anbefalinger for subsolide noduli (= rene mattglassnoduli og delvis solide noduli). Disse skiller også mellom solitære og multiple noduli, men ikke mellom lav- og høyrisikogrupper. Dette pga økt insidens av adenokarsinom hos yngre og aldri-røykere, og det understrekes også at de må tolkes i lys av den individuelle pasientens klinikk.

Når eneste indikasjon for undersøkelsen er kontroll av en lungelesjon bør det tas lavdose CT med sammenhengende 1 mm snitt uten intravenøs kontrast (Truong et al., 2014).

British Thoracic Society (BTS) publiserte i 2015 anbefalinger for oppfølging av noduli (Callister et al., 2015). Her er nedre grense for oppfølging satt til 5 mm (største diameter) mens Fleischner sine

anbefalinger setter grensen på 6 mm (gjennomsnittlig diameter). BTS anbefalingene bruker flytskjema, to risikokalkulatorer og kalkulator for beregning av volumdoblingstid og åpner for bruk av volumberegning i stedet for diameter. BTS kan brukes som et supplement til anbefalingene fra Fleischner society, spesielt når det er tvil om nodulus skal utredes med intervensjon.

Fleischner Society 2017 Guidelines for Management of Incidentally Detected Pulmonary Nodules in Adults

A: Solid Nodules*

Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Single				
Low risk [†]	No routine follow-up	CT at 6–12 months, then consider CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Nodules <6 mm do not require routine follow-up in low-risk patients (recommendation 1A).
High risk [†]	Optional CT at 12 months	CT at 6–12 months, then CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
Multiple				
Low risk [†]	No routine follow-up	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
High risk [†]	Optional CT at 12 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).

B: Subsolid Nodules*

Nodule Type	Size		Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (>100 mm ³)	
Single			
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years	In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.	In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A-4C)
Multiple	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).	Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 5A).

Note.—These recommendations do not apply to lung cancer screening, patients with immunosuppression, or patients with known primary cancer.
 * Dimensions are average of long and short axes, rounded to the nearest millimeter.
 † Consider all relevant risk factors (see Risk Factors).

Tabell 9 Tabell for oppfølging av solide og subsolide noduli (MacMahon et al., 2017)

Fleischner society har også publisert anbefalinger for teknisk utførelse av diagnostikk og oppfølging av solitære pulmonale noduli (Bankier et al., 2017).

ANBEFALING

SOLITÆRE PULMONALE NODULI

Ved påvisning av solitære pulmonale noduli (SPN) må gamle CT, røntgen toraks og andre

aktuelle undersøkelser innhentes for sammenligning ettersom de kan vise stabilitet eller vekst. Ut fra størrelse, veksthastighet og andre karakteristika ved tynnslutt-CT grupperes lungenoduli i

- maligne: Utreddes som primær lungekreft.
- benigne: Ingen kontroll nødvendig.

Ved ikke kategoriserbare solide noduli <8 mm anbefales oppfølging i henhold til Tabell 9. Ved ikke kategoriserbare solide noduli > 8 mm anbefales tverrfaglig vurdering der en ut fra pasientens individuelle risiko tar standpunkt til om nodulus anbefales kontrollert, utreddet eller fjernet.

6.8 Laborrietester

Orienterende blodprøver er Hb, Lkc, trombocytter, CRP, elektrolytter, kalsium (ev. korrigert ionisert kalsium), alkalisk fosfatase (ALP), albumin, ALAT, total bilirubin, kreatinin.

6.8.1 Tumormarkører

Tumormarkører er biokjemiske parametre som måles i serum eller plasma hos pasienter med mistenkt eller kjent lungekreft. De er tumorassosierte men ikke tumor- eller organspesifikke. Tumormarkørene kan stige ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon samt ved en del benigne lungesykdommer.

Tumormarkørene (CEA, NSE, ProGRP, SCC-antigen og CYFRA) har lav sensitivitet og skiller for dårlig mellom histologiske undertyper til å kunne anbefales brukt i primær utredning av lungekreft (J. Schneider, 2006; Stovold et al., 2012). Forhøyet NSE og proGRP er oftest assosiert med SCLC, og kan være til hjelp i utredning av pasienter med cancer origo incerta eller der biopsi ikke er tilgjengelig.

ANBEFALING

LABORATORIEPRØVER

Det bør ved utredning av lungekreft tas et utvalg laborietprøver for vurdering av metastaserende sykdom og/eller paraneoplastiske syndromer.

Tumormarkører anbefales ikke som ledd av utredning, men kan være nyttige i oppfølging og kontroll av pasienter med lungekreft.

Hos pasienter med cancer origo incerta, eller der biopsi ikke er tilgjengelig, kan tumormarkører være til hjelp også i utredning.

6.9 Prøvetaking til morfologisk diagnostikk

6.9.1 Sputumcytologi

Undersøkelsen har lav sensitivitet for påvisning av maligne celler fra perifert beliggende lungetumorer, men ved sentral lokalisasjon i bronkialtreet kan metoden benyttes, særlig i utredning av pasienter som ikke ønsker eller er ute av stand til å gjennomføre bronkoskopi (D'Urso et al., 2013). Metoden anbefales ikke rutinemessig ved lungekreftutredning.

6.9.2 Bronkoskopi med biopsi/cytologi og endobronkial ultralyd (EBUS)

Utredning av pasienter med mistenkt lungekreft skal planlegges ut fra hvilke undersøkelser som gir høyest sannsynlighet for representativt materiale og samtidig avklare stadium. CT toraks med kontrast skal utføres før bronkoskopi, og bildene må være tilgjengelige ved undersøkelsen.

Røntgengjennomlysning og ultralydbronkoskop (EBUS) er sentrale hjelpemidler ved selve prosedyren, og indikasjon for bruk av disse må erkjennes før undersøkelsen igangsettes. Om nødvendig henvises pasienten til sykehus med slikt utstyr tilgjengelig, slik at man unngår repeterte prosedyrer.

Bronkoskopi utføres vanligvis i lokalanestesi med lett sedasjon. Prosedyren er sjelden beheftet med alvorlige komplikasjoner, forutsatt at man etterlever forsiktighetsregler. Det faller utenfor rammen av dette dokumentet å gjennomgå disse.

Stemmebåndenes bevegelse og symmetri/asymmetri bør alltid iakttas. Eventuell recurrensparese taler for mediastinal tumorinfiltrasjon eller ekstrakapsulær spredning til mediastinale lymfeknuter, og anses som tegn på inoperabilitet.

Ved sentral intrabronkial tumor er sensitiviteten ved bronkoskopi generelt god og biopsitaking bør suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børstecytologi (Roth, Hardie, Andreassen, Leh, & Eagan, 2008, 2009). Tumors beliggenhet og avstand til anatomiske strukturer gir sentral informasjon om T-status, og skal beskrives i detalj.

Ved perifer og liten tumor (< 2cm) er sensitiviteten ved bronkoskopi generelt lav, og indikasjonen for bronkoskopi er diskutabel (Tan, Flaherty, Kazerooni, Iannettoni, & Physicians, 2003). Dersom det ikke foreligger andre lesjoner som er enklere å biopsere bør det gjennomføres CT-veiledet biopsi eller finnålsaspirasjon. Ved subpleural beliggenhet er ultralydveiledet biopsiering eller finnålsaspirasjon et godt alternativ.

Ved ikke-synlig tumor kan transbronkial prøvetaking under billedveiledning forsøkes. Røntgengjennomlysning er mest utbredt, mens ultralydminiprobe og magnet-navigasjon er alternativer. Biopsiering bør kombineres med finnålsaspirasjon og/eller børste. Sensiviteten er sterkt varierende i ulike materialer. Ulike operatørferdigheter er formodentlig viktigste årsak til dette.

Ved bronkoskopi bør det foreligge mulighet for bilde- og videoopptak, med tanke på best mulig dokumentasjon av relevante funn.

Lymfeknuter og tumores langs trakea og store bronkier kan nås med finnålsaspirasjon ved ordinær bronkoskopi, men det er i dag mer vanlig å gjøre dette ved ultralydveiledet bronkoskopi som hever presisjonen betraktelig. Ved forstørrede (≥ 10 mm) eller grensestore (7-10 mm) lymfeknuter langs mediastinum og store bronkier er sensitiviteten for malignitet god ved bruk av ultralydbronkoskop (Du Rand et al., 2011; F. Herth, Becker, & Ernst, 2004). Lymfeknuter på ≥ 10 mm på CT og/eller er positive på PET-CT skal avklares cytologisk eller histologisk.

I en EBUS-studie var forekomsten av uventede metastaser til mediastinale lymfeknuter (såkalt N2-sykdom) ca. 16 % i en populasjon som var funnet negative for N2-sykdom ved CT toraks, og i en annen studie ca. 6 % i en populasjon som var utredet med PET-CT (F. J. Herth, Eberhardt, Krasnik, & Ernst, 2008; F. J. Herth et al., 2006). Betydningen av slik «mikroskopisk N2-sykdom» er ikke entydig avklart, og sensitiviteten i en slik situasjon er formodentlig operatørvhengig. Så fremt pasientene blir adekvat utredet med CT toraks med kontrast og PET-CT, og ingen av disse undersøkelsene indikerer lymfeknutemetastase til mediastinum, så er det rimelig å anse risikoen for uventet N2-sykdom såpass lav at videre undersøkelse av mediastinum kan utelates (Perigaud et al., 2009).

Ved uventede negative funn, eller ikke representative prøver ved EBUS, er ytterligere undersøkelse påkrevet. Det må vurderes ny EBUS med annen skopør eller vurdere mediastinoskopi eller transøsofageal ultralydskopi.

For PET-positive lymfeknuter er det anbefalt at 3 negative og representative prøver (inneholder lymfoid materiale) skal foreligge før en kan konkludere at lymfeknuten er benign med >95 % sannsynlighet (H. S. Lee et al., 2008). Ved funn av sikkert malignt materiale er en enkelt prøve tilstrekkelig, og videre prøvetaking kan avbrytes. Dersom cytologisk materiale fra en lymfeknute er det eneste diagnostisk tilgjengelig materialet overhodet, så bør man sikre seg at man har tilstrekkelig materiale til å dekke eventuelt behov for immuncytokjemiske og molekylærgenetiske tilleggsundersøkelser. Hurtigfarging og mikroskopi på bronkoskopirommet er til hjelp for å vurdere prøve kvalitet både fra lymfeknuter og tumor (Griffin, Schwartz, & Baloch, 2011).

Bronkoskopirapport bør beskrive nøyaktig hvilke lokalisasjoner som det er tatt prøve av, hva slags utstyr som er brukt for prøvetaking (børste, biopsitang, finnål, skyllevæske), om det er anvendt ultralydbronkoskop og/eller gjennomlysning, og til hvilke hva slags undersøkelser (histologisk, cytologisk, mikrobiologisk osv.) de ulike materialene er sendt til.

En ny prøvetakingsmetode er kryobiopsi hvor malignt vev fryses ned og tas ut via en probe med frysemulighet bronkoskopisk. Metoden gir store biopsier, men har risiko for stor blødning.

ANBEFALING

BRONKOSKOPI

CT toraks/øvre abdomen skal være utført før bronkoskopi.

Biopsering av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve.

Indikasjon for EBUS:

Tumor og/eller patologiske lymfeknuter langs trakea eller sentrale bronkier.

Patologisk FDG-opptak på PET-CT i mediastinale lymfeknuter.

Indikasjon for røntgengennomlysning: Perifer tumor.

Ved mistanke om malignitet i lymfeknuter tilstrebes 3 negative prøver ved EBUS før den betraktes som benign.

6.9.3 Endoøsofageal ultralydveiledet fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC)

Forstørrede lymfeknuter lokalisert nær øsofagus, kan punkteres ultralydveiledet via øsofagoskop (EUS). Undersøkelsen utføres i lokal anestesi. Metoden har vist seg nyttig i N-bestemmelse av tilgjengelige lymfeknuter i bakre mediastinum (Konge, Vilmann, Clementsen, Annema, & Ringsted, 2012). Metoden kan også brukes til punksjon av venstre binyre via ventrikkel. Undersøkelsen kan eventuelt gjøres med vanlig EBUS-skop i øsofagus.

6.9.4 Transtorakal lungebiopsi (TTNA)

Det bør tas CT- eller ultralydveiledet transtorakal biopsi av pasienter med perifere lungelesjoner når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne biopsien (A. Manhire et al., 2003; Manhire, Richardson, & Gleeson, 2003).

Om det er teknisk vanskelig å biopsere en toraksradiologisk sannsynlig kurerbar lungekreft, bør en vurdere i tverrfaglig møte rask behandling fremfor å bruke lang tid på diagnostisk utredning.

Utredning før biopsi må omfatte CT toraks og øvre abdomen, blødningsstatus, fersk spirometri og ofte bronkoskopi. Hvis antatt lungecancer anses potensielt kurabel skal det også foreligge PET-CT før biopsi. Hvis det foreligger sentral lungetumor eller forstørrede mediastinale lymfeknuter skal det som regel foretas bronkoskopi med forsøk på biopsitaking eller EBUS før evt CT-veiledet biopsi.

Ved metastaser bør en tilstrebe å ta biopsi fra den lesjon som vil gi høyest TNM stadium på enklest mulig måte og med minst risiko fremfor lungelesjonen.

Relative kontraindikasjoner mot biopsi er sterkt redusert lungefunksjon, pulmonal hypertensjon, koagulasjonsforstyrrelser, tidligere pneumonectomi og mekanisk ventilasjon. Absolutt kontraindikasjon er en pasient som ikke samarbeider.

Redusert lungefunksjon gir økt risiko for pneumotoraks. Hvis FEV1 < 35 % må indikasjonen vurderes nøye i tverrfaglig møte.

De fleste komplikasjoner til perkutan lungebiopsi opptrer umiddelbart eller innen en time. Forsinket pneumotoraks kan forekomme, men er sjelden.

Den vanligste komplikasjonen er blødning (hemoptyse, i toraksveggen og parenchymet). Den vanligste komplikasjonen som krever intervensjon er pneumotoraks. Dødsfall etter transtorakal lungebiopsi er svært sjelden og er begrenset dokumentert, men kan oppstå pga. luftemboli. I tilfelle av lungeemboli med luft i hjertet skal pasienten leies med venstre side opp så luften forblir oppad i venstre ventrikkel. Pasienten skal flyttes i liggende stilling for å unngå systemisk luftemboli. Primærbehandling er administrasjon av 100 % oksygen. Ved luftemboli bør man ta akutt kontakt med nærmeste trykkammer for vurdering av hyperbar oksygenbehandling (Oslo universitetssykehus/Ullevål, eller Haukeland universitetssykehus) (Skulberg, Mathisen, & Vaagbø, 2016).

6.9.5 Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner

Ved mistanke om avansert sykdom (levermetastaser, pleuraeffusjon etc.) bør det tas biopsi av den lesjon som vil gi høyeste TNM stadium.

6.9.6 Mediastinoskopi

Mediastinoskopi gir tilgang til pre- og paratrakeale lymfeknuter, og til lymfeknuter beliggende mellom venstre og høyre hovedbronkus. Undersøkelsen gjøres i narkose og har få komplikasjoner, 6 vs 5 % ved hhv mediastinoskopi og EBUS, men mer alvorlige ved mediastinokopi enn EBUS (hhv blødninger og heshet) (Annema et al., 2010). Metoden kan være aktuell når lymfom er differensialdiagnose, for å sikre rikelig prøvemateriale.

6.9.7 Torakoskopi

Bruk av video-assistert torakoskopi (VATS) kan brukes ved utredning av små perifere rundskygger der andre diagnostiske metoder ikke har avklart situasjonen (Munavvar, Khan, Edwards, Waqaruddin, & Mills, 2007). Torakoskopi sparer pasienten for torakotomi dersom fortetningen er benign. Metoden er best egnet ved solitære rundskygger < 3 cm beliggende perifert i lungene.

6.9.8 Pleuravæskeanalyse

Maligne celler i ipsilaterale pleuravæske klassifiseres som M1a og tilsier palliativ behandling. Hos pasienter med mistenkt lungekreft og pleuraeksudat bør det utføres tapping av væsken for cytologisk diagnostikk (Bhattacharya, Bairagya, Das, Mandal, & Das, 2012). Etter minimum to negative tappinger kan det ved residiverende pleuravæske gjøres torakoskopi med biopsi. Effusjon av annen årsak (hjertesvikt, parapneumonisk, sekundært til atelektase, tromboembolisk) utelukker ikke operasjon.

ANBEFALING

PRØVETAKING TIL MORFOLOGISK DIAGNOSTIKK

Ved mistenkt lungekreft velges undersøkelser som gir både cytologisk / histologisk diagnose og samtidig høyeste cTNM-stadium.

Ved mistenkt lungekreft skal bronkoskopi med forsøk på cytologisk/biopsitaking utføres.

Ved mistenkt lungekreft med tumordiameter < 2 cm og perifer lokalisasjon, bør det gjøres TTNA dersom bronkoskopi ikke gir diagnostisk avklaring, når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne cytologien / biopsien og det ikke er kontraindisert.

Ved mistenkt lungekreft og pleuravæske, må pleuravæsken undersøkes cytologisk.

Ved mistenkt lungekreft og residiverende pleuravæske med to negative cytologiske undersøkelser fra separate tapninger, bør det utføres torakoskopi dersom årsaken til pleuraeffusjonen ikke er kjent.

Ved mistenkt lungekreft og ekstratorakalt fokus suspekt på metastase, bør det gjøres FNAC eller biopsi fra dette fokuset.

Ved mistenkt lungekreft og multiple metastasesuspekterte lesjoner ekstratorakalt, bør diagnosen stilles på enkleste måte (bronkoskopi, TTNA eller prøve fra metastase).

Ved mistenkt lungekreft med utbredt mediastinal infiltrasjon, bør diagnosen stilles ved bruk av enklest og sikrest metodikk (Bronkoskopi med TBNA, EUS-FNA, EBUS-FNA, TTNA eller

mediastinoskopi).

For pasienter uten fjernmetastaser og med forstørrede (>1 cm i kortakse) mediastinale lymfeknuter bør N-stadium bekreftes ved invasiv prøvetaking uavhengig av PET-CT-resultat.

6.10 Histopatologisk diagnostikk

6.10.1 Generelt om besvarelse av biopsier, cytologiske prøver og resektat

Klassifisering av tumor og besvarelse av biopsier, cytologiske prøver og operasjonsresektat skal gjøres i henhold til anbefalinger og terminologi gitt ved nyeste utgave av WHO-klassifisering (<https://tumourclassification.iarc.who.int/>). Den norske patologforenings mal for besvarelse av lungeresektat skal brukes som utgangspunkt for makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse av reseserte lungesvulster.

Remissen bør inneholde opplysninger om radiologiske funn, røykehistorie, tidligere kreftsykdommer, om det er mistanke om primær lungekreft eller metastaser, presis lokalisasjon for biopsi/cytologisk prøve, prøvetakingsmetode og tidligere relevant behandling.

Svar fra patolog skal inneholde:

- Informasjon om prøvens representativitet (gjelder biopsi/cytologiske prøver)
- Histologisk type lungekreft
- Resultat av IHC og molekylære analyser nødvendige for behandlingsvalg. Disse besvares vanligvis fortløpende. Se Figur 12 side 93 for testalgoritmer (IHC og molekylære analyser) samt Tabell 14 side 95 for oversikt over anbefalte gener som skal inngå i molekylære analyser.
- Se avsnitt 6.10.2 for resektat

Endelig prøvesvar fra patolog bør foreligge før behandlingsbeslutning: I følge Pakkeforløp for lungekreft skal histologisk diagnose foreligge innen 4 kalenderdager etter biopsitakning og innen 2 kalenderdager for cytologiske prøver (<https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/lungekreft/utredning-av-lungekreft>).

6.10.2 Besvarelse av resektater

Følgende informasjon skal foreligge fra kirurg:

- Type reseksjon
- Operasjonsmetode (VATS, RATS, torakotomi)
- Medfølgende adherente strukturer/vev (del av annen lapp, pleura parietale, perikard, toraksvegg, andre strukturer)
- Antall svulster i resektatet (basert på radiologi)
- Informasjon om eventuell neoadjuvant behandling
- Lymfeknuter:
 - skal legges på separate glass som merkes med stasjon

- informasjon om det er gjort komplett eller inkomplett høsting av lymfeknuter

Følgende opplysninger skal angis i patologibesvarelsen:

- Hva preparatet består av
- Histologisk diagnose. Ved adenokarsinom skal type adenokarsinom/dominerende subtype angis.
- Tumors lokalisasjon (bronkus/perifer/annet).
- Tumors største utstrekning i mm (gjelder infiltrerende komponent dersom adenokarsinom med lepidiske områder)
- Non-invasive adenokarsinom: tumors grad kan angis (*WHO Classification of Tumours 5th ed. Thoracic tumours, 2021*), men dette er valgfritt. Se Tabell 10 side 83.
- Radikalitet, reseksjonsrender og informasjon om fullstendig eller ufullstendig reseksjon :
 - Det anbefales at R kategori (residual tumor descriptor) angis; se Tabell 11 side 83
 - Korteste avstand til reseksjonsrender bør angis
 - I noen tilfeller bør endelig R-kategori bestemmes i samråd med kirurg
- Tumors relasjon iht modifisert Hammar klassifisering (Travis et al., 2008) - elastin fargning anbefales for bedre fremstilling av den elastiske membranen:
 - PL0: ingen gjennomvekst av den elastiske membranen
 - PL1: Tumor vokser gjennom den elastiske membranen, men ikke hele pleura viscerale
 - PL2: Tumor vokser gjennom den elastiske membranen og hele pleura viscerale, men ikke inn i pleura parietale
 - PL3: Tumorinfiltrasjon i pleura parietale
- Spredning av tumorceller i alveolerom (STAS): Angis som Påvist/Ikke påvist
- Lymfeknuter i hovedpreparat:
 - Alle lymfeknuter skal fremføres for mikroskopisk undersøkelse
 - Hvis mulig, skal lymfeknutene skivedeles i 2-3 mm tykke skiver
 - Angi totalt antall lymfeknuter som er funnet, samt antall med metastase
- Lymfeknuter på separate glass:
 - Nivå/lymfeknutestasjon skal angis
 - Angi totalt antall lymfeknuter som er funnet, samt antall med metastase. Merk at lymfeknutene ofte er fragmenterte, slik at det ofte ikke er mulig å angi antall.
 - Hvis mulig skal lymfeknutene skivedeles i 2-3 mm tykke skiver
 - Hvis det foreligger metastase i lymfeknute skal det angis om det er tumorinfiltrasjon i lymfeknutekapsel og om det foreligger infiltrasjon i ekstranodalt vev
- Lungevev utenom tumor.
 - Angi som "normale forhold" eller beskriv eventuelle patologiske funn.
 - Atelektatiske forandringer skal angis. Kommenter eventuelle funn som kan gi mistanke om yrkeseksponering (f. eks støvmakler og silikose-knuter)
- pTN:
 - Dersom det foreligger ≥ 2 svulster samtidig ("multiple pulmonary sites"), skal pTN angis iht IASLC sine retningslinjer for pTNM klassifisering (Detterbeck et al., 2016)
 - pM skal ikke angis, heller ikke som pMx, da dette kan feiltolkes.

- Biomarkører: se avsnitt 6.10.8 side 91 og Tabell 13 side 92.

Grad	Differensiering	Histologisk mønster
1	Høyt differensiert	Overveiende lepidisk, fravær av eller < 20 % høygradig mønster*
2	Middels differensiert	Overveiende acinært eller papillært, fravær av eller < 20 % høygradig mønster*
3	Lavt differensiert	>20 % høygradig mønster, uansett subtype non-mucinøst adenokarsinom

Tabell 10 Foreslått gradering av reseserte non-mucinøse adenokarsinom, tidlig stadium

* Høygradig mønster: solid, mikropapillært, kribriformt eller komplekst glandulært (fusjonerte kjertler eller enkeltceller i desmoplastisk stroma)

	Deskriptor	Utfyllende kriterier (IASLC)
RX	Kan ikke vurderes om det foreligger resttumor	
R0	Ingen resttumor	<ul style="list-style-type: none"> • Mikroskopisk frie reseksjonsrender (bronkialt, peribronkialt, blodkar, annet vev) • Systemisk høsting av lymfeknuter, med minimumsmål • Høyeste lymfeknutestasjon skal være fri for metastaser • Hvis lymfeknutemetastase • Kapsel skal være intakt • Det skal ikke foreligge infiltrasjon av ekstrakapsulært vev
R1	Mikroskopisk resttumor	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorinfiltrasjon i reseksjonsrender • Tumorinfiltrasjon i ekstakapsulært bløtvev hvis lymfeknutemetastaser
R2	Makroskopisk resttumor	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke fullstendig eksisjon av lymfeknuter med metastase • Pleura -eller perikardvæske med tumorceller
R0(un)	Ingen sikker resttumor, men ikke alle kriterier er oppfylt	<ul style="list-style-type: none"> • Det er ikke høstet tilstrekkelig med lymfeknuter • «Høyeste» mediastinale lymfeknute er ikke fjernet • Karsinoma in situ i reseksjonsrand

Tabell 11 Kriterier for klassifisering av resttumor

6.10.3 Histopatologisk klassifisering - ikke-småcellete karsinom (ikke-nevroendokrine)

For oppsummering av klassifisering av epiteliale svulster, anbefalt nomenklatur, immunhistokjemiske - og molekylære analyser, se Tabell 12 side 90.

6.10.3.1 Adenokarsinom

Adenokarsinomer vokser ofte perifert i lungene og utgjør ca 50-60 % av ikke-småcellete karsinomer. Hovedtypene adenokarsinom er minimale invasive adenokarsinom (MIA; kan være mucinøse eller non-

mucinøse), invasive non-mucinøse, invasive mucinøse, kolloide, fetale og enterisk type adenokarsinom. Invasive non-mucinøse adenokarsinom kan deles i subtypene lepidisk, acinært, papillært, mikropapillært og solid. Invasive mucinøse adenokarsinom består av subtypene invasivt mucinøst og blandet invasivt mucinøst/non-mucinøst adenoakrsinom.

Atypisk adenomatøs hyperplasi (AAH) og adenokarsinom in situ (AIS) er preinvasive lesjoner og forløpere til adenokarsinom.

Molekylærpatologiske analyser skal utføres (se også 6.10.8 Spesifikt om molekylære analyser side 94).

6.10.3.2 Plateepitelkarsinom

Plateepitelkarsinomer utgjør ca. 25-30 % av ikke-småcellete karsinomer og utvikles via plateepitelmetaplasi, dysplasi i metaplastisk plateepitel og karsinom in situ. Tumor vokser oftest sentralt i relasjon til store bronkiegrener. I henhold til 5. utgave av WHO klassifikasjonen (*WHO Classification of Tumours 5th ed. Thoracic tumours*, 2021) deles plateepitelkarsinom i to hovedtyper: Plateepitelkarsinom, som består av subtypene keratiniserende, ikke keratiniserende og basaloide plateepitelkarsinom, og lymfoepiteliale karsinom. Lymfoepiteliale karsinomer i lunge er mest hyppige i Asia hos yngre, ikke-røykende pasienter, og er assosiert med Epstein Barr Virus. PD-L1-analyse skal gjøres. Molekylære analyser kan utføres på klinikers forespørsel, men kliniker bør diskutere med patolog i forkant om hva som kan være hensiktsmessige molekylære analyser.

6.10.3.3 Storcellet karsinom

Dette er udifferensierte karsinomer med store tumorceller uten spesifikke morfologiske trekk som kjerteldannelse eller forhorning. Celler med klart cytoplasma eller rhabdoide trekk kan forekomme. Dersom det er immunfenotype som plate- eller adenokarsinom skal tumor klassifiseres i henhold til immunprofil. Storcellet karsinom er en eksklusjonsdiagnose som ikke skal stilles ikke på små biopsier, kun på resektater. Se også 6.10.4.2 *Storcellet nevroendokrint karsinom (LCNEC)* side 87. Molekylærpatologiske analyser og PD-L1 skal utføres (som for adenokarsinom).

6.10.3.4 Adenoskvamøst karsinom

Tumorvevet består av to morfologisk og immunhistokjemisk ulike komponenter, med differensiering og immunfenotype forenlig med både plateepitelkarsinom og adenokarsinom. Tumorvevet må inneholde > 10 % av hver morfologi-variant for å klassifiseres i denne gruppen. Diagnosen stilles ikke på små biopsier, kun på resektater. Hvis suspekt på små biopser, gi en tolkning, spesifiser og kommenter at dette kan representere et adenoskvamøst karsinom. består av to morfologisk og immunhistokjemisk ulike komponenter, med differensiering og immunfenotype forenlig med både plateepitelkarsinom og adenokarsinom. Tumorvevet må inneholde > 10 % av hver morfologi-variant for å klassifiseres i denne gruppen. Diagnosen stilles ikke på små biopsier, kun på resektater. Hvis suspekt på små biopser, gi en tolkning, spesifiser og kommenter at dette kan representere et adenoskvamøst karsinom. Molekylærpatologiske analyser og PD-L1 skal utføres (som for adenokarsinom).

6.10.3.5 Ikke småcellet karsinom – ikke nærmere klassifiserbart (NOS) (NSCC NOS)

Denne diagnosen er en eksklusjonsdiagnose forbeholdt biopsier og cytologiske prøver. Det er morfologisk og immunhistokjemisk ikke sikker adeno- eller plateepitelkarsinom-differensiering, ikke småcellet- eller neuroendokrin differensiering eller uttrykk av typiske neuroendokrine immunmarkører eller slimfarging. I resektat kan man vurdere muligheten for storcellet karsinom. Molekylære analyser og PD-L1 skal utføres (som for adenokarsinom).

6.10.3.6 Sarkomatoide karsinom

Dette er svulster med epiteliale og sarkomlignende (sarkoide) celler. Den sarkomatoide komponenten kan ligne varianter av høygradig malignt sarkom. Det er tre hovedtyper sarkomatoide karsinom: pleomorft karsinom (som kan deles i subtypene pleomorft karsinom, kjempe celle karsinom og spolcellet karsinom), karsinosarkom og pulmonalt blastom. Den epiteliale differensieringen kan ofte være vanskelig å gjenkjenne, men immunhistokjemisk undersøkelse for epiteliale markører kan være til hjelp. Forekomsten av EGFR og KRAS mutasjoner i pleomorfe karsinom er som for adenokarsinom, og molekylære analyser og PD-L1 anbefales. Met ekson 14 skipping-mutasjoner er også beskrevet i sarkomatoide karsinom (Liu et al., 2015).

6.10.3.7 NUT karsinom

Dette er udifferensierte til lavt differensierte karsinom med rearrangering av genet nuclear protein in testis (NUTM1) på kromosom 15q14. Translokasjon mellom genet NUTM1 genet og andre gener: BRD4 (kromosom 19q13.1), utgjør 70 %, og BRD3 (kromosom 9q34.2), utgjør 6 %. I tillegg forekommer andre ukjente translokasjonspartnere hos ca 24 %. Områder med keratinisering kan forekomme. NUT karsinom er derfor en differensialdiagnose til lavt differensierte plateepitelkarsinom. Forekomsten av NUT karsinom i lunge er svært lav (Lund-Iversen, Grøholt, Helland, Borgen, & Brustugun, 2015).

6.10.3.8 Torakale SMARCA4-“deficient” udifferensierte svulster

Udifferensierte, høy-gradige tumores karakterisert av inaktivering av SMARCA4 genet pga mutasjoner. Er assosiert med røyking. Komutasjoner i KRAS, STK11 og KEAP1 forekommer hos nesten halvparten av pasientene. Inaktivering av SMARCA4 kan også forekomme hos andre pasienter med ikke-småcellete karsinom.

6.10.3.9 Spyttkjerteltype-svulster

Dette er sjeldne svulster som utgår fra seromukøse kjertler i bronkialvegg. Subtyper er pleomorfe adenom, mukoepidermoid karsinom, adenoid cystisk karsinom, epitelialt-myoeptelialt karsinom, myoepteliom og myoepteliale karsinom, og hyaliniserende klarcellet karsinom. Ca 80-85 % av mukoepidermoide karsinomer har MAML2-translokasjon, og FISH mtp denne translokasjonen anbefales ved tvil om diagnose.

6.10.4 Histopatologisk klassifisering og diagnostikk av neuroendokrine neoplasmer (NENs)

De neuroendokrine neoplasmene (NENs) i lunge deles inn i to hovedgrupper: 1) Neuroendokrine tumores (NETs), og 2) Neuroendokrine karsinom (NECs). NETs kan videre deles i typisk karsinoid og atypisk karsinoid. I WHO 2021-klassifikasjonen (*WHO Classification of Tumours 5th ed. Thoracic tumours, 2021*)

er begrepene «lavgradig» og «nevroendokrin tumor grad 1 (NET G1)» innført for typisk karsinoid, mens begrepene «intermediær grad» og «nevroendokrin tumor grad 2 (NET G2)» er innført for atypisk karsinoid. Begrepene «typisk /atypisk karsinoid tumor» er beholdt og anbefalt brukt. Gruppen NEC omfatter storcellet nevroendokrint karsinom og småcellet karsinom. NENs har til felles evnen til å syntetisere neuropeptider og tilstedeværelsen av nevroendokrine korn ved elektronmikroskopi av cellene NETs og NECs skiller seg imidlertid fra hverandre klinisk, epidemiologisk, og ved sine molekylære og histomorfologiske karakteristika. Karsinoidene har sannsynligvis annen opprinnelse enn de høymaligne variantene

NENs skilles histologisk på bakgrunn av arkitektur, antall mitoser/2 mm², tilstedeværelse eller fravær av nekroser og celle/kjernemorfologi (NECs). Vanlige immunhistokjemiske markører er synaptosfysin, kromogranin, INSM1 og CD56. CD56 bør brukes sammen med andre nevroendokrine markører, pga lav spesifisitet. Immunhistokjemisk undersøkelse med nevroendokrine markører frarådes dersom tumorvevet ikke har histologiske, nevroendokrine trekk.

6.10.4.1 Typisk karsinoid tumor (NET G1) og atypisk karsinoid tumor (NET G2)

De karsinoide svulstene i lunge utgjør < 2 % av de maligne svustene i lunge. Typisk karsinoid er vanligst og utgjør > 70 % av karsinoide tumores (Caplin et al., 2015). Ingen kjente risikofaktorer er identifisert. Sentral/endobronkial vekst er vanligst, men karsinoidene kan også oppstå perifert i lungene. Fjernmetastaser forekommer hos < 5 % av pasienter med typisk karsinoid og hos ca 20-30 % av pasientene med atypisk karsinoid (Rekhtman, 2010). Metastaser til regionale lymfeknuter, lever, skjelett og hjerne er vanligst, men metastaser til bl.a hud, øye og ovarier er beskrevet (Rekhtman et al., 2019).

Mitoser skal telles i synsfelt som består av hovedsakelig tumorceller og i områdene med høyest mitotisk aktivitet. For svulster der antall mitoser er nær cutoff verdien på 2 mitoser/2 mm², skal minst 3 x 2 mm² vurderes, og gjennomsnitt for 2 mm² angis.

Diagnostiske kriterier for typisk karsinoid:

- < 2 mitoser /2 mm²
- Ingen forekomst av nekroser

Diagnostiske kriterier for atypisk karsinoid:

- 2-10 mitoser/2 mm² og/eller nekroser. 10-30 mitoser/2 mm² er beskrevet i noen tilfeller, og i slike tilfeller må man vurdere muligheten for NEC.

Som regel er operasjonsresektat og undersøkelse av hele tumor nødvendig for å kunne skille mellom typisk og atypisk karsinoid. Begrepet «Karsinoid tumor ikke nærmere spesifiserbart (karsinoid NOS) kan brukes i følgende situasjoner:

1. I små biopsier/cytologi, hvor materialet er for sparsomt for sikker mitosetelling og vurdering av nekroser

2. Ved metastatiske karsinoid; her anbefales det å bruke formuleringen «metastatisk karsinoid NOS»
3. Opererte der ikke hele tumor er fremstilt for mikroskopisk undersøkelse

Proliferativ indeks vurdert ved immunhistokjemisk undersøkelse for Ki67 inngår ikke i diagnoskriteriene, siden eksakte cutoff verdier for Ki67 har vært vanskelig å etablere. Iht WHO klassifikasjonen kan allikevel karsinoide tumores med en Ki67 proliferasjonsindeks >5 % indikere atypisk karsinoid, mens proliferasjonsindeks >30 % mere sannsynlig representerer NEC. Det merkes at metastaser fra NETs kan ha høyere Ki67 proliferativ indeks sammenlignet med primærtumor .

6.10.4.2 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC)

Tradisjonelt diagnostiseres LCNEC på bakgrunn av arkitektur, celle/kjernemorfologi og >10 mitoser/2 mm² (median 70 mitoser/2 mm²). Proliferativ indeks inngår ikke i diagnosekriteriene, men Ki67 er som regel > 20 %. Molekylære studier indikerer at LCNEC består av minst to hovedtyper (J. George et al., 2018). Den ene typen har genomiske trekk av småcellet karsinom, med forandringer i RB1 og TP53 genene. Den andre hovedtypen har genomiske trekk av røykeassosiert adenokarsinom med mutasjoner i KRAS, STK11 og/eller KEAP1. En intermediær type, med genomiske trekk av både småcellet karsinom og adenokarsinom, er også beskrevet. Det er foreløpig ikke grunnlag for molekylær klassifisering av LCNEC i vanlig diagnostikk. Det er heller ikke grunnlag for testing for bl.a EGFR mutasjoner eller ALK -og ROS1 transokasjoner, pga lav forekomst av forandringer i disse genene. Den prediktive verdien av PD-L1 er usikker, men PD-L1-testing anbefales inntil videre (se avsnitt 11.2.3.1 side 177).

6.10.4.3 Småcellet karsinom

Småcellet karsinom utgjør om lag 15 % av all lungekreft. Tumor ligger ofte sentralt i lungene og vokser submukøst langs veggen av større bronkiegrener. Tumorcellene er små til middels store (vanligvis < 3 x lymfocyttdiameter) og har høy mitoseaktivitet (>10 mitoser/2 mm²). Proliferativ indeks inngår ikke i diagnosekriteriene, men Ki67 er vanligvis > 60 %. Ca 90 % av småcellete karsinomer uttrykker neuroendokrine immunmarkører. Genekspresjons -og metyleringsanalyser kan indikere at småcellet karsinom kan deles i fire subtyper basert på dominerende genuttrykk for enten ASCL1, NeuroD1, YAP1 eller POU2F3 (Rudin et al., 2019). Småcellet karsinom med dominerende ekspresjon av POU2F3 er assosiert med lavt eller fraværende immunhistokjemisk uttrykk for neuroendokrine markører. Det er foreløpig ikke grunnlag for molekylær klassifisering av småcellet i vanlig diagnostikk.

6.10.5 WHO klassifikasjon av lungetumorer

<i>Tumortype WHO</i>	<i>Formulering besvarelse små biopsier/cytologi</i>	<i>Formulering besvarelse av resektat</i>	<i>IHK markører/spesial farging/molekylær</i>
ADENOKARSINOM			
<i>Lepidisk adenokarsinom</i>	Adenokarsinom med lepidisk vekstmønster	Tumor ≤ 3 cm med ren lepidisk vekst:	IHK
<i>Mucinøst</i>		Adenokarsinom in situ	TTF1
<i>Nonmucinøst</i>			Napsin A

	Hvis kun lepidisk: legg til «invasiv komponent kan ikke utelukkes»	Tumor ≤ 3 cm med dominerende lepidisk vekst OG infiltrerende komponent ≤ 5 mm: Minimalt invasivt adenokarsinom	PD-L1 ALK ROS1
<i>Invasive non-mucinøse adenokarsinom</i> <i>Acinært</i> <i>Papillært</i> <i>Mikropapillært</i> <i>Solid</i>	Adenokarsinom (beskriv hvilke vekstmønstre som er identifisert)	Adenokarsinom med dominerende... (fyll inn).. vekstmønstre Angi % av hvert vekstmønster Hvis mikropapillær komponent tilstede: Skal alltid angis	Spesialfarging Vurderes hvis negativ ihk alcian blå (AB) eller PAS: Ved funn av PAS+/AB+ i små biopsier skal tumor klassifiseres som adenokarsinom
<i>Invasivt mucinøst karsinom</i> <i>Blandet mucinøst og nonmucinøst adenokarsinom</i>	Invasivt mucinøst adenokarsinom (beskriv hvilke vekstmønstre som er tilstede; bruk begrepet mucinøst adenokarsinom med lepidisk mønster dersom rent lepidisk mønster)	Invasivt mucinøst adenokarsinom	Molekylær – «SKAL» EGFR KRAS BRAF
<i>Kolloid adenokarsinom</i>	Adenokarsinom med kolloid trekk	Kolloid adenokarsinom	Molekylær – «BØR» (som del av NGS panel): HER2 (ERBB2)
<i>Føtalt adenokarsinom</i>	Adenokarsinom med føtale trekk	Føtalt adenokarsinom	RET NTRK
<i>Enterisk type adenokarsinom</i>	Adenokarsinom med enteriske trekk	Enterisk type adenokarsinom	NRG1 (inngår ikke i alle panel) MET
<i>NSCC (ikke småcellet karsinom), sannsynlig adenokarsinom</i>	Hvis positiv for TTF1/napsin A og negativ for p40: Ikke-småcellet karsinom, forenlig med adenokarsinom	Hvis positiv for TTF1/napsin A: Ikke-småcellet karsinom, forenlig med adenokarsinom	
PLATEEPITELKARSINOM			
<i>Keratiniserende (uavhengig av mengde keratin)</i> <i>Ikke-keratiniserende</i> <i>Basaloid (> 50 % basaloid utseende; hvis < 50 %: Med basaloid komponent)</i>			IHK: P40 CK5/6 PD-L1
<i>Lymfoepitelialt karsinom i lunge</i>	Lymfocyttrikt karsinom med plateepiteldifferensiering, lymfoepitelialt karsinom mulig	Lymfoepitelialt karsinom	Ved mistanke om lymfoepitelialt karsinom:
<i>NSCC (ikke-småcellet karsinom), sannsynlig plateepitelkarsinom</i>	Hvis positiv for p40 og negativ for TTF1/napsin A: Ikke-småcellet karsinom, forenlig med plateepitelkarsinom	Ikke-småcellet karsinom, forenlig med plateepitelkarsinom	CD8 EBER ISH

NSSC, NOS – IKKE SMÅCELLET KARSINOM, IKKE NÆRMERE KLASSIFISERBART			
<i>NSSC, NOS (Ikke tydelig vekstmønster av adeno-, plate- eller nevroendokrin differensiering eller uttrykk av typiske immunmarkører eller negativ slimfarging)</i>	Ikke småcellet karsinom, ikke nærmere klassifiserbart	Storcellet karsinom	Molekylære undersøkelser: Som for adenokarsinom
NEVROENDOKRINE NEOPLASMER			
<i>Småcellet karsinom</i>	Småcellet karsinom	Småcellet karsinom	IHK: Synaptofysin Kromogranin INSM1 (CD56) Ki67 (hotspots)
<i>Storcellet nevroendokrint karsinom</i>	NSSC (ikke-småcellet karsinom) med nevroendokrin morfologi og positive nevroendokrine markører, mulig LCNEC (storcellet nevroendokrint karsinom)	Storcellet nevroendokrint karsinom	
<i>NSSC (ikke-småcellet karsinom) med nevroendokrin morfologi og negative nevroendokrine markører</i>	NSSC (ikke-småcellet karsinom) med nevroendokrin morfologi, Kommenter at morfologi er suspekt på LCNEC (storcellet nevroendokrint karsinom) og at nevroendokrine markører er negative	Storcellet karsinom med nevroendokrin morfologi	
<i>Typisk karsinoid/NET G1</i>	Karsinoid tumor/nevroendokrin tumor, men grad kan ikke bestemmes	Typisk karsinoid/NET G1	
<i>Atypisk karsinoid/NET G2</i>	Nevroendokrin tumor, atypisk karsinoid mulig men	Atypisk karsinoid/NET G2	
STORCELLET KARSINOM			
<i>Storcellet karsinom</i>	NSSC, NOS (diagnosen skal kun stilles op opeasjonsresektat)	Storcellet karsinom	Molekylær: Som adenokarsinom
SARKOMATOID KARSINOM			
<i>pleomorft karsinom</i> <i>pleomorft karsinom</i> <i>kjempecelle karsinom</i> <i>spolcellet karsinom</i> <i>pulmonalt blastom</i> <i>carcinosarkom</i>	Lite differensiert ikke-småcellet karsinom med ... (fyll inn type komponent tilstede)... Kommenter om det er adeno - eller plateepitelkarsinom komponent tilstede	Lite differensiert ikke-småcellet karsinom med... (fyll inn komponent), forenlig med (type sarkomatoid karsinom)	IHK: Som for adenokarsinom og plateepitelkarsinom Molekylær Som adenoakrsinom

ADENOSKVAMØST KARSINOM			
<i>Adenoskvamøst karsinom</i>	Diagnosen kan ikke stilles på små biopsier, kun på resektater. Hvis suspekt: gi en tolkning, spesifiser og kommenter: Dette kan representere adenoskvamøst karsinom	Adenoskvamøst karsinom (Begge komponenter $\geq 10\%$)	IHK Som for adenokarsinom og plateepitelkarsinom Molekylær: Som for adenokarsinom
ANDRE			
<i>NUT karsinom i thorax/mediastinum</i>			IHK: NUT protein Molekylær: FISH eller NGS
<i>SMARCA4-deficient undifferentiated tumour (SMARCA4-UT)</i> <i>SMARCA4-deficient NSCLC</i>			IHK SMARCA4/BRG1 (tap av uttrykk)

Tabell 12 WHO-klassifikasjon av lungetumorer

6.10.6 Histopatologisk klassifisering og diagnostikk av malignt mesoteliom

Maligne pleurale mesoteliomer er i WHO 2021 klassifikasjonen delt i to hovedtyper: 1) Lokalisert pleuralt mesoteliom, og 2) Diffust pleuralt mesoteliom. Lokalisert pleuralt mesoteliom er sjeldent med ca 160 rapporterte tilfeller, og kan forekomme i aldre og uten asbesteksponering. Kun diffust pleuralt mesoteliom, som i hovedsak skyldes asbesteksponering, vil bli omtalt her og i kapittel 12.

6.10.6.1 Histologisk klassifisering og immunhistokjemiske markører for mesoteliom

De diffuse pleurale maligne mesoteliomene deles inn i epitelioid, sarkomatoide og bifasiske mesoteliom. Subtype skal angis i diagnose, siden dette er viktig både ift behandlingsbeslutning og prognose (se kapittel 12). De epitelioidene mesoteliomene består av varierende mengde fibrøst stroma og epitelioid celler som kan vokse bl.a tubulopapillært, trabekulært, mikropapillært, solid og adenomatoid. De sarkomatoide mesoteliomene består av spolfornede celler som vokser i fasikler eller diffust. Heterologe elementer som rhabdomyosarkom, osteosarkom og chondrosarkom, kan forekomme og skal angis. Desmoplastisk mesoteliom er en variant av sarkomatoid mesoteliom, og kjennetegnes ved spolfornede celler med lite atypi, ofte lav celletetthet og hyalinisert stroma. Sarkomatoide mesoteliom kan være vanskelige å skille fra bl.a organiserende pleuritt. Bifasiske mesoteliom består av blandet epitelioid og sarkomatoid komponent ($\geq 10\%$ av hver komponent).

Anbefalte immunhistokjemiske markører for mesoteliale celler er calretinin, D2-40, WT1, CKa1/ae3 og CK5/6. Disse markørene er ikke mesotelspesifikke, og brukes som regel sammen med andre markører. Calretinin har lavere sensitivitet i sarkomatoide mesoteliom (50-60 %) enn i epitelioid (ca 90 %), mens

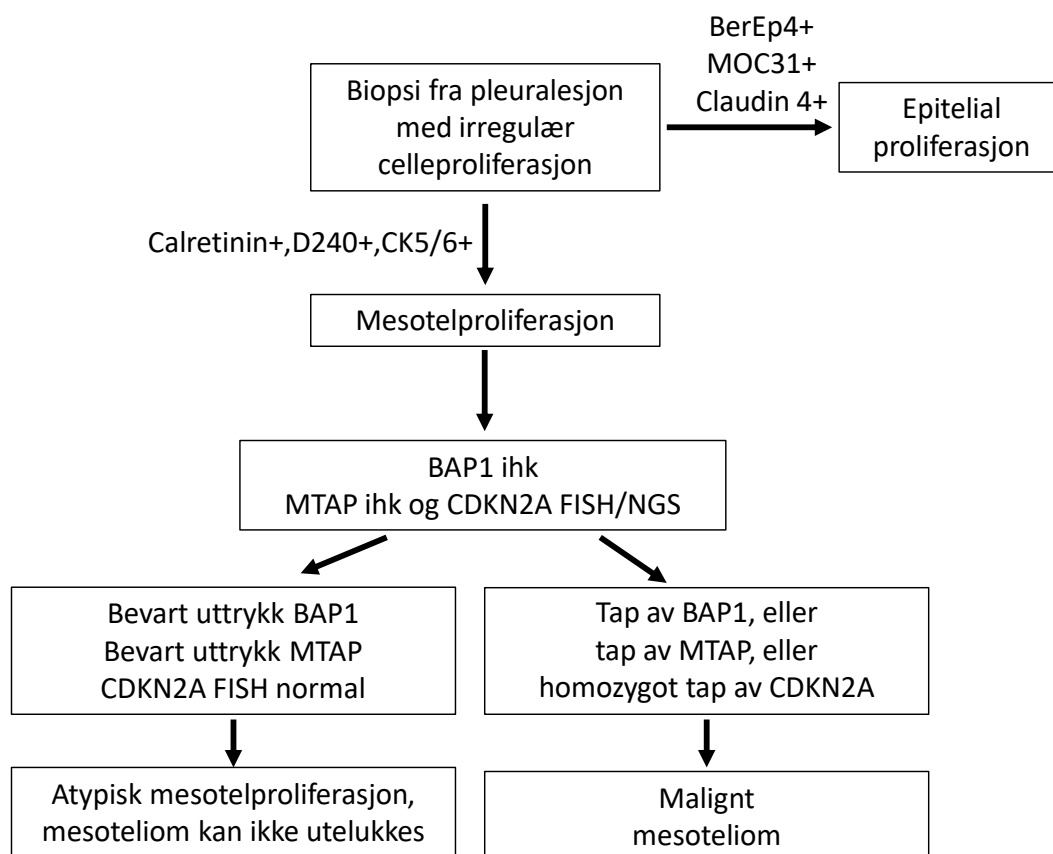
D2–40 har fHV høy sensitivitet i både epiteloide (80-100 %) og sarkomatoide mesoteliom (75-90 %) (Chapel, Schulte, Husain, & Krausz, 2020). For å skille mesoteliom fra karsinom, er flere immunhistokjemisk markører anbefalt, deriblant Ber-EP4, claudin 4 og MOC31.

6.10.6.2 *Reaktiv versus malign pleural mesotelproliferasjon*

I biopsier og cytologisk materiale (pleuravæske) kan det være vanskelig å skille malign mesotelproliferasjon fra reaktiv proliferasjon, og påvisning av infiltrasjon av fett -eller lungevev eller nekroser har vært nødvendig for å kunne stille diagnosen. En rekke immunhistokjemiske markører har tidligere vært brukt for å skille mellom neoplastiske og reaktive mesoteliale celler, deriblant EMA, p53 og desmin. Disse er imidlertid lite spesifikke, og ikke anbefalt brukt (Chapel et al., 2020). Nye markører som BRCA-assosiert protein 1 (BAP1), MTAP og CDKN2A kan imidlertid være til hjelp for å skille maligne mesoteliale celler fra reaktive, også i biopsier og cytologisk materiale (pleuravæske).

BAP1: Tap av BAP1 uttrykk forekommer i 70-80 av epiteloide mesoteliom, men i < 20 % av de sarkomatoide mesoteliomene (Chapel et al., 2020). Uttrykket er bevart i reaktive mesotelceller. Ved bevart uttrykk kan man imidlertid ikke utelukke muligheten for mesoteliom.

CDKN2A og MTAP: Homozygot tap av CDKN2A forekommer i > 90 % av sarkomatoide mesoteliom (100 % spesifisitet), men ikke ved reaktiv mesotelproliferasjon. Homozygot tap. Tap av CDKN2A kan påvises ved FISH eller NGS. p16 immunhistokjemi er ikke anbefalt, pga dårlig korrelasjon med tap av CDKN2A. Ko-delesjon av methylthioadenosin phosphorylase (MTAP) genet er vanlig, og MTAP kan derfor brukes som surrogatmarkør for CDKN2A. Immunhistokjemisk undersøkelse med antistoff mot MTAP er en enkel undersøkelse og MTAP kan på denne måten brukes som surrogatmarkør for homozygot tap av CDKN2A (sensitivitet 65-88 %, spesifisitet 96-100 %) (Chapel et al., 2020). Ved tap av uttrykk ved immunhistokjemisk undersøkelse kan man stille diagnosen mesoteliom (sensitivitet 43-65 %, spesifisitet 96-100 %). Se Figur 11 Diagnostisk tilnærming i biopsier og pleuravæske ved mistanke om pleuralt malignt mesoteliom..



Figur 11 Diagnostisk tilnærming i biopsier og pleuravæske ved mistanke om pleuralt malignt mesoteliom.

6.10.6.3 Gradering av epiteloide mesoteliom

I epiteloide mesoteliom er morfologisk trekk som kjerneatypi, mitoserate og nekroser av prognostisk betydning (Kadota et al., 2012). På bakgrunn av dette, er det i WHO 2021-klassifikasjonen anbefalt gradering av epiteloide mesoteliom som lavgradig eller høygradig basert på scoring av kjernegrad og forekomst av nekroser; se Tabell 13 Gradering av pleuralt diffust epitelioid mesoteliom side 93. Gradering kan i noen tilfeller gjøres på biopsier, under forutsetning av at det er nekroser og tilstrekkelig tumorceller tilstede.

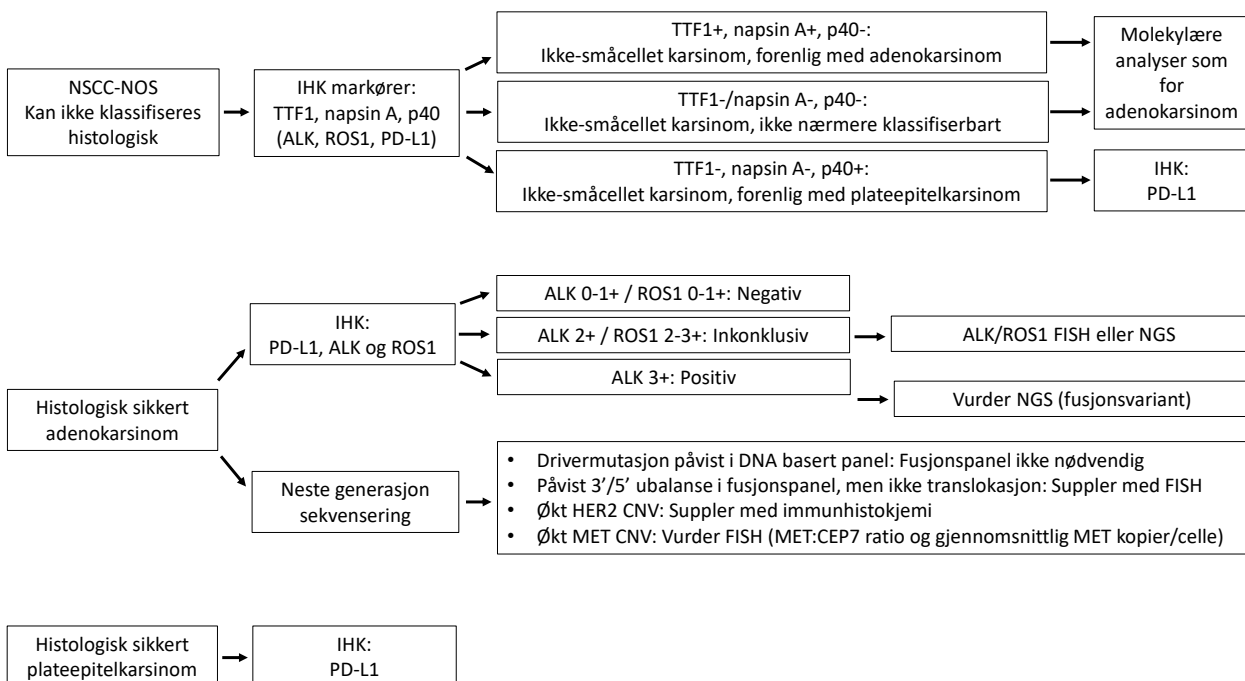
Gradering av pleuralt diffust epitelioid mesoteliom		Score
Kjerneatypi	Lett	1
	Moderat	2
	Grov	3
Mitoserate	Lav mitoserate: ≤ 1 mitose/2mm ²	1
	Intermediær mitoserate: 2-4 mitoser/2mm ²	2
	Høy mitoserate: ≥ 5 mitoser/2mm ²	3
	Kjernegrad I: Sum 2 eller 3	Sum
	Kjernegrad II: Sum 4 eller 5	
	Kjernegrad III: Sum 6	
Nekroser	Tilstede	

	Ikke tilstede	
Overall tumorgrad		
Lavgradig	Kjernegrad I, eller	
	Kjernegrad II uten nekroser	
Høygradig	Kjernegrad II med nekroser, eller	
	Kjernegrad III med/uten nekroser	

Tabell 13 Gradering av pleuralt diffust epiteloid mesoteliom

6.10.7 Spesifikt om immunhistokjemi, ikke-småcellet karsinom

Ved bruk av IHK for å skille mellom plate- og adenokarsinom, skal det brukes minimalt med markører for å sikre tilstrekkelig materiale til øvrige molekylære analyser (se Figur 12). Dobbelutfarging kan benyttes for å spare materiale.



Figur 12 Testalgoritmer for immunhistokjemiske undersøkelser og molekylære analyser i små biopsier/cytologiske prøver

6.10.7.1 PD-L1

Validert immunhistokjemisk test for PD-L1 skal gjøres som rutinemessig ledd i primærdiagnostikk («reflekstesting») på alle NSCC. Biopsimateriale anbefales, men cytologi kan også benyttes (Skov & Skov, 2017). Primært anbefales testkit med antistoff 22C3 (Dako), alternativt kan også antistoff SP263 (Ventana) benyttes. Andre PD-L1-antistoff anbefales foreløpig ikke brukt. Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk (tumor proportion score - TPS) skal angis med minimum følgende kategorier: <1 %, 1-49 %, 50-74 % og 75-100 % (se avsnitt 8.3.1 side 123) (Aguilar et al., 2018). PD-L1 uttrykket i immunceller vurderes foreløpig ikke.

6.10.7.2 ALK, ROS1 og NTRK

Alle ikke-småcellete karsinom av ikke-plateepitelkarsinomtype skal testes for uttrykket av ALK og ROS1 protein i tumorcellene. Se Figur 12 side 93.

6.10.8 Spesifikt om molekulære analyser

Siden det er flere gener som bør undersøkes mtp behandlingsrelevante forandringer, anbefales nestegenerasjonssekvensering framfor enkeltgenanalyser. Det er fortsatt ikke-småcellete karsinomer unntatt plateepitelkarsinom som skal testes, men for å unngå forsinkelser i behandlingsbeslutning anbefales det at molekulære analyser bestilles samtidig med eventuelle immunhistokjemiske analyser nødvendige for subklassifisering av tumor. Gener viktige for behandling av ikke-småcellete karsinom av ikke-plateepiteltype er oppsummert i Tabell 14 side 95. Forandringer i disse genene er gjensidig ekskluderende, dvs at dersom det er påvist mutasjon i f.eks EGFR genet, er det svært liten sannsynlighet for at det foreligger mutasjoner eller rearrangering i de andre genene. Det er f.eks derfor ikke nødvendig å bruke et NGS fusjonspanel dersom det er påvist mutasjoner i f.eks. EGFR, KRAS eller BRAF. Hos pasienter som skal opereres bør det utføres EGFR-analyse, siden EGFR-TKI er innført som adjuvant behandling hos pasienter med EGFR-mutasjoner i ekson 19 eller L858R. Hos disse pasientene er det ikke nødvendig å gjøre NGS, men ved eventuelt residiv/progresjon anbefales NGS av ny biopsi. Se for øvrig Figur 12 Testalgoritmer for immunhistokjemiske undersøkelser og molekulære analyser i små biopsier/cytologiske prøver side 93.

Gen	Type genforandringer	Funksjon	Forekomst	Analyse-metode	Pasient-karakteristika	Behandling	Kommentar
EGFR	Mutasjoner (SNV, InDels), ekson 18-21	RTK	12-15 %	DNA sekvensering	Ikke-røykere > røykere kvinner > menn	Ja	Ekson 20-insersjoner ikke aktuell for standard terapi
ALK	Rearrangering;	RTK	2-5 %	IHK (screening), FISH, NGS	Ikke-røykere > røykere Yngre > eldre pasienter	Ja	IHK antistoff anbefalt: 5A4 (Novocastra), D5F3 (Cell signaling)
ROS1	Rearrangering, mange fusjons partnere	RTK	1-2 %	IHK (screening), FISH, NGS	Ikke-røykere > røykere Yngre > eldre pasienter	Ja	IHK antistoff anbefalt: D4D6 fra Cell Signaling Technology og SP384 fra Ventana Medical Systems
KRAS	Mutasjon (SNV); hotspots kodon 12, 13 og 61		30 %	DNA sekvensering	Røykere >> ikke-røykere	Ja, kliniske studier (kun G12C)	
BRAF	SNV (V600E)	Thr/Ser kinase	2-3 %	DNA sekvensering		Ja	Non V600-mutasjoner ikke aktuell for BRAF-rettet behandling

RET	Rearrangering	RTK	1-2 %	FISH, NGS	Ikke-røykere > røykere Yngre > eldre pasienter	Ja, kliniske studier	
ERBB2 (HER2)	Ins ekson 18-21	RTK	2 %	DNA sekvensering	Ikke-røykere > røykere	Ja, kliniske studier	
NTRK1/2/3 (Haratake & Seto, 2021)	Rearrangering	RTK	1 %	IHK (screening), FISH, NGS		Ja	TRKA, TRKB og TRKC s
MET (Awad et al., 2016)	Ekson 14-mutasjoner i spleiseområder. Ekson 14 skipping. Amplifikasjon	RTK	3 %	Mutasjoner: DNA sekvensering Ekson 14 skipping: RNA-NGS/hybrid capture Amplifikasjon: FISH, NGS	Røykere > ikke-røykere Eldre > yngre pasienter	Ja	Ved påvist mutasjon i ekson 14 anbefales RNA basert NGS, ev. hybrid capture
NRG1	Rearrangering	Ligand til Erbb3	Ca 0,3 % (alle typer NSCLC), ca 30 % IMA	FISH, NGS (RNA/hybride capture)	Mucinøse adenokarsinom > andre ADC Kvinner > menn	Ja, kliniske studier	Inngår ikke i alle NGS-panel

Tabell 14 Oversikt over gener som bør inngå i molekylære analyser av adenokarsinom/NSCC-NOS

Forkortelser: RTK: reseptor tyrosin kinase; Thr: threonin; Ser: serin; SNV: singel nukleotid variant (punktmutasjon); InDels: insersjons og delesjonsmutasjoner; Ins: insersjonsmutasjoner; IMA: invasivt mucinøst adenokarsinom; ADC: adenokarsinom.

6.10.8.1 Prøvetaking og molekylære analyser

Prøvetaker: Det er viktig å sikre mest mulig biopsimateriale/cytologisk materiale. Dersom det er tatt mange biopsier kan disse legges på separate glass. Dette kan bidra til en mer effektiv utnyttelse av materialet, da ulike glass kan brukes til ulike undersøkelser.

Prøvematerialet: Optimal fikseringstid for små er biopsier 6-12 timer. Lang fikseringstid kan medføre dårlig DNA kvalitet. Dekalsinering av biopsi, kan også medføre dårlig DNA kvalitet. Ved lite prøvemateriale bør patolog vurdere om det er nødvendig med immunhistokjemisk undersøkelse for å spare mest mulig materiale til molekylærpatologisk undersøkelse. På snittglasset skal patologen ringe inn området med størst andel tumorceller. Andelen tumorceller skal anslås.

6.10.8.2 Besvarelse av molekylære analyser

Det bør tilstrebes at resultat med tolkning av molekylære analyser kommer klart fram i rapporten. Den molekylærpatologiske svarrapport bør inneholde følgende informasjon:

- Histologisk diagnose
- Prosentvis andel neoplastiske celler i området som er benyttet for molekylærpatologisk undersøkelse.
- Molekylærpatologisk metode/plattform/kit

- Hvilke genområder som er undersøkt. Ved bruk av NGS angis hvilke gener panelet dekker. For å unngå unødvendig mye informasjon som kan forvirre i selve svarrapporten, bør denne informasjonen legges ved som vedlegg.
- Resultat for relevante områder i gener med behandlingmessig konsekvens angis i svarrapport, se Tabell 14 Oversikt over gener som bør inngå i molekulære analyser av adenokarsinom/NSCC-NOSTabell 14 side 95.
- Ved økt kopinummervariasjon (NGS) for HER2, anbefales supplerende immunhistokjemisk undersøkelse mtp uttrykket av HER2 i tumorcellene, eventuelt FISH for vurdering av HER2:kromosom 17-ratio og gjennomsnittlig antall HER2-kopier/cellekjerne.
- Ved øt kopinummervariasjon (NGS) for MET bør FISH analyse vurderes, der både MET:kromosom 7-ratio og gjennomsnittlig antall MET kopier/cellekjerne angis.
- Ved rapportering av andre funn bør betydning og klinisk relevans av funnet kommenteres
- Det skal benyttes Human Genome Variation Society (HGVS) nomenklatur for angivelse av mutasjoner hvor koordinater oppgis både på nukleotid- og aminosyrenivå.
- Dersom materialet er uegnet for molekulære analyser skal årsak angis, f.eks om det er for lite tumorceller eller DNA tilstede, om det er dårlig DNA-kvalitet eventuelt andre årsaker
- Ved dårlig DNA kvalitet bør mulig årsak oppgis (lang fikseringstid, formalin-kvalitet, dekalsinert materiale)

6.10.8.3 EGFR analyser av plasma («flytende biopsi»)

Sirkulerende cellefritt tumor-DNA (ctDNA) er DNA som frigjøres til sirkulasjonen fra bl.a apoptotiske og nekrotiske tumorceller, og kan også sannsynligvis frigjøres fra levende tumorceller. I tilfeller hvor biopsitaking er vanskelig eller hvor biopsi/cytologisk materiale ikke er egnet for EGFR-analyse, kan validert EGFR-analyse av plasma brukes som alternativ i patologiavdelinger med egen molekulærseksjon. Det er anbefalt og enten bruke Cobas EGFR Mutation test v.2 CE-IVD (Roche, Basel, Switzerland) som er godkjent av US Food and Drug Administration eller Therascreen mutation kits (Qiagen, Hilden, Germany) som er godkjent av European Medicines Agency. Analyser av ctDNA forutsetter optimal logistikk og metode for håndtering av blodprøve, nøye beregninger av deteksjonsgrenser, omfattende validering av metode og fortløpende kvalitetskontroll. Ved negative analyseresultat skal det angis at mutasjon ikke er detektert, men at dette ikke utelukker at mutasjon er tilstede i tumor. Når det gjelder preanalytisk håndtering av blod, henvises det til The European Committee for Standardization (CEN), Standardization and improvement of generic pre-analytical procedures for in vitro diagnostics for personalized medicine (SPIDIA4P) og International Organization for Standardization (ISO) for oppdaterte retningslinjer. .

ANBEFALING

HISTOPATOLOGISK DIAGNOSTIKK

Det anbefales å bevare så mye vev som mulig for molekulær testing. For subklassifisering av ikke-småcellete karsinomer, anbefales minimalt med immunhistokjemiske markører (TTF-1 og napsin A som adenokarsinommarkører, og p40 og CK5/6 som plateepitelkarsinommarkør. Hvis subtypebestemmelse ikke er mulig kan terminologien NSCC-NOS brukes, men spesifikk diagnose skal tilstrebes.

AIS (adenokarsinom in situ), MIA (minimalt invasivt adenokarsinom), adenoskvamøst karsinom og storcellet karsinom diagnostiseres ikke i små biopsier eller cytologiske prøver.

Alle NSCLC skal testes for PD-L1-uttrykk med klon SP263 eller 22C3 (immunhostokjemisk metode). Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk skal angis med minimum følgende kategorier: <1 %, 1-49 %, 50-74 % og 75-100 %.

Alle NSCLC ikke-plateepitelkarsinom bør undersøkes for mutasjoner i EGFR, BRAF, KRAS, MET og HER2 genene, for translokasjoner av ALK, ROS1, NTRK og RET genene, samt for fusjonstranskript mellom MET ekson 13 og ekson 15

Det anbefales at IHC benyttes som primærscreening for ALK- og ROS1-rearrangering. Nestegenerasjonssekvensering er å foretrekke for molekylære analyser.

6.11 Screening for lungekreft

Målsetning: Tidlig diagnostikk og behandling for primært å redusere dødeligheten i befolkningen ved en enkel, skånsom og lett tilgjengelig undersøkelsesmetode som kan tilbys en definert risikopopulasjon over hele landet (prinsippet om likeutredning og likebehandling), og metoden må være dokumentert kostnadseffektiv.

6.11.1 Generelle forutsetninger

WHO utarbeidet i 1968 en liste med forutsetninger for screening (J. M. Wilson & Jungner, 1968). Norge har også egne kriterier:

Tilstand

1. Tilstanden skal være et viktig helseproblem
2. Tilstandens naturlige forløp skal være tilstrekkelig kjent
3. Tilstanden skal ha en symptomfri fase som kan detekteres

Test

4. Det må finnes en sikker, presis og validert test
5. Kriterier og prosedyrer for videre oppfølging av testpositive må være definert
6. Testmetoden skal være akseptabel for målgruppen

Behandling

7. Det må finnes tiltak eller behandling som gir bedre effekt i tidlig stadium enn ved klinisk diagnostikk
8. Tiltak/behandling må være etablert og godt dokumentert
9. Tiltak/behandling skal være akseptabel for målgruppen

Screeningprogrammet

10. Screeningprogrammet skal redusere sykdomsspesifikk dødelighet eller sykkelighet av tilstanden
11. Helsegevinstene må være større enn de negative effektene
12. Personvern og juridiske aspekter må være ivaretatt.
13. Screeningprogrammet skal være akseptabelt fra et etisk perspektiv
14. Informasjon om deltagelse i screeningprogrammet må være kunnskapsbasert og bidra til informerte valg.

Kostnader, økonomiske konsekvenser

15. Screeningprogrammet skal tilfredsstillere kravene til kostnadseffektivitet (Investeringskostnader, kostnader ved innføring av programmet (eller innføring av endringen som er foreslått), årlige kostnader til programmet, sammenliknet med 0-alternativ).
16. Det må foreligge en plan for ledelse, kvalitetssikring og evaluering av programmet.

6.11.2 utfordringer ved lungekreft-screening

Det er en rekke utfordringer ved en eventuell innføring av et screeningprogram for lungekreft. Blant annet er utvalgskriterier og kapasitet i utredning sentrale spørsmål. For en grundig drøfting av dette, vises til et publisert nordisk protokoll-forslag (Pedersen et al., 2017).

6.11.3 Lavdose CT-screening

Lavdose CT har vist å være effektiv for å diagnostisere lungekreft i tidlig stadium (Spiro, 2012). Men pga. for eksempel lead-time og length-time bias er tidlig diagnostikk ikke alltid ensbetydende med at lungekreftdødeligheten også blir redusert. For å se om screening har effekt for lungekreftdødelighet er det behov for større randomiserte studier.

Gjennom de siste 10 år har flere internasjonale studier (Aberle et al., 2011; Aberle et al., 2013; Dominioni et al., 2012; Oken et al., 2011; Saghir et al., 2012) undersøkt effekten av screening. Særlig to studier har fokusert på lungekreftdødeligheten. Den første studien er en amerikansk studie med over 50 000 deltakere (NLST-studien), og denne har vist redusert lungekreftdødelighet på 20 % og reduksjon av totaldødelighet med 6,7 %. NLST sammenlikner screening med enten lavdose-CT eller rgt. toraks av risikoindivider i alderen 55-75 år og som har røykt minimum 30 pakkeår (Aberle et al., 2011). En lignende større europeisk randomisert studie fra Nederland og Belgia (NELSON-studien) med ca 16000 deltakere sammenligner lavdose CT med en kontrollgruppe som ikke får noen intervensjon. NELSON-studien viste at dødeligheten ble redusert mer enn det som var vist i NLST med signifikant dødelighets-reduksjon på 26 % hos menn og opp mot 60 % hos kvinner. I NELSON har man brukt volummålinger ved vurdering av kreftsuspekterte noduli, hvilket kan forklare at et lavt antall noduli er blitt henviset til videre utredning (2,3 %) sammenholdt med NLST (27 %) (de Koning et al., 2020).

I Norge og i det fleste land i Europa har man ventet på resultater fra NELSON før man evt ville anbefale screening av høyrisiko-individer. Både European Respiratory Society (ERS) og European Society of Radiology (ESR) anbefaler innføring av screening med lavdose CT (Kauczor et al., 2015). EU kommisjonen publiserte 20. september 2022 en anbefaling om å utbygge lungekreft screenings program for høyrisiko personer mellom 50 -75 år (https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_5562).

Estimater gjort utfra tidligere studier og fra beregninger fra det norske folkehelseinstituttet viser at et sted mellom 60000 og 80000 storrøykere i aldersgruppen 55-75 år oppfyller kriteriene til å være med i et norsk lungekreft-screeningprogram. Et norsk gjennomføringsstudie for lungekreftscreening (TIDL), i tidligere Akershus fylke, ble i 2022 satt i gang etter støtte fra Kreftforeningen (<https://kreftforeningen.no/en/lung-cancer-screenings-to-begin-in-norway/>). Resultatene viser at interessen er stor blant befolkningen for et tilbud om lungekreftscreening, over 10 % av de 125 000

inviterte signerte samtykke for å delta i forskningsprosjektet og bli vurdert for screening. Det anbefales at røykeavvenning inngår som en sentral del av et etablert screeningprogram.

6.11.4 Konklusjon

NLST og NELSON har vist signifikant reduksjon i lungekreftdødeligheten ved screening med lavdose CT. Internasjonale faglige retningslinjer og EU kommisjonen anbefaler at lungekreftscreening gjennomføres. Også Norsk lungekreftgruppe mener lungekreftscreening bør etablere som et systematisk tilbud i Norge.

6.12 Kreftmelding

Fra 2014 er den lovpålagte meldingen av alle nydiagnostiserte tilfeller av lungekreft i Norge blitt elektronisk (KREMT). Meldingen er modulbasert og delt inn etter hvor i forløpet av sykdommen pasienten er. I alt er det seks ulike moduler som kan bli aktuelle. Hvert foretak har eget, felles brukernavn og passord. Det er også mulig å få tilgang til statistikk fra egen helseinstitusjon. Meldingsmodulene er:

1. **Utredning:** Leveres av sykehuset som har utredet og deltatt i avgjørelsen om behandlingsvalg. Skal leveres så snart behandlingsbeslutning er tatt.
2. **Strålebehandling:** Leveres av den kreftavdelingen som utfører strålebehandling, uansett type eller intensjon.
3. **Medikamentell behandling:** Leveres av den avdelingen som gir medikamentell behandling.
4. **Kirurgi:** Leveres av kirurgisk avdeling så snart operasjonen er gjennomført.

6.13 Oppsummering utredning av lungekreft

Utredning skal lede til et behandlingsvalg som er basert på histopatologisk diagnose og undergruppe, tumors lokalisasjon og utbredelse (cTNM og klinisk stadium I-IV) samt pasientens funksjonstilstand.

Utredningen består av:

- **Anamnese** inklusive yrkes- og røykeanamnese (angi sigaretter pr. dag og antall år) og klinisk undersøkelse
- **Respirasjonsfysiologi:** spirometri, DLCO (diffusjonskapasitet) og hjerte-lungefunksjon med belastningstester (eks trappetest/CPET) (Adabag et al., 2010; Brunelli et al., 2012; Brunelli et al., 2009; Brunelli, Pompili, & Salati, 2010; Salati & Brunelli, 2012).
- **EKG og hjertefunksjon** (Fleisher et al., 2007) (Poldermans et al., 2010).
- **Performance status** 0-4
- **Komorbiditet** som for eksempel KOLS og koronarsykdom (type / grad), og ECOG har (i tillegg til krefttilstanden) betydning for:
 - Vurdering av per- og postoperativ risiko for komplikasjoner
 - Pulmonal restfunksjon eller invaliditet (etter kurativ behandling)
- **Orienterende blodprøver:** Hb, hvite, granulocytter, trombocytter, CRP, Na, K, kreatinin, albumin, Ca, ALP, gGT, ALAT, bilirubin, LD, gir en generell oversikt og kan bidra til å indikere organpåvirkning og eventuelt grad av sykdomsutbredelse.
- **Radiologisk undersøkelser** for vurdering av utbredelse
 - Rtg. toraks, CT toraks, MR caput. Alltid PET-CT ved vurdering av kurativ behandling.
- **Biopsi av tumor og/eller metastaser** for histologisk/cytologisk diagnose
 - Bronkoskopi, EBUS, bildeveiledet biopsi

Tverrfaglig møte skal gjøre beslutning om behandling og oppfølging: et samarbeid mellom radiolog, nukleærmedisiner, patolog, onkolog, torakskirurg og lungelege som tar stilling til teknisk og medisinsk operabilitet (tumor og pasient), ev. annen palliativ tumorrettet behandling.

Pasient og pårørende skal ha løpende og god informasjon.

For ytterligere informasjon om anbefalt utredning henvises til oppdaterte internasjonale handlingsprogram

- ESTS (http://www.ests.org/guidelines_and_evidence/ests_guidelines.aspx)
- ACCP (<https://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/CHEST-Guideline-Topic-Areas/Thoracic-Oncology>)
- NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
- ESGE/ERS/ESTS (Vilman et al., 2015)
- ESMO (<https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours>)
- Fleischner society (MacMahon et al., 2017)

6.13.1 Røykeslutt

I en rapport fra Surgeon General i 2014 slås det fast at fortsatt røyking etter diagnostetidspunkt reduserer behandlingseffekten og gir mer bivirkninger av både cytostatika og strålebehandling. Fortsatt røyking fører også til dårligere prognose og større risiko for tilbakefall ved alle behandlingsmodaliteter. Det anbefales derfor å oppmuntre til røykeslutt hos alle pasienter med nyopptaget lungekreft (Warren, Alberg, Kraft, & Cummings, 2014).

7 Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved ikke-småcellet lungekreft i stadium I-III. Operasjon skal anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable. Hos pasienter i stadium I-III som er inoperable eller som ikke ønsker operasjon er strålebehandling et alternativ. Kjemoterapi alene er ikke kurativt, men kan sammen med kirurgi og/eller strålebehandling øke muligheten for helbredelse.

- I stadium I anbefales kirurgi alene. For medisinsk inoperable pasienter er kurativ strålebehandling et alternativ.
- I stadium II kombineres kirurgi med adjuvant kjemoterapi hos pasienter under 70 år. Medisinsk inoperable pasienter i stadium II kan få strålebehandling, eventuelt kombinert med kjemoterapi.

Stadium III er en heterogen gruppe der optimal behandling differensieres i forhold til T- og N-stadium. Kurativ eller ikke-kurativ behandlingsintensjon må vurderes i forhold til definerte prognostiske faktorer. Allmenntilstand (performance status/ECOG-status) er det viktigste kriterium, og ved ECOG-status 2 eller dårligere er kurativt opplegg neppe indisert. Alder, vekttao og tumorstørrelse må også tas i betrakning, men bør ikke enkeltvis være ekskluderende for kurativ intensjon.

- Stadium IIIA - ulike behandlingsalternativer:
 - konkomitant kjemoradioterapi (anbefales på bakgrunn av best dokumentasjon)
 - sekvensiell kjemoradioterapi
 - kirurgi kan være aktuelt hos utvalgte pasienter, da ofte i kombinasjon med onkologisk behandling
- Stadium IIIB er inoperable, men vurderes for kurativ kjemoradiasjon
 - konkomitant kjemoradioterapi (anbefales på bakgrunn av best dokumentasjon)
 - sekvensiell kjemoradioterapi

Pasienter med stadium III-sykdom og redusert allmenntilstand eller annen negativ prognostisk faktor er aktuelle for ikke-kurativ behandling, men bør likevel diskuteres i tverrfaglig møte (Se Kap. 8 Ikke-kurativ behandling av NSCLC side 118).

7.1 Kirurgi

Reseksjon med kurativt siktemål er aktuelt ved behandling av lungekreft i stadium I og II. Det er vist at resultatene er bedre når kirurgien blir utført av spesialister i torakskirurgi ved sentre med et visst minimum antall årlige operasjoner (Al-Sahaf & Lim, 2015). Ved kirurgi må en alltid sette sanering av kreft som høyeste mål, og således alltid tilstrebe R0 reseksjon. Alikevel bør en tilstrebe skånsomhet ved operasjonen slik at luftlekkasje og drenstid blir minst mulig (Refai et al., 2011).

7.1.1 Indikasjoner

- cT1-3N0-1M0 [C]
- For *sulcus superior*, se kapittel 7.5.
- cT4N0-1M0 der T4-status reflekterer innvekst i resektabel mediastinal struktur (f eks carina, v. cava superior), virvelcorpus, eller i tiliggende lungelapp
- Resektabel tumor, N0 og kontralateral synkron tumor behandles som to primære lungekreft-tilfeller hvis begge er kurable

7.1.2 Spesielle situasjoner

7.1.2.1 N2-sykdom

Spredning til N2-lymfeknuter forverrer prognosen. Randomiserte studier har vist liten nytte av operasjon ved preoperativt påvist spredning til N2-lymfeknuter (Albain et al., 2009; van Meerbeeck et al., 2007), noe som understreker behovet for grundig mediastinal utredning. cN2-sykdom bør derfor ikke rutinemessig opereres utenfor spesifikke studier. Likevel kan det utfra data på subgrupper i nevnte studier, og andre ikke-randomiserte studier, være indikasjon for operasjon av utvalgte pasienter etter grundig diskusjon i tverrfaglig møte. Singel, liten N2-lymfeknute (< 3 cm) med liten primærtumor kan være et slikt unntak.

Peroperativt oppdaget N2 (pN2) bør tilbys adjuvant behandling med kjemoterapi med start innen 8 uker, men ikke rutinemessig stråleterapi. Dersom ufri rand (R1-R2) kan postoperativ stråleterapi være aktuelt (se avsnitt 7.2.2 Postoperativ strålebehandling side 105). Rekkefølgen på strålebehandling og kjemoterapi er ikke sikkert avklart, men trolig er det gunstig å gi kjemoterapi før strålebehandling (Francis et al., 2017). Individuelle hensyn i forhold til alder, komorbiditet og allmenntilstand vil være avgjørende (Se også kapittel 7.2.2 og 7.3.1).

7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase

Solitær hjerne - eller binyremetastase som kan reaseres radikalt eller behandles med stereotaktisk stråleterapi bør ikke oppfattes som kontraindikasjon mot lungekirurgi (Weichselbaum & Hellman, 2011). Ved radikaloperert primærtumor og enten reaseresert eller stereotaktisk bestrålt singel metastase, bør adjuvant kjemoterapi vurderes som ved stadium II/III. Se også avsnitt 8.1.6 side 123.

7.1.2.3 *Sulcus superior*-tumor

Se eget avsnitt 7.5.

7.1.2.4 Karsinoider

Atypiske og typiske karsinoider opereres som NSCLC. Se kapittel 11.1.2 side 174.

7.1.2.5 Residiv

Intratorakalt residiv av NSCLC har dårlig prognose, men reseksjonsinngrep kan bedre overlevelsen (Hishida et al., 2006) og bør tilbys hvis mulig. Ved tvil om man står overfor residiv eller en metakron primærcancer, utføres utredning og behandling som ved primærcancer. Kurativ kjemoradioimmunterapi som ved stadium III kan vurderes (se avsnitt 7.4 side 110).

ANBEFALING

KURATIV BEHANDLING NSCLC

Stadium I. Kirurgi alene. Ved inoperabilitet: kurativ stråleterapi.

Stadium II: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet: kurativ stråleterapi.

Stadium III: Ved N0-N1: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet eller cN2: Kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi, etterfulgt av immunterapi ved PD-L1-pos..

Ved R1/R2: Postoperativ stråleterapi kan vurderes etter adjuvant kjemoterapi.

7.1.3 Kirurgisk teknikk

7.1.3.1 Tilganger

Video-assistert torakoskopisk kirurgi (VATS) har blitt et foretrukket alternativ for lungekreft i stadium I-II, samt ved perifere svulster opp til 6 cm uten lymfeknuteinvolvering. Noen norske sykehus har også innført robot-assistert torakoskopisk kirurgi (RATS) som en videreføring av VATS (Veronesi, Novellis, Voulaz, & Alloisio, 2016). Den kirurgisk-onkologiske kvaliteten blir ikke kompromittert selv om inngrepet gjøres ved VATS (Berry, D'Amico, Onaitis, & Kelsey, 2014). Dersom dette ikke er mulig, kan det gjøres anterolateral muskelsparende torakotomi, evt posterolateral thorakotomi. VATS er vist å minske perioperative komplikasjoner og postoperativ smerte. VATS har også mindre negativ effekt på postoperativ lungefunksjon og immobilisering enn torakotomi, og er dermed å foretrekke på individer med dårlig lungefunksjon (Falcoz et al., 2015). Reseksjon via median sternotomi er aktuelt dersom det samtidig skal utføres hjertekirurgi.

7.1.3.2 Reseksjoner

7.1.3.2.1 Parenkym

Hoveddelen av kirurgiske reseksjoner utgjøres av lobektomier/bilobektomier og er gullstandard for behandling av primær lungekreft. Sublobære reseksjoner kan utføres dersom lungekapasiteten er lav og en ønsker å spare lungeparenkym. Bilobektomi kan gjøres ved høyresidig tumor ved overvekst på tilgrensede lapp. Pneumonektomi utføres ved overvekst på samtlige lapper i en lunge eller ved tumorvekst som omfatter hovedbronkus.

Sublobære reseksjoner har høyere mortalitet og økt risiko for lokalt residiv og skal kun vurderes hos individer med dårlig lungefunksjon. I slike situasjoner må en også vurdere morbiditeten av tilgangen (VATS vs. torakotomi) i forhold til resulterende morbiditet av volum lungevev fjernet (pneumonektomi vs. lobektomi vs sublobær reseksjon) (McKenna et al., 2008). Sublobære reseksjoner har kurativt potensiale og er et alternativ til lobektomi ved svært begrenset lungefunksjon. En reseksjonskant på mer enn 2 cm ved større svulster og mer enn svulstens diameter er å foretrekke ved kilereseksjon av primær lungekreft. Segmentreseksjon er vist i flere studier å være et bedre alternativ enn ikke-anatomisk kilereseksjon (Kodama, Doi, Higashiyama, & Yokouchi, 1997). Stereotaktisk strålebehandling kan også være et alternativ i disse situasjonene (D. De Ruysscher, Nakagawa, & Asamura, 2014).

Dersom radikalitet ikke kan oppnås med lobektomi (på høyre side ev. bilobektomi), utføres pneumonektomi eller sleeve lobektomi. Pneumonektomi gir ofte betydelig funksjonsinnskrenkning og

medfører økt risiko for peri- og postoperative komplikasjoner sammenliknet med lobektomier. Ved mindre overvekst på tilgrensende lapp, kan lobektomi pluss kile- eller segmentreseksjon overveies for å bevare lungevev og for å minske operasjonsrisikoen. Parenkymsparende inngrep (sleeve-reseksjon) bør derfor overveies også hos pasienter som anses å tåle pneumonektomi (Ferguson & Lehman, 2003) [D].

7.1.3.2.2 Utvidet reseksjon

Dersom tumor vokser inn i toraksveggen, diafragma eller mediastinale strukturer utføres hvis mulig en *bloc*-reseksjon.

7.1.3.2.3 Lymfeknutedisseksjon

Ved lungekreftkirurgi bør en gjøre en reseksjon av hilære og mediastinale lymfeknuter. Dette kan gjøres som lymfeknute-sampling eller -disseksjon. Ved sampling henter en ut enkeltvise lymfeknuter fra hver ipsilaterale stasjon, mens en ved disseksjon tar bort alt vev, inkludert lymfeknuter, fettvev og bindevev, fra hver stasjon. Stasjonene må nøye nummereres etter IASLC sitt lymfeknutekart, 8. utgave (se avsnitt 18.1.3 **Lymfeknute-oversikt, UICC 8. utgave** side 273).

Hovedmotivet for å ta ut lymfeknuter er for å sikrest mulig bestemme pTNM for å kunne vurdere om adjuvant behandling skal gis. I European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) guidelines anbefaler man å alltid gjøre systematisk disseksjon av alle lymfeknutestasjoner, så fremt det er mulig. Flere studier viser en trend mot bedret overlevelse ved lymfeknutedisseksjon sammenlignet med sampling. Det er også noen studier som ikke viser noen forskjell ved de forskjellige teknikkene.

Systematisk lymfeknutesampling er minstekrav ved lungekreftkirurgi fordi det gir en sikrere stadielinndeling, og i visse analyser, en trend mot bedre overlevelse.

7.1.3.2.4 Ufri reseksjonsrand eller infiltrasjon i visceral pleura

Re-reseksjon bør diskuteres påny på MDT møtet, men erfaringsmessig er reoperasjon sjelden aktuelt [C]. Hvis det ikke ligger til rette for re-reseksjon, tilbys strålebehandling (se eget avsnitt) evt kombinert med kjemoterapi (Francis et al., 2017). NB! Merking av antatt ufrie områder med metallklips kan være til stor nytte for definisjon av målvolument ved evt påfølgende strålebehandling.

Infiltrasjon i viscerale pleura er ikke ensbetydende med ufri rand (altså fortsatt R0), men kan gi økt risiko for lokalt residiv. Merk at infiltrasjon i viscerale pleura gir økt T-stadium: T1a-c utfra størrelse blir T2a ved visceral infiltrasjon. Men T2a blir ikke T2b etc, og visceral infiltrasjon gir dermed ikke grunnlag for endret indikasjon for adjuvant kjemoterapi. Det diskuteres internasjonalt om store svulster (>5 cm) med dyp infiltrasjon (PL 2-3) kan ha nytte av postoperativ stråleterapi (Lakha, Gomez, Flores, & Wisnivesky, 2014), men foreløpig er evidensen ikke veldig sterk i fordel dette.

ANBEFALING

KIRURGI NSCLC

Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon tilstrebes ved innvekst i nabostrukturer.

Det bør gjøres systematisk disseksjon av, eventuelt sampling fra, alle tilgjengelige lymfeknutestasjoner.

Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknutedisseksjon.

Ved ufri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.

7.2 Strålebehandling

Pasienter i stadium I-III som er teknisk inoperable eller inoperable grunnet komorbiditet (medisinsk inoperable) samt pasienter som ikke vil opereres, vurderes for primær strålebehandling med kurativ intensjon.

Det er ikke publisert randomiserte studier som har sammenlignet kirurgisk behandling med kurativ fraksjonert strålebehandling, men nylig er det publisert sammenslåtte data fra to små studier som randomiserte mellom lobektomi (n=27) og stereotaksi (n=31) (Chang et al., 2015). 3-års overlevelse hos gruppen som fikk stereotaksi var 95 %, mot 79 % hos de opererte (p=0.037).

Omlag 40 % av alle NSCLC er lokalavansert (st III) ved diagnosetidspunktet, og ved begrenset sykdom og god allmentilstand er strålebehandling med kurativt siktemål aktuelt for disse. Se avsnitt 7.4 side 110.

Pasienter med NSCLC stadium I-III som er i dårlig allmentilstand (ECOG 3-4) og/eller har betydelig spontant vekttap (større enn 5 % i 3 måneder eller større enn 10 % i 6 måneder), har en så dårlig prognose at det i de fleste tilfeller ikke er indisert med kurativ rettet behandling. Det forventes permanent lungefunksjonsnedsettelse ved dose over 20 Gy mot friskt lungevev. Derfor bør V20 (andel av totalt lungevolum, eksklusiv CTV, som mottar 20 Gy) ikke overstige 35 %. Radiokjemoterapi er ikke anbefalt hos pasienter med dårlig lungefunksjon (FEV1 < 1.0 L/s). Man kan i slike situasjoner tilby palliativ strålebehandling med et hypofraksjonert regime, evt kombinert med systemisk behandling. Se kapittel 8.1.1.

7.2.1 Preoperativ strålebehandling

Preoperativ strålebehandling er ikke indisert, bortsett fra ved Pancoast og ved lokalavansert sykdom med innvekst i brystvegg (T3N0) (se kapittel 7.5).

7.2.2 Postoperativ strålebehandling

Flere store analyser har vist at postoperativ strålebehandling gir dårligere overlevelse ved pN0 og pN1 sykdom, mens noen har antydnet bedre overlevelse ved pN2 under forutsetning av at stråledosen ikke overstiger 54 Gy (Corso et al., 2015). Imidlertid er det nylig kommet data fra en stor (n=501), moderne randomisert fase III-studie, som viser at at radikalopererte med pN2-sykdom ikke har nytte av postoperativ stråleterapi (ESMO Virtual Congress 2020, LBA3_PR).

Derimot kan postoperativ strålebehandling redusere risiko for lokale residiver ved ufri reseksjon (mikroskopisk (R1) og makroskopisk (R2) irradikalitet; gjelder både innvekst i bronkialtre, mediastinum og pleura parietale) (Wang et al., 2015), men den absolutte nytten av stråleterapi også her er nok i stor grad ukjent. Det er derfor grunnlag for individuell vurdering, der pasientens syn også må vektlegges.

Ulempen er først og fremst risiko for lunge- og hjertesekveler. Samtidig har man nå mer effektiv residivbehandling å tilby enn tidligere. Dersom man velger å avstå fra postoperativ strålebehandling bør disse pasientene kontrolleres noe hyppigere enn radikalopererte pga. høyere residivrisiko, for eksempel med CT hver 4. måned første 2 år.

Etter pneumonektomi vil postoperativ stråleterapi neppe være aktuelt, pga redusert lungefunksjon og komplikasjonsfare. Også ved marginal lungefunksjon, bør man overveie å avstå fra strålebehandling.

ANBEFALING

POSTOPERATIV STRÅLETERAPI

Postoperativ stråleterapi anbefales ikke verken ved pN0/pN1 eller pN2, ei heller ved infiltrasjon i pleura viscerale (PL1)

Postoperativ stråleterapi kan vurderes ved mikroskopisk irradikalitet (R1), i så fall gis 2 Gy x 30 = 60 Gy.

Postoperativ stråleterapi kan vurderes ved makroskopisk irradikalitet (R2), i så fall gis 2 Gy x 30-35 = 60-70 Gy, eventuelt konkomitant med kjemoterapi som ved primær kjemoradiasjon.

7.2.3 Stereotaktisk strålebehandling

Strålebehandling med stereotaktisk teknikk er aktuelt ved inoperabel stadium I til T3N0-sykdom. Ved stereotaksi kan man gjennom bruk av mange feltretninger og gjerne ikke-koplanare felt, gi en adskillig høyere dose til tumorvev mens strålebelastningen til det friske vevet holdes på et akseptabelt lavt nivå. Det anvendes ekstrem hypofraksjonering, og et regime med 3 fraksjoner på 15-20 Gy (med biologisk effektiv totaldose tilsvarende over 100 Gy med konvensjonell fraksjonering) er mest brukt. I tillegg til denne radiobiologiske fordelene (høyere dose til tumor), er en slik behandling også pasientvennlig (kort behandlingstid) og den sparer apparattid.

Aktuelle svulster må ha begrenset størrelse (< 6 cm) og ved beliggenhet nær sentrale strukturer vurderes ofte flere (oftest 5-11) fraksjoner med lavere dose pr fraksjon.

Flere studier med stereotaksi ved stadium I NSCLC har vist lokal kontroll hos ca 90 % og 3-års sykdomsspesifikk overlevelse på 72-88 % av pasientene (Gulstene, Ruwanpura, Palma, & Joseph, 2022). Uansett alder har behandlingen en lav toksisitet (RTOG grad 3 toksisitet < 10 %) og risikoen for alvorlig senskade er under 3 %. En viktig faktor i risikoen for senskade er tumorens beliggenhet. Det er større risiko ved sentrale tumorer, spesielt de som ligger nær hovedbronkus og øsofagus (fare for fisteldannelse) (Lindberg et al., 2021). Stereotaksi er nå standardbehandling for ikke-operable stadium I NSCLC pasienter.

7.2.4 Protonterapi

Det er så langt ingen evidens for at protonbehandling av lungekreft gir bedre lokal kontroll, økt overlevelse eller mindre bivirkninger enn foton-basert strålebehandling (Liao et al., 2018; Nantavithya et al., 2018; N. V. Patel et al., 2021). Protonstråling har følgelig ingen plass i rutinebehandling av lungekreft, men en rekke studier pågår (Mesko & Gomez, 2018).

7.2.5 Radiofrekvensablasjon (RFA)

Ved denne teknikken benyttes vekselstrøm til å danne høyfrekvente mikrobølger i en elektrode som under CT-veiledning føres inn i tumor. Oppvarming fører til vevsnekrose. Metoden har vist seg å være trygg og effektiv ved primære lever- og hjernetumores og brukes også ved lungesvulster (Palussière et al., 2021). Aktuelle for RFA er pasienter med histologisk verifisert sykdom med kontraindikasjoner mot kirurgi og strålebehandling, for eksempel ved residiv i tidligere bestrålt område. Inklusjonskriteriene omfatter største tumordiameter <3 cm og >1 cm avstand til sentrale blodkar eller luftveier. Behandlingen kan også gjentas. Dårlig hjerte/ lungefunksjon eller gjennomgått pneumonektomi er eksklusjonskriterium. Pneumotoraks etter inngrepet er rapportert hos ca 15-42 % av pasientene (von Meyenfeldt et al., 2011).

7.3 (Neo-)adjuvant medikamentell behandling

7.3.1 Preoperativ kjemoterapi

Studier av neoadjuvant kjemoterapi angir økt overlevelse ved kombinasjonsbehandling (Song et al., 2010), men ikke i en slik grad at neoadjuvant behandling kan anbefales utenfor kliniske studier, og ikke bedre enn adjuvant kjemoterapi. Totalt sett er det derfor grunnlag for å anbefale adjuvant kjemoterapi framfor neoadjuvant kjemoterapi.

ANBEFALING

NEOADJUVANT KJEMOTERAPI

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

7.3.2 Adjuvant behandling etter kirurgi

En rekke studier og metaanalyser har vist gevinst i overlevelse med kombinert kjemoterapi etter kirurgi sammenlignet med kirurgi alene (Bradbury et al., 2016). En studie av Intergroup JBR 10 (Winton et al., 2005) viste 5-års overlevelse på 69 % ved adjuvant cisplatin og vinorelbin mot 54 % ved kirurgi alene og danner grunnlaget for anbefalt kjemoterapiregime. Nyere studier har vist likeverdig effekt, men mindre toksisitet og enklere håndtering (ikke dag 8-behandling) av cisplatin/pemetreksed sammenlignet med cisplatin/vinorelbin for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom (Kenmotsu et al., 2020; Kreuter et al., 2013). Studiene inkluderte ikke stadium IA og subgruppeanalyser på stadium IB (svulststørrelse 3-5 cm) viser ingen sikker gevinst (Butts et al., 2010). Pemetreksed bør ikke gis ved GFR under 45 ml/min, mens dosering av vinorelbin ikke påvirkes av redsert nyrefunksjon.

Dagens TNM8 er noe endret i forhold til TNM-systemet som ble benyttet da studiene ble gjennomført, men det anbefales likevel at adjuvant kjemoterapi tilbys pasienter som er i stadium IIA i henhold til TNM8 (svulststørrelse >4 cm). I studiene ble adjuvant behandling anbefalt startet innen 8 uker, men det er også data som tyder på at senere start (opp til 4 måneder postoperativt) gir forbedret prognose sammenlignet med ingen adjuvant behandling (Salazar et al., 2017).

Generelt anbefales adjuvant kjemoterapi kun til pasienter < 70 år, men det skal tas hensyn til pasientens biologiske alder (Fruh et al., 2008). Nyere data tyder på effekt også i høyere aldersklasser, karboplatin-

basert terapi kan da vurderes (Cuffe et al., 2012). Det er lite evidens for nytte av vekstfaktorstøtte (G-CSF), men dette kan eventuelt vurderes ved nøytropeniproblematikk som vanskeliggjør opprettholdelse av doseintensitet (Genova, Rijavec, & Grossi, 2016).

Ved storcellet neuroendokrint karsinom anbefales adjuvant kjemoterapi også ved stadium IB, med cisplatin/etoposid (se avsnitt 11.2.3 side 177).

7.3.2.1 Opererte med EGFR-mutasjon

Pasienter med operert EGFR-mutert ikke-småcellet lungekreft vil kunne ha nytte av adjuvant behandling med EGFR-hemmeren osimertinib. Det er publisert en fase III-studie som randomiserte 682 opererte pasienter i stadium IB-IIIA med enten delesjon i ekson 19 eller punktmutasjonen L858R til 3 års behandling med enten placebo eller osimertinib 80 mg x1 p.o. (Wu et al., 2020). Pasientene kunne ha fått standard adjuvant kjemoterapi før randomisering. Sykdomsfri overlevelse to år etter randomisering var markert bedre i gruppen som fikk osimertinib (89 %) sammenlignet med placebogruppen (52 %). Forskjellen var tydeligst hos pasienter som hadde sykdomsstadium II eller III (HR 0,17). Sannsynligheten for utvikling av hjernemetastaser var også lavere i gruppen som fikk osimertinib. Totaloverlevelsestallene er foreløpig umodne. Det var ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse hos osimertinib-behandlede pasienter som hadde fått, eller ikke fått, adjuvant kjemoterapi før oppstart osimertinib. Det er derfor ikke opplagt at det er grunnlag for å gi kjemoterapi, men siden vi har langtidsoverlevelsesdata som viser signifikant positiv effekt av slik behandling er det trolig fornuftig å ikke utelate denne behandlingen til pasienter hvor dette kan være aktuelt (stadium II-III, god allmentilstand, under ca 70 år).

Osimertinib som adjuvant behandling ble vurdert i Beslutningsforum 29.08.22 med følgende vedtak:

«Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi innføres til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.»

7.3.2.2 Immunterapi som adjuvant behandling

Også immunterapi synes å ha effekt som adjuvant behandling hos pasienter med operert ikke-småcellet lungekreft. I IMpower 101-studien ble 1005 pasienter i stadium IB til IIIA randomisert etter operasjon og standard adjuvant kjemoterapi til enten PD-L1-antistoffet atezolizumab (1200 mg iv hver 3. uke i inntil 1 år) eller observasjon (Felip et al., 2021). 3-års sykdomsfri overlevelse hos pasienter i stadium II-IIIA, og med PD-L1-uttrykk på minst 1 % av tumorcellene, var 60 % i atezolizumab-behandlet gruppe, mot 48 % i observasjonsgruppen. For totalgruppen (stadium IB-IIIA og alle PD-L1-nivåer) var tilsvarende tall 58 % og 53 %. Totaloverlevelsesdata er foreløpig umodne. Dette behandlingsregimet er til vurdering i Nye metoder.

ANBEFALING

ADJUVANT KJEMOTERAPI

Kun aktuelt ved stadium II og III.

Det gis fire kurer cisplatin + pemetreksed (ikke-plateepitelkarsinom) eller cisplatin + vinorelbin (plateepitelkarsinom, eller dersom pemetreksed ikke kan gis).

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.

Aktuelt hos pasienter ≤ 70 år i god allmenntilstand (ECOG 0-1).

"Biologisk unge" > 70 år bør vurderes for adjuvant kjemoterapi, karboplatin kan da være et alternativ til cisplatin.

Radikalopererte pasienter i stadium Ib til III med påvist EGFR-mutasjon (delesjon i ekson 19 eller L858R) bør vurderes for adjuvant behandling i inntil 3 år med osimertinib. Kjemoterapi før oppstart EGFR-TKI vurderes gitt til disse etter vanlige rutiner.

7.3.2.3 Cis-vin-regime

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Cisplatin	75 mg/m ² i.v.
Dag 1 + dag 8	Vinorelbin	30 mg/m ² i.v. ev. 60 mg/m ² p.o.
Ny kur gis dag 22		

Tabell 15 Cis-vin-regime

Ikke alle pasienter klarer å gjennomføre fire kurer (Winton et al., 2005). Hos eldre pasienter kan karboplatin (AUC 5) erstatte cisplatin.

7.3.2.4 Cis-pem-regime

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Regimet gis ikke ved plateepitelkarsinom-histologi.

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Cisplatin	75 mg/m ² i.v.
Dag 1	Pemetreksed	500 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

Tabell 16 Cis-pem-regime

Ikke alle pasienter klarer å gjennomføre fire kurer. Hos eldre pasienter kan karboplatin (AUC 5) erstatte cisplatin.

7.3.3 Adjuvant kjemoterapi etter stereotaksi

Adjuvant kjemoterapi før eller etter stereotaktisk stråleterapi er ikke analysert i prospektive studier. En nylig publisert stor retrospektiv analyse viste at for pasienter i stadium T1-T3N0M0 var overlevelsen dårligere blant pasienter som hadde fått adjuvant kjemoterapi sammenlignet med ingen adjuvant behandling (Foster et al., 2019). En annen, mindre studie fant en lengre tid til residiv, men ingen bedret totaloverlevelse, blant pasienter som hadde fått adjuvant kjemoterapi (Kann et al., 2019). Det synes derfor rimelig å være varsom med adjuvant kjemoterapi etter stereotaksi, men slik behandling kan kanskje vurderes hos pasienter som er i god form (der stereotaksi er valgt pga pasientens ønske, og ikke pga medisinsk inoperabilitet), har stor svulst (>4 cm) og kjent histologi.

ANBEFALING

ADJUVANT KJEMOTERAPI ETTER STEREOTAKSI FOR STADIUM I/II

Rutinemessig adjuvant behandling er ikke aktuelt etter stereotaktisk stråleterapi.

7.4 Non-kirurgisk behandling av stadium II/III

Medisinsk inoperable pasienter, eller pasienter som ikke ønsker kirurgi, i stadium II uten lymfeknutemetastaser bør vurderes for stereotaktisk stråleterapi (se avsnitt 7.2.3 side 106). I stadium II med N1-sykdom er konkomitant kjemoterapi etterfulgt av immunterapi (som stadium III) et alternativ til kirurgi (se avsnitt 7.4.1 side 111).

I stadium III, der kirurgi er mulig, vil langtidsoverlevelsen variere avhengig av N-stadium og hvorvidt primærtumor er komplett fjernet. Ved peroperativt påvist N2-sykdom er prognosen bedre enn om N2 er diagnostisert preoperativt. Pasienter med preoperativt påvist cN2- (og evt N3-) sykdom skal rutinemessig ikke tilbys kirurgi, men er ved positive prognostiske faktorer aktuelle for kurativ strålebehandling. Den store heterogeniteten i sykdomsgruppen gjør at det ikke finnes en bestemt behandlingstilnærming som kan anbefales alle. Optimal behandling krever derfor tett samarbeid i multidisiplinære team.

Ubehandlet er prognosen i stadium III dårlig med 2 års overlevelse på 0-4 %, mens en metaanalyse viste ca 15 % 5-års overlevelse etter kombinert kjemoradioterapi (Aupérin et al., 2010). Nylig er det vist at konsoliderende immunterapi med preparatet durvalumab øker overlevelsen betydelig, og denne behandlingen er nå innført (se under).

Utfyllende informasjon om strålebehandling finnes i [Faglige anbefalinger for strålebehandling ved ikke-småcellet lungekreft](#).

Konkomitant (samtidig) kjemoradioterapi er funnet mer effektiv enn sekvensiell behandling (Bi & Wang, 2015). Bivirkningene ved slik behandling kan være betydelige, og pasientene må derfor selekteres nøye. MR caput bør inngå i utredningen. Ved tvil om pasienten er i stand til å gjennomføre konkomitant behandling, bør heller sekvensiell behandling velges, alternativt stråleterapi alene (D. De Ruyscher et al., 2009).

7.4.1 Konkomitant kjemoradioterapi etterfulgt av immunterapi

Ved konkomitant behandling gis kjemoterapi samtidig med strålebehandling, 2 Gy x 30-33. Ved store svulster som ikke ligger i nærheten av kritiske strukturer (hjerter, øsofagus, plexus) kan man overveie å eskalere dosen til 70 Gy. Pasienter som ikke er kandidat for kjemoradioterapi tilbys strålebehandling alene med 2 Gy x 33 – 35, totalt 66 – 70 Gy. Det er ikke konsensus hvilket kjemoterapiregime som er best (Bi & Wang, 2015). Vanligst brukt er 2 kurer platinumbasert kjemoterapi gitt med 3 ukers intervall. I Norge anbefales PV-regimet (se avsnitt 9.3.1.1 PV-regime side 158), eventuelt cisplatin/vinorelbin. Første kur gis fra første eller andre strålebehandlingsdag. Vekstfaktorstøtte (G-CSF) er i noen eldre kjemoradiasjonsstudier med småcellet lungekreft vist å kunne gi økt lungetoksisitet og betydelig trombocytopeni (Bunn et al., 1995). Imidlertid er det svært begrenset med data ved NSCLC, og med moderne små strålefelt er trolig risikoen liten. Noen argumenterer for bruk av G-CSF ved neutropeni etter første kur, og dette er nå også implementert i enkelte internasjonale retningslinjer (Arrieta et al., 2020; Benna et al., 2020).

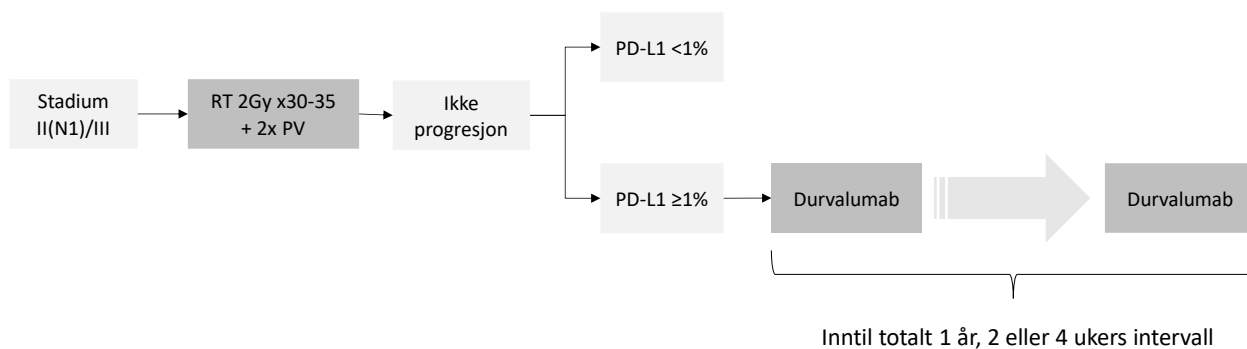
I en stor fase III-studie, «PACIFIC» ble opp til 12 måneders konsoliderende behandling med immunterapi med PD-L1-hemmeren durvalumab gitt til pasienter med lokalavansert ikke-resektabel sykdom etter konkomitant kjemoradiasjon (Antonia et al., 2017). Median progresjonsfri overlevelse var signifikant bedre med durvalumab versus placebo, med henholdsvis 16,8 måneder versus 5,6 måneder, $p < 0.0001$. Overlevelsesdata etter median 25 måneders oppfølgingstid viste to-års overlevelse på 66,3 % i gruppen som fikk durvalumab mot 55,6 % i gruppen som fikk placebo (Antonia et al., 2018). Antall og alvorlighetsgrad av bivirkninger var sammenlignbare i de to armene. Pneumonitt eller strålepneumonitt hos pasienter som mottok durvalumab var for det meste lavgradig med få og et sammenlignbart antall grad 3- eller 4-tilfeller i de to gruppene. 46,8 % hadde fortsatt respons på immunterapi etter 18 måneder.

Durvalumab har markedsføringstillatelse til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft med PD-L1-uttrykk ≥ 1 %, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Denne behandlingen ble vurdert i Beslutningsforum 21.10.19 med følgende vedtak:

«Durvalumab (Imfinzi) kan innføres til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 ≥ 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.»

Durvalumab gis som intravenøs infusjon, 10 mg/kg hver 2. uke eller 1500 mg hver 4. uke, og bør startes innen 42 dager etter siste strålefraksjon. Det ble vist at tidlig oppstart korrelerer med bedre overlevelse ved at pasienter som ble randomisert innen 14 dager etter siste strålefraksjon hadde en HR=0,42, mot HR=0,81 ved randomisering senere enn 14 dager (Antonia et al., 2018). CT toraks/øvre abdomen som baseline 2-3 uker etter gjennomført kjemoradiasjon bør derfor tilstrebes. Behandlingen gis i inntil 1 år, eller til uakseptabel toksisitet (se avsnitt 8.6 Immunterapi: bivirkninger, behandlingsvarighet og annet side 147) eller tilbakefall.

Skjematisk kan behandlingsopplegget framstilles som i Figur 13.



Figur 13 Radiokjemoterapi for inoperabel stadium II(N1)/III NSCLC

7.4.2 Sekvensiell kjemoradioterapi stadium III

Ved tvil om toleransen for konkomitant kjemoradioterapi kan sekvensiell behandling gis med kjemoterapi før strålebehandling. Et platinumbasert kjemoterapi regime er anbefalt, 2 kurer før start av stråling. Pasienter som ikke er kandidat for tillegg med kjemoterapi tilbys strålebehandling alene med 2 Gy x 33 – 35. Immunterapi med durvalumab i inntil 1 år som beskrevet over bør vurderes også i disse situasjonene utfra foreløpige, publiserte data (Garassino et al., 2022).

ANBEFALING

KJEMORADIOIMMUNOTERAPI VED STADIUM III

Konkomitant kjemoradioterapi anbefales: 2 Gy x 30-33 med to platinumbaserte cellegiftkurer med tre ukers intervall under strålebehandling.

Durvalumab gis hos pasienter som ikke har progrediert etter kjemoradioterapi, og som har PD-L1-uttrykk i $\geq 1\%$ av tumorcellene, 10 mg/kg hver 2. uke eller 1500 mg hver 4. uke i inntil 12 måneder.

7.5 Sulcus superior tumor (Pancoast-tumor) og lokalavanserte brystveggsvulster

Pasienter med Pancoast-tumor (apikal lungetumor med affeksjon av apikale brystvegg med eller uten affeksjon av sympatiske nerveganglion og eventuelt Horners syndrom (Kozower, Larnar, Detterbeck, & Jones, 2013; Pancoast, 1932)) har ofte lang overlevelse og mye smerter pga innvekst i lokale strukturer og/eller nerveaffeksjon. Selv tilsynelatende lokalavanserte, ikke-resektable tumores (T3-4, N0-1) bør vurderes i samråd med kirurg for neoadjuvant kjemoradioterapi som kombinert med kirurgi kan gi kurasjon (Narayan & Thomas, 2006).

Multimodalt behandlingsopplegg anbefales i situasjoner hvor følgende kriterier er oppfylt:

- Histologisk/cytologisk verifisert ikke-småcellet lungekreft
- Apical tumor som involverer sulcus superior, evt lokalavanserte brystveggssvulster
- T3-4, N0-1, M0
- ECOG 0-2
- Alder <75 år, eller biologisk yngre enn kronologisk alder skulle tilsi

Dersom pasienten er medisinsk inoperabel eller ikke ønsker kirurgi, men ellers er aktuell for kurativt rettet behandling anbefales kjemoradioterapi som ved stadium III. Hvis multimodal behandling med kurativt mål ikke er aktuelt, bør det vurderes en noe større stråledose enn vanlig palliasjonsdose, for eksempel 3 Gy x 16, evt 2 Gy x 25.

7.5.1 Utredning

MR er overlegen CT ved vurdering av innvekst i nærliggende strukturer og skal inkluderes i utredning. Hjernemetastaser er hyppig ved Pancoast-svulster og MR caput bør gjøres (Rusch et al., 2007). Preoperativ utredning for øvrig som beskrevet tidligere. Diagnostisk CT og evt PET-CT må gjentas etter strålingen som en del av den preoperative vurderingen.

7.5.2 Konkomitant kjemoradioterapi

Kombinasjonsbehandling med konkomitant kjemoterapi og strålebehandling før kirurgi gir bedret lokal kontroll og overlevelse enn bi- eller monomodal behandling (Rusch, 2006; Rusch et al., 2007). Det synes å være enighet i litteraturen om at konkomitant behandling er å foretrekke over sekvensiell, slik som tilfellet er også ved stadium III-behandling for øvrig.

7.5.3 Strålebehandling

Standardfraksjonering (oppgitt som middeldose) i Norge er 2 Gy, og det synes rimelig å gi 2 Gy x 25 over fem uker. PET-CT-bilder benyttes ved inntegning.

7.5.4 Medikamentell behandling

PV-kurer anbefales ut fra norsk tradisjon.

Cisplatin 75 mg/m² i.v d 1 og 21, og etoposid 100 mg/m² i.v. dag 1-3 og dag 21-24 er anbefalt opplegg. Kjemoterapi bør starte ved første eller andre fraksjon av stråleterapi.

7.5.5 Evaluering

Evaluering av behandlingseffekt med CT toraks og evt MR toraks/PET-CT anbefales etter ca 22 fraksjoner for å unngå pause i behandlingen, slik at strålebehandling kan kontinueres til 60-66 Gy hvis operasjon er fortsatt ikke indisert. Det bør gå mindre enn fire uker fra evaluering til operasjon. CT-avbildning etter induksjon vil kunne overestimere grad av resttumor – i en studie hadde 55 % av pasientene som i følge CT hadde stabil sykdom i realiteten komplett eller nær komplett patologisk respons (Rusch et al., 2007).

7.5.6 Kirurgi

Kirurgi vil være aktuelt ved komplett eller partiell respons, eller ved stabil sykdom. Kirurgisk reseksjon bør foretas 3-6 uker etter siste strålefraksjon. Dette krever tett samarbeid mellom onkologisk og torakskirurgisk avdeling og bør kun utføres ved torakskirurgiske avdelinger med kompetanse på større inngrep.

7.5.7 Postoperativ behandling

Rutinemessig adjuvant kjemoterapi anbefales ikke, men kan være aktuelt hos svært spreke pasienter med vital tumor i uttatt preparat. To kurer ansees i så fall tilstrekkelig, grunnet to kurer gitt i kjemo-radio perioden. Pasienter som ikke blir operert og som har PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$ bør tilbys 1 års behandling med durvalumab, som ellers ved stadium III (se avsnitt 7.4.1 side 111).

ANBEFALING

PANCOAST-SVULSTER

Primært ikke-resektable Pancoast-svulster kan gjøres resektable med neoadjuvant kjemoradioterapi.

Konkomitant strålebehandling (2 Gy x 25) gis med to kurer platinumbasert kjemoterapi med 3 ukers mellomrom. Operasjonsvurdering etter ca 44 Gy.

Dersom fortsatt inoperabel kontinueres radioterapi til 60-66 Gy

7.6 Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft

Hensikten med oppfølging etter behandling med kurativ intensjon er:

- Oppdage og håndtere eventuelle behandlingsrelaterte komplikasjoner i løpet av den første tiden
- Oppdage kurable tilbakefall av den primære lungekreften
- Oppdage evt ny primær lungekreft tidlig nok til at potensielt kurativ behandling kan gis

Forutsetningen for at man følger pasientene videre med henblikk på residiv eller ny tumor er at pasienten er aktuell for ytterligere potensiell kurativ behandling. Her vil postoperativ lungefunksjon, alder, pasientens ønske og funksjonsnivå være viktige elementer som må vektlegges når videre kontroller planlegges.

7.6.1 Oppfølging av komplikasjoner

7.6.1.1 Kirurgi

De vanligste komplikasjoner etter lungereseksjoner er redusert lungefunksjon og kroniske smerter (Nezu, Kushibe, Tojo, Takahama, & Kitamura, 1998).

7.6.1.2 Strålebehandling

Komplikasjoner etter stråleterapi kan ramme lunger, hud, øsofagus, medulla, eller muskulatur (Fogh & Yom, 2014). Sjeldnere ser man skader på perikard og hjerte. Skadene kan være både akutte og kroniske. De akutte bivirkningene (se [Nasjonalt program for strålebehandling](#)) er som regel forbigående. Lungetoksisitet kan variere. Den øker med bestrålt volum og kumulativ stråledose. Toksisiteten ved en gitt totaldose er større dess kortere behandlingstid (Vogelius & Bentzen, 2012).

7.6.1.2.1 Lunge

Akutt strålepneumonitt inntreer typisk 4-12 uker etter oppstart strålebehandling, og kan ofte behandles vellykket med steroider, for eksempel prednisolon minst 1 mg/kg kroppsvekt daglig, deretter nedtrapping (Fogh & Yom, 2014).

Sen strålepneumonitt i fibrotisk fase oppstår gjerne etter 3-24 måneder, og representerer ofte en irreversibel lungeskade. Tilstanden oppstår hos om lag 8 % av pasientene (Cannon et al., 2013). Strålebehandling kan føre til tap av lungefunksjon selv om pasienten ikke opplever symptomer på pneumonitt (Mehta, 2005). Med dagens CT-baserte 3D-planlegging av strålefelt, eller med stereotaktisk teknikk (SBRT), kan en spare friskt vev og dermed også bevare lungefunksjonen i større grad enn med tidligere stråleteknikker (P. Baumann et al., 2008; Pia Baumann et al., 2009; Stanic et al., 2014).

I en ASTRO-QUANTEC-oversiktsartikkel er over 70 artikler med ulike dose-volum parametere og endepunkter for lunge gjennomgått. Til tross for usikkerhet knyttet til lungefunksjon før strålebehandling, kommer man med noen anbefalinger som begrenser risikoen for strålepneumonitt i forbindelse med planlegging for stråling:

- V20 (totalt lungevolum minus GTV som får 20 Gy eller mer) bør være < 35 %, V5 < 65 % og gjennomsnittlig lungedose (Mean Lung Dose, MLD) < 20 Gy (gjelder konvensjonell fraksjonering 2 Gy/fraksjon)

7.6.1.2.2 Øsofagus

Øsofagus eksponeres ofte ved kurativ strålebehandling av lokalavansert lungekreft. Akutt stråleøsofagitt oppstår under pågående behandling og kan variere i alvorlighetsgrad. I mange tilfeller kan pasienten oppleve dysfagi og/eller odynofagi i og rett etter behandlingsperioden. Som oftest er den forbigående og kan behandles med smertstillende, eventuelt med sondeernæring.

Senbivirkninger i øsofagus er som regel et resultat av fibrose og kan føre til strikturer eller fisteldannelse (Simone, 2017). Flere publikasjoner viser at konkomitant kjemoterapi øker risiko for skader i øsofagus. V60 (volumet i cm³ som har mottatt 60 Gy eller mer) korrelerte best med forekomst av øsofagitt (Bradley & Movsas, 2004). V60 = 15 cm³ vil gi ca. 30 % sannsynlighet for øsofagitt dersom stråleterapi blir gitt alene. Dersom V60 reduseres til 5 cm³ vil sannsynligheten synke til ca. 20 %. Med konkomitant kjemoterapi synes sannsynligheten å nær dobles for hvilken som helst verdi. I Thora-studien (SCLC) (Grønberg et al., 2021) brukte man gjennomsnittlig øsofagusdose (hele øsofagus tegnet inn) < 34 Gy som dosebegrensning.

7.6.1.2.3 Hjerte

Hjertetoksisitet blir sjelden rapportert som bivirkning ved strålebehandling av lungetumorer. Grunnen for dette er at det er få pasienter som er strålebehandlet for lungetumor som lever lenge nok til å utvikle hjertebivirkninger. Man kan forvente økende strålerelaterte hjertebivirkninger i takt med økende overlevelse som følge av mer effektiv behandling. Følgende totaldosenivå til hjertet kan gi signifikant risiko for bivirkninger: Perikarditt ≥ 35 Gy, kardiomyopati ≥ 35 Gy, skade på koronararterien (≥ 30 Gy),

klaffeskade (≥ 40 Gy) (Martinou & Gaya, 2013). Ischemisk hjertesykdom blir rapportert som den vanligste bidragsyteren til hjerterelaterte dødsfall. Det anbefales sterkt å begrense volumet av hjertet som bestråles til høye doser ($> 35-40$ Gy) så mye det lar seg gjøre uten å gå på bekostning av dekning av målvolumet. Følgende dosekrav anbefales: V50 Gy < 25 %, V45 < 60 %, V40 < 80 %, mean heart dose (MHD) < 20 Gy.

7.6.1.2.4 Medulla spinalis

Stråleindusert kronisk myelopati er en fryktet komplikasjon etter strålebehandling. Latensperioden synes å være bimodal med en insidens-topp ved 13 og 29 måneder. Maksdose på 50 Gy til medulla gir en frekvens på 0,2 % for stråleindusert myelopati, 6 % ved 60 Gy og 50 % ved 69 Gy (Schultheiss, 2008). Enkelte cytostatika er kjent å kunne ha en synergistisk effekt med stråling slik at toleransedosen reduseres, spesielt når kjemoterapi gis konkomitant. Dessverre foreligger det kun usikker dokumentasjon på denne synergieffekten og de fleste publikasjonene er basert på case-studier. Ved kombinasjonsbehandling skal det derfor vises aktsomhet i forhold til medullatoleranse og den kliniske vurderingen skal dokumenteres i pasientjournalen. Mange klinikker antar ca. 10 % reduksjon i medullatoleranse ved konkomitant kjemoterapi slik at toleransedosen settes ned til 45 Gy i flere stråleavdelinger i Norge.

7.6.1.2.5 Plexus brachialis

For plexus brachialis tilstrebes en dose < 60 Gy, men en dose på 66 Gy kan aksepteres. Risikoen for en klinisk manifest pleksopati (grad ≥ 2) vil da ikke overstige 5 %. NCCN-guidelines anbefaler en mediandose ≤ 69 Gy. Tumor-forårsaket pleksopati pga for lav stråledose kan være en større risiko enn stråleindusert pleksopati (Eblan et al., 2013).

7.6.1.3 Medikamentell behandling

De fleste bivirkninger av kjemoterapi inntreer under pågående behandling. Et unntak er perifer nevropati og oto- og nefrotoksisitet som kan oppstå også etter gjennomført behandling (Mao et al., 2007).

7.6.2 Oppfølging med hensyn til tumorresidiv

Residiv inntreer hyppig og kommer oftest innen fire år etter behandlingen, men om lag 10 % kan påvises opptil fem år eller senere (Bugge et al., 2018). Pasienter som på behandlingstidspunktet hadde lymfeknutemetastaser, har høyere residivrater og tidligere residiv. De fleste residiv oppdages som følge av symptomer (Chiu et al., 2003). Internasjonale retningslinjer anbefaler CT toraks i oppfølgingen av pasienter (Colt et al., 2013).

7.6.3 Oppfølging med hensyn til utvikling av ny primærtumor

Risikoen for å utvikle en ny primær lungekreft etter kurativ behandling av NSCLC er 0,5-2 % pr. år. Ny primær lungekreft kan utvikles mange år etter behandlingen av den opprinnelige svulsten.

7.6.4 Oppfølgingsintensitet og undersøkelsesmetoder

Det eksisterer ingen gode prospektiv sammenliknende studier på det mest effektive kontrollopplegg (Schmidt-Hansen, Baldwin, & Hasler, 2012). En del pasienter vil nå tilbys ny kirurgi ved begrenset

tilbakefall eller ny tumor, med en rapportert 5-års overlevelse på henholdsvis mellom 8-40 % og 20-53 % (Mollberg & Ferguson, 2013; Rubins, Unger, Colice, & Physicians, 2007). For pasienter som ikke er operable kan stereotaktisk bestråling være aktuelt, med god lokal kontroll (Sonobe et al., 2014).

De fleste av de nye svulstene vil være asymptomatiske (Lou et al., 2013). For å oppdage residiv de første 2 årene anbefales derfor nå i en rekke internasjonale retningslinjer at kontrollene etter kurativ behandling bør gjøres med CT toraks med iv kontrast. Abdomen undersøkes altså ikke i diagnostisk kontrastfase, men thoraxscanningen utvides til også å inkludere supraclavikulærregionen og binyrene, ved å utvide scanningsområdet til 5 cm over lungetoppen og til kaudalt for binyrene. De resterende kontrollene etter 2 år gjøres med lav-dose CT toraks for å evt oppdage nye primære svulster (Postmus et al., 2017; B. J. Schneider et al., 2020).

Selv om PET-CT er mer sensitiv enn CT har studier med PET-CT i oppfølging etter behandling ikke vist noen overlevelsesgevinst. PET-CT anbefales derfor fortsatt ikke for kontroll etter behandling, men kan være aktuell ved utredning av nye svulster (Gorenberg, Bar-Shalom, & Israel, 2008; Takenaka et al., 2010).

Blodprøver med tumormarkører og fluorescens-bronkoskopi har per i dag ingen dokumentert plass i oppfølgingen av pasienter med lungekreft (Rubins et al., 2007).

Evidens for valg av intervall og varighet av CT-kontroller foreligger ikke. Norsk praksis har vært å kontrollere pasientene i 5 år. Dog er dette individuelt og bør tilpasses den enkelte pasient hvor man tar hensyn til faktorer som alder og komobiditet. For noen pasienter kan det derfor være relevant med kontroll også etter 5 år med lavdose CT toraks hvert 2. år

ANBEFALING

KONTROLLER ETTER KURATIV BEHANDLING

En måned etter avsluttet kurativ behandling:

- Sykehistorie og klinisk undersøkelse
- Røntgen toraks

6, 12, 18 og 24 måneder etter avsluttet kurativ behandling:

- Sykehistorie og klinisk undersøkelse
- CT toraks inkl. binyrer med intravenøs kontrast

3, 4 og 5 år:

- Sykehistorie og klinisk undersøkelse.
- CT toraks lavdose uten intravenøs kontrast.

Kontroller utover 5 år kan vurderes hos utvalgte pasienter.

Kontrollene bør gjennomføres i spesialisthelsetjenesten. Pasientene skal oppfordres til å ta kontakt ved nye symptomer eller forverring.

Blodprøver inkludert tumormarkører, PET-CT eller fluorescensbronkoskopi har ingen dokumentert rolle i oppfølgingen.

Potensielt kurerte lungekreftpasienter som fortsatt røyker, oppfordres til røykeslutt.

8 Ikke-kurativ behandling av NSCLC

Andelen pasienter med NSCLC som får kurativt rettet behandling øker, men fortsatt blir de fleste diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga stadium IV eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer ("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," 1995; Groome et al., 2007). Femårs overlevelse ved slik avansert sykdom er svært lav, og ettårs overlevelse etter behandling på omkring 30 % (Gronberg et al., 2009; Helbekkmo et al., 2007; von Plessen et al., 2006). Med moderne behandling kan målsetningen være både livsforlengende – til dels betydelig livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende.

Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom.

Ved systemisk behandling menes «immunterapi» (PD-1- eller PD-L1-antistoff), målrettet behandling (perorale medikamenter mot EGFR, ALK, ROS1 eller BRAF), eller konvensjonell kjemoterapi (cellegift).

Alle pasienter med NSCLC skal være testet for PD-L1-uttrykk, og alle utenom plateepitelkarsinomgruppen skal være testet for EGFR-, ALK- og ROS1-mutasjoner. Behandling av metastatisk NSCLC omtales i detalj i dette kapitlet, men kan kort summeres på denne måten: Pasienter med NSCLC uten de nevnte mutasjonene skal vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi, mens pasienter hvor ≥ 50 % av tumorcellene uttrykker PD-L1 kan vurderes for immunterapi som monoterapi i første linje. Ved adenokarsinom med påvist mutasjon tilbys målrettet behandling i første linje. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjes behandling. Valg av andrelinjes behandling vil avhenge av mutasjonsstatus og tidligere gitt behandling. For noen pasienter vil ytterligere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt.

Det er ønskelig at så mange pasienter som mulig får tilbud om inklusjon i kliniske studier, da det er vist at deltagelse i studier i seg selv gir bedre prognose (Janni et al., 2006).

Pasienter i stadium III med dårlige prognostiske faktorer behandles på samme måte som stadium IV-sykdom. Ved vurdering om pasienten er kandidat for tumorrettet behandling, må det legges vekt på prognose, livskvalitet, allmenntilstand (ECOG-status, se Tabell 2 side 61), komorbiditet, alder og pasientens ønsker.

Pasienter med oligometastaser kan vurderes for mer aggressiv behandling (Se kapittel 7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase side 102).

For generelle palliative tiltak, se [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#).

8.1 Palliativ strålebehandling

For detaljer angående strålebehandling, se [Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer](#).

8.1.1 Torakal bestråling

Palliativ stråling gir effektiv lindring av plagsomme symptomer fra sentrale luftveier. Hypofraksjonert stråling er godt dokumentert (Fairchild et al., 2008; S. Sundstrom et al., 2004). Enkeltpasienter kan vurderes for mer høydosert, finere fraksjonert palliativ strålebehandling (Strøm et al., 2013). Strålebehandling til pasienter uten symptomer fra sentrale luftveier gir ingen tilleggsgevinst (Falk et al., 2002; Stein Sundstrom et al., 2005).

Endoluminal brakyterapi kan være et godt alternativ ved tumorvekst i luftrør/hovedbronkus, se Tumorvekst i luftrørsveggen side 151.

ANBEFALING

PALLIATIV STRÅLETERAPI MOT TORAKS

Pasienter med torakale symptomer i god allmentilstand (ECOG 0-1, spesielt de uten vekttap) og/eller som er aktuelle for systemisk behandling bestråles med 3 Gy x 10-13.

Andre pasienter med symptomer fra sentrale luftveier gis hypofraksjonert 8,5 Gy x 2.

8.1.2 Hjernemetastaser

Hjernemetastaser kan behandles med kirurgi, stereotaktisk strålebehandling, helhjernebestråling, eller med systemisk behandling (spesielt de hvor målrettet behandling er aktuelt) med regelmessig MR-kontroll (som beskrevet i kontroll-avsnittet under) (Page et al., 2020; Yamamoto et al., 2014).

Kirurgisk cerebral metastasektomi er spesielt aktuelt ved store lesjoner (>4 cm), eller hvor det er ønskelig med biopsimateriale. En fase III-studie randomiserte mellom postoperativ gammaknivbehandling av reseksjonskaviteten eller helhjernebestråling for ulike tumorgrupper, hvorav 59 % lungekreftpasienter (P. D. Brown et al., 2017). Behandlingene var likeverdige når det gjaldt overlevelse i likhet med funn i andre studier (Lamba et al., 2017). Imidlertid hadde de som ikke gjennomgikk postoperativ helhjernebestråling bedre kognitiv funksjon og bedre livskvalitet. Ved begrenset sykdom for øvrig og gode prognostiske faktorer kan stereotaksi av reseksjonskaviteten være et godt alternativ til postoperativ helhjernebestråling. Hos eldre opererte pasienter eller pasienter med kognitiv svikt vil observasjon være et alternativ til helhjernebestråling.

Ved solitære hjernemetastaser gir stereotaktisk strålebehandling (Linac-basert eller med gammakniv) en overlevelsesgevinst sammenlignet med helhjernebestråling. Solitær hjernemetastase kan behandles

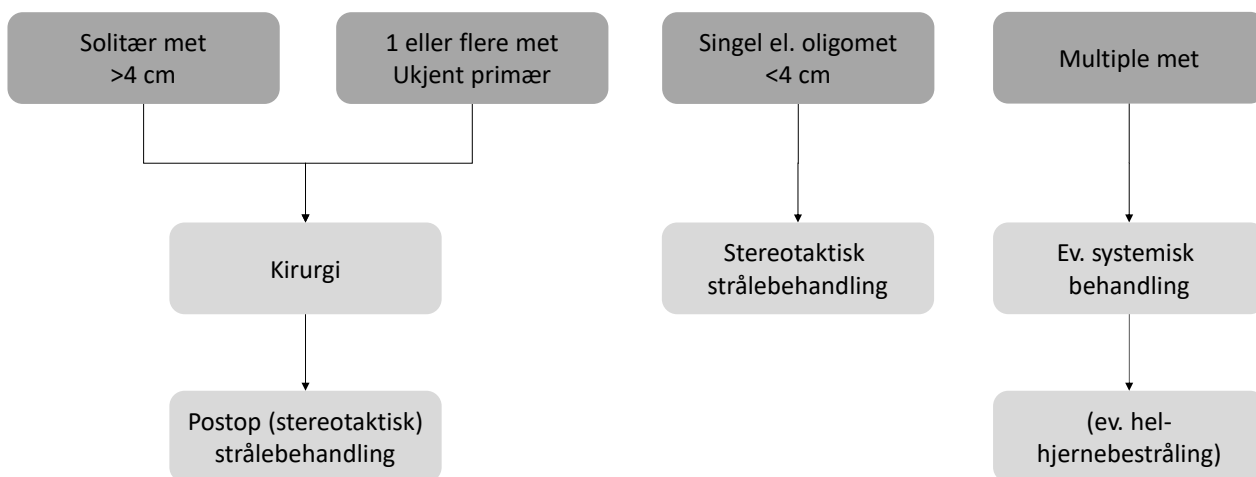
med kurativ intensjon med stereotaksi eller kirurgi ved samtidig operabel lungetumor (S. Y. Yang et al., 2008).

Ved >1 (oligo-)metastaser er kortere behandlingstid og lavere risiko for kognitiv svikt et argument for stereotaksi dersom gjennomførbart, mens overlevelsen synes å være lik med begge teknikker (Suh, 2010). Totalvolum av metastaser, heller en spesifikt antall, er avgjørende for om stereotaksi kan utføres. Spesielt hos eldre bør stereotaksi foretrekkes framfor helhjernebestråling grunnet signifikant høyere toksisitet og lavere overlevelse med sistnevnte modalitet (L. Chen et al., 2017). Ved stereotaktisk strålebehandling av hjernemetastaser, er det ønskelig med relativt fersk MR caput før planlegging (helst < 14 dager dersom det ikke er dokumentert langsom vekst).

Dersom stereotaktisk teknikk ikke er gjennomførbart (multiple metastaser) hos pasienter i relativt god allmenntilstand (ECOG 0-1) og med kontroll på ekstrakraniell sykdom kan helhjernebestråling med 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5, som sannsynligvis er likeverdig, vurderes. Imidlertid er det publisert en stor randomisert fase III-studie med 538 pasienter med NSCLC med hjernemetastaser som ikke var aktuelle for reseksjon eller stereotaksi. Studien viste ikke bedret overlevelse eller livskvalitet med helhjernebestråling sammenlignet med støttebehandling alene (Mulvenna et al., 2016). I tillegg hos pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG 2-4) vil helhjernebestråling neppe være nyttig, disse bør tilbys steroider og forøvrig god symptombehandling.

Pasienter som på diagnosetidspunkt har hjernemetastaser som ikke er aktuelle for stereotaksi eller kirurgi, men som starter behandling med målrettet medikasjon med kjent god intracerebral effekt (spesielt osimertinib, alektinib, brigatinib, lorlatinib) bør primært vurderes for oppfølging med regelmessig MR caput uten helhjernebestråling (se avsnitt 8.4 side 129) (Ando et al., 2020; S. M. Gadgeel et al., 2016; Page et al., 2020; Solomon et al., 2018; Wu et al., 2018). Tilsvarende er det data som tyder på god intracerebral effekt også av immunterapi (Eguren-Santamaria et al., 2020; Page et al., 2020; L. Sun et al., 2020). Pasienter med hjernemetastaser som er aktuelle for immunterapi og som ikke kan tilbys stereotaksi eller reseksjon bør følges med regelmessig MR caput. Fordi ikke alle oppnår intracerebral respons, bør første kontroll gjøres innen 2 måneder. Dette er spesielt viktig å huske på for de som får immunterapi, fordi responsraten er lavere enn ved målrettet behandling (ca. 30 % mot opptil 70 % for målrettet behandling).

Ved residiv kan stereotaktisk rebestråling gjøres, eventuelt total hjernebestråling (Sadikov et al., 2007).



Figur 14 Algoritme for behandling av hjernemetastaser.

8.1.2.1 Kontroll etter gjennomført behandling for hjernemetastaser

For pasienter i god allmenntilstand, ECOG 0-1, og med god sykdomskontroll for øvrig anbefales MR-kontroller med 3 måneders intervall. Rasjonalet er at en høy andel av pasientene får nye hjernemetastaser, og at utsiktene til lokal tumorkontroll er bedre hvis nye metastaser behandles med stereotaksi mens de er små og asymptomatiske (Patel et al., 2012).

En del pasienter utvikler strålereaktive forandringer i områdene for de stereotaktisk bestrålte hjernemetastaser. Dette kan oppstå fra få måneder til flere år etter behandlingen og ligner på residiv av metastasen. Differensieringen mellom residiv og strålereaktive forandringer er ofte vanskelig (Vellayappan et al., 2018). Flere faktorer er viktige for den radiologiske vurderingen:

- Kjennskap til tidligere strålebehandling (tidspunkt og lokalisasjon i hjernen)
- MR-sekvenser med høy detaljoppløsning
- Undersøkelsen bør inneholde diffusjon, T2, perfusjon, T1 med kontrast iv, SWI
- Tilgang til MR-bilder rett før strålebehandlingen og i forløpet etter behandlingen

Ved reelt tumorresidiv forventes det at lesjonen har solid preg på T2-vektet serie og at det er lav diffusjon og rask perfusjon i det kontrastladende vevet. Ved strålereaktiv forandring vil det typiske bildet være at lesjonen ikke har solid preg på T2-vektet serie, det er ikke lav diffusjon i det kontrastladende vevet, perfusjonen er langsom med akkumulering av kontrast og det kan være svært lav diffusjon i den sentrale nekrosen, såkalt koagulativ nekrose. Vurderingen kan være svært vanskelig da de ulike signalforandringene kan være tilstede i ulik grad. I noen tilfeller kan det foreligge kombinasjon av tumorresidiv og strålereaktive forandringer.

Differensieringen er viktig da det får terapeutisk konsekvens. Dersom man gir ny stereotaktisk strålebehandling mot forandringer som ikke representerer tumorresidiv, vil det forsterke de strålereaktive forandringene og etter hvert kunne gi manifest strålenekrose.

ANBEFALING

HJERNEBESTRÅLING

Etter kirurgi av solitær metastase bør stereotaksi av tumorkavitert vurderes fremfor helhjernebestråling.

Ved 1-4 hjernemetastaser bør stereotaktisk teknikk benyttes.

Pasienter med hjernemetastaser som ikke er aktuelle for kirurgi eller stereotaksi, men som starter med (kjemo-)immunterapi eller målrettet medisin med kjent intracerebral effekt kan primært følges med MR caput uten stråleterapi.

Ved >4 hjernemetastaser og god allmentilstand kan helhjernebestråling vurderes (3 Gy x10 eller 4 Gy x5).

Pasienter i dårlig allmentilstand (ECOG 2-4) har neppe nytte av helhjernebestråling og bør tilbys steroider.

8.1.3 Skjelettbestråling

Stråling av skjelettmetastaser kan gi effektiv lindring av smerter. Engangsfraksjon (eks 8 Gy x 1) er likeverdig med mer fraksjonert behandling og bør foretrekkes ved ukompliserte metastaser. Truende frakturer og truende malign medullakompresjon behandles med 3 Gy x10 ved god allmentilstand. 4 Gy x5 eller 8 Gy x1 bør vurderes ved dårligere allmentilstand og/eller relativt kort forventet levetid. Å avstå fra tumorrettet behandling må vurderes hos de dårligste pasientene.

Stereotaktisk bestråling, enten som enkeltfraksjon eller med få fraksjoner ved nærhet til spinalkanal, kan være aktuelt ved columnametastaser uten affeksjon av spinalkanal (Guckenberger et al., 2014; Waldeland, Brustugun, Ramberg, & Helland, 2012). Stereotaktisk bestråling (vanligvis en enkeltfraksjon mellom 12 og 24 Gy basert på metastasens størrelse og lokalisasjon) kan også være aktuelt ved skjelettmetastaser utenfor columna – spesielt hos pasienter med lang forventet levetid, da dette er vist å kunne gi høyere og mer langvarige smertelindringsrespons (Nguyen et al., 2019).

8.1.4 Levermetastaser

Ved massiv levermetastaser og smertefull kapselspreng kan det overveies å gi palliativ strålebehandling mot leveren. Målvolumet er hele organet og feltgrensene kan plasseres like rundt leveren. Bydder et al publiserte at et fraksjoneringsregime med 5 Gy x2 med 24 timers mellomrom ga god effekt (respons hos 54 % av pasientene) (Bydder et al., 2003). Eventuelt kan 8 Gy x1 eller 4 Gy x5 forsøkes (Lock et al., 2012). Stråleindusert leverskade kan oppstå ved doser rundt 30 Gy i 2-Gy fraksjoner til total lever, mens toleransen er langt høyere om < 25 % av leveren bestråles. Ved oligometastatisk sykdom kan stereotaktisk stråling med høyere fraksjonsdose benyttes, mye brukt er 15 Gy x3, eller 8-10 Gy x 5. Markering av metastasen med gullkorn kan være en fordel.

8.1.5 Binyremetastaser

Ved smertegivende metastaser kan en engangsfraksjon (8 Gy) eller fraksjonert behandling (3 Gy x10 eller 4 Gy x5) være aktuelt, avhengig av metastasens utbredelse og symptombyrde samt pasientens allmentilstand og metastase-situasjonen for øvrig. Ved singel binyremetastase kan stereotaksi med kurativt siktemål være relevant (se under).

8.1.6 Oligometastaser

Ved oligometastatisk sykdom med metastaser til lever, binyre, nyre, pankreas, gallegang, milt eller lymfeknuter i abdomen kan kirurgi eller stråleterapi enten med konvensjonell fraksjonering eller stereotaktisk hypofraksjonert strålebehandling være aktuelt. Det er i en randomisert fase II-studie vist at lokal konsolidativ behandling (stråleterapi eller kirurgi) mot inntil 3 gjenstående lesjoner etter førstelinjebehandling ga signifikant bedre overlevelse enn observasjon alene (Gomez et al., 2019). Se også avsnitt 7.1.2.2 side 102. Totaldose og fraksjonering vil bestemmes utfra allmenntilstand og prognose samt metastasenes antall, størrelse og beliggenhet og det er derfor vanskelig å gi standard doseringsanbefalinger (Z. Zhu et al., 2022).

8.2 Palliativ lungekirurgi

Kirurgisk intervensjon i palliativ situasjon er sjelden aktuelt. Anleggelse av perikardiopleuralt vindu kan forsøkes ved store perikardeffusjoner, fortrinnsvis torakoskopisk. Lungereseksjon kan være indisert ved store hemoptyser som er refraktære for strålebehandling, laser og angioembolisering. Lungeabscesser behandles vanligvis konservativt eller med perkutan drenering, men spesielt ved empyemutvikling (gjennombrudd til pleura) kan kirurgisk intervensjon bli aktuelt.

8.3 Medikamentell behandling i førstelinje

8.3.1 Førstelinjes behandling, ikke-plateepitelkarsinom, ikke-mutert

Pasienter med adenokarsinom uten påvist ALK-, EGFR- eller ROS1-mutasjon skal vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi gitt sammen med kjemoterapi, alternativt immunterapi som monoterapi ved høyt PD-L1-uttrykk (se avsnitt 8.3.4 side 126). Denne anbefalingen baseres på flere studier, blant annet den såkalte Keynote 189-studien som var en stor fase III-studie (n=616) som randomiserte mellom standard kjemoterapi (pemetreksed og karboplatin/cisplatin etterfulgt av pemetreksed vedlikeholdsbehandling i opptil 2 år) eller samme type kjemoterapi kombinert med PD-1-hemmeren pembrolizumab hver 3. uke i opptil 2 år (Gandhi & Garassino, 2018). En oppdatert analyse etter median oppfølgingstid på 23,1 måneder viste at median progresjonsfri overlevelse var 22,0 måneder i kombinasjonsgruppen mot 10,7 måneder i kjemoterapigruppen (S. Gadgeel et al., 2020). Det var tydelig effektforskjell uavhengig av PD-L1-uttrykk (inkludert hos pasienter med PD-L1-negative svulster). Bivirkningsfrekvensen var sammenlignbar, med 67,2 % grad 3-5 i kombinasjonsgruppen mot 65,8 % i kjemoterapigruppen.

Beslutningsforum vedtok 29. april 2019 følgende:

«Pembrolizumab (Keytruda®) i kombinasjon med pemetreksed og platiumholdig kjemoterapi kan innføres til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft uten plateepitelhistologi med PD-L1 uttrykk lavere enn 50 prosent.»

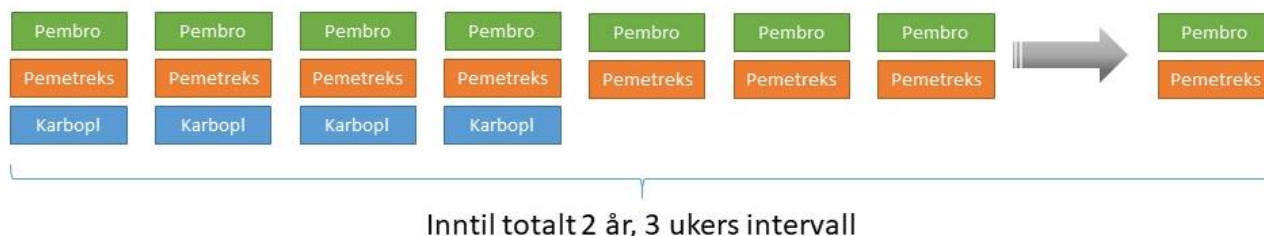
Bruk av pemetreksed betinger substitusjon med vitamin B₁₂ (1 mg s.c. hver 9. uke) og folsyre (350-1000 µg/dag) for å redusere toksisitet, dette skal være startet minst 5 dager før oppstart kombinasjonsbehandling. Behandlingsopplegget i detalj vil være 4 kurer i 3-ukers intervall med

kombinasjonen pembrolizumab 200 mg iv, pemetreksed (500 mg/m² iv) og karboplatin (AUC 5, maksimalt 750 mg iv). Deretter fortsetter behandlingen med 3 ukers intervall med pembrolizumab (200 mg iv) og pemetreksed (500 mg/m² iv) i inntil 2 år.

Bivirkningene ved kombinasjonsbehandling synes å tilsvare den additive effekten av bivirkninger av immunterapi alene, samt av kjemoterapi alene, og det ser ikke ut til å oppstå synergi i forekomst eller alvorlighetsgrad, eller at helt nye bivirkningsproblemer oppstår. Imidlertid var det i Keynote 189-studien bemerket en noe høyere nyretoksisitet enn forventet (2,0 % grad 3 eller høyere) (Gandhi & Garassino, 2018). Ved toksisitet kan ett eller flere av stoffene avsluttes, men dersom pemetreksed avsluttes vil det fortsatt være aktuelt å kontinuere pembrolizumab. For ytterligere informasjon om bivirkninger relatert til immunterapi, se avsnitt 8.6.1 Bivirkninger ved immunterapi side 147.

Pasienter hvor man er usikker på toleransen for kjemoterapi kan trolig profitere på immunterapi alene, utfra studier som viser overlegenhet av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene hos pasienter med PD-L1-uttrykk ≥ 50 % (Reck et al., 2016), og minst likeverdighet ved lavere PD-L1-uttrykk (T. S. K. Mok et al., 2019). Spesielt ved PD-L1-uttrykk over 75 % er det uklart hvilken gevinst man har av å legge kjemoterapi til pembrolizumab alene (Aguilar et al., 2018). I slike tilfeller vil et mulig behandlingsregime være første kur gitt som pembrolizumab 200 mg, og ved god toleranse etter 3 uker overgang til 400 mg hver 6. uke. Ved 6-ukers intervall kan CT-evaluering før hver 2. kur, iallfall innledningsvis, være fornuftig. Se avsnitt 8.6 side 147.

Skjematisk kan behandlingsopplegget framstilles som i Figur 15.



Figur 15 Kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi for adenokarsinom

8.3.2 Førstelinjes behandling, ikke-plateepitelkarsinom, mutasjonspositiv

Det er fra flere studier tydelig at pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner har bedre nytte av målrettet behandling enn immunterapi i første linje og pasienter med slike mutasjoner ble ikke inkludert i disse førstelinje-studiene med immunterapi. EGFR- ALK- eller ROS1-positive pasienter bør følgelig ikke tilbys immunterapi i første linje, men tilbys målrettet behandling, se avsnitt 8.4 Målrettet behandling side 129.

8.3.3 Førstelinjes behandling, plateepitelkarsinom

Også for pasienter med plateepitelkarsinom viser en stor (n=559) fase III-studie (Keynote 407) at kombinasjonen pembrolizumab og kjemoterapi (paklitaxel og karboplatin) gir bedre resultater enn kjemoterapi alene, uavhengig av PD-L1-uttrykk (Paz-Ares et al., 2018). En oppdatert overlevelsesanalyse, etter median oppfølgingstid på 14,3 måneder, viste median totaloverlevelse på 17,1 måneder i kombinasjonsgruppen, mot 11,6 måneder hos pasienter som kun fikk kjemoterapi, og grad 3-5-

bivirkninger forekom hos 74,1 % i kombinasjonsgruppen mot 69,6 % i kjemoterapigruppen (Paz-Ares et al., 2020).

Kjemoterapien i studien ble gitt med relativt høye doser; paklitaksel 200 mg/kvm hver 3. uke, eller nab-paklitaksel 100 mg/kvm ukentlig og karboplatin AUC 6. Man bør ha lav terskel for dosereduksjon, og dette bør vurderes spesielt hos eldre pasienter og pasienter med redusert allmenntilstand (ECOG 2). Paklitaksel og nab-paklitaksel gir risiko for kumulativ polynevropati, og spesiell varsomhet bør utvises hos personer som er spesielt disponert (f.eks. diabetisk nevropati). Paklitaksel kan gi allergiske reaksjoner, og forbehandling med steroider, antihistamin og H2-blokker er nødvendig. Nab-paklitaksel gir mindre risiko for allergiske reaksjoner og det er ikke nødvendig med slik forbehandling. I studien ble det ikke påvist effektforskjeller mellom pasienter som fikk nab-paklitaksel eller paklitaksel. Det var noe mer grad 3-4 anemi og neutropeni i gruppen som fikk nab-paklitaksel (henholdsvis 24 % og 34 %) sammenlignet med paklitaksel (10 % og 15 %), ellers var bivirkningsprofilen ganske lik (hårtap er hyppig). For de fleste vil dermed paklitaksel være å foretrekke over nab-paklitaksel.

Pasienter hvor man er usikker på toleransen for kjemoterapi kan trolig profitere på immunterapi alene, utfra studier som viser overlegenhet av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene hos pasienter med PD-L1-uttrykk ≥ 50 % (Reck et al., 2016), og minst likeverdighet ved lavere PD-L1-uttrykk (T. S. K. Mok et al., 2019). Spesielt ved PD-L1-uttrykk over 75 % er det uklart hvilken gevinst man har av å legge kjemoterapi til pembrolizumab alene (Aguilar et al., 2018).

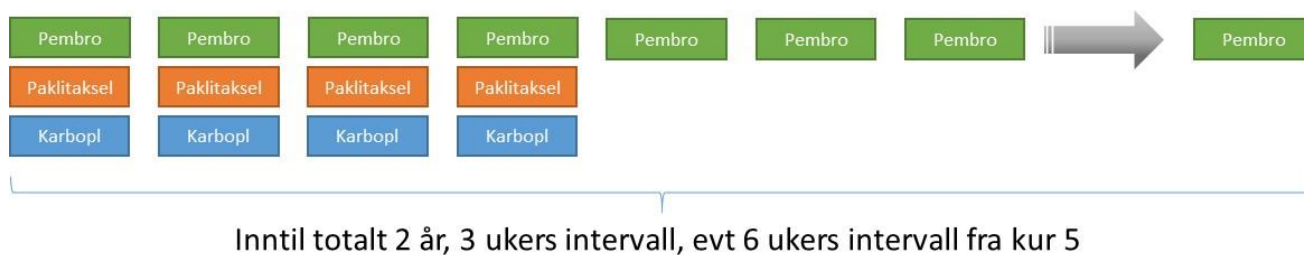
Beslutningsforum vedtok 26. oktober 2020 følgende:

«Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50 %.»

Behandlingsoppsettet med paklitaksel kan være som følger:

- Kvelden før kur: deksametason 20 mg po, pantoprazol 40 mg po
- Morgenen før kur: deksametason 20 mg po, pantoprazol 40 mg po, cetirizin 10 mg po, famotidin 20 mg po, ondansetron 8 mg po (ev. netupitant/palonosetron)
- Rekkefølge på kur:
 1. Pembrolizumab 200 mg iv over 30 min
 2. Paklitaksel 200 mg/kvm iv over 3 timer
 3. Karboplatin AUC6 iv over 1 time
- Kvelden kurdag: ondansetron 8 mg po
- Morgenen etter kur: deksametason 8 mg po

Skjematisk kan behandlingsopplegget framstilles som i Figur 16.



Figur 16 Kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi for plateepitelkarsinom

8.3.4 Førstelinjes behandling NSCLC med PD-L1-uttrykk ≥ 50 %

PD-L1-uttrykket har betydning for behandlingsvalg i førstelinje, og PD-L1-analyse bør foreligge før behandlingsoppstart. Internasjonale data indikerer at om lag 1/3 av pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft har PD-L1-uttrykk på minst 50 %.

Pasienter med NSCLC og PD-L1-uttrykk ≥ 50 % kan vurderes for immunterapi som monoterapi i første linje basert på blant annet en fase III-studie (Keynote 024) hvor pasienter med ikke-småcellet lungekreft (både adenokarsinom og plateepitelkarsinom) og PD-L1-uttrykk ≥ 50 % ble randomisert til enten monoterapi med PD-1-hemmeren pembrolizumab, eller konvensjonell platinumdublett (Reck et al., 2016). Studien viste en klart bedre effekt av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Pembrolizumab gav bedre progresjonsfri overlevelse enn standard platinumbasert kjemoterapi (10,3 måneder vs 6,0), bedre totaloverlevelse og høyere responsrate (46 % vs 28 %). Det var også færre grad 3-5 bivirkninger med pembrolizumab enn med platinum-dublett (27 % vs 53 %) (Reck et al., 2016).

Pembrolizumab monoterapi gis som flat dose 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke (eksempelvis første kur 200 mg, deretter 400 mg-dosering) til progresjon eller til ikke-tolerable bivirkninger. Behandling utover to år er neppe indisert (se også avsnitt 8.6.2 Behandlingsvarighet ved immunterapi, og kontrollopplegg etter avsluttet behandling side 147). CT-evaluering etter hver 2. kur ved 6-ukers intervall, evt hver 3. kur ved 3-ukers intervall).

Beslutningsforum vedtok 22. mai 2017 følgende:

«Pembrolizumab (Keytruda®) innføres til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft hos voksne med PD-L1 uttrykk på minst 50 % uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.»

I en annen studie ble tidligere ubehandlede NSCLC-pasienter med uttrykk av PD-L1 randomisert til enten atezolizumab alene, eller kombinasjonskjemoterapi (Herbst et al., 2020). I denne studien ble 3192 pasienter screenet for PD-L1-status med et spesifikt assay (antistoffet SP142). Av totalgruppen ble 2605 av disse (82 %) funnet å ikke ha PD-L1-ekspressjon, mens 205 hadde høyt PD-L1-uttrykk og verken EGFR- eller ALK-mutasjon. I denne høy-uttrykksgruppen ble det påvist en overlevelsesgevinst hos dem som fikk atezolizumab (median overlevelse 20,2 måneder) sammenlignet med dem som fikk kjemoterapi (median overlevelse 13,1 måneder). Det er ikke opplagt at denne selekterte gruppen er sammenlignbar med pasientgruppen som ble inkludert i Keynote 024-studien nevnt over.

Beslutningsforum vedtok 30 august 2021 følgende:

1. *Atezolizumab (Tecentriq) innføres til førstelinjehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som har PD-L1-ekspressjon i ≥ 50 % tumorceller (TC) eller i ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutasjons- eller ALK-translokasjonspositiv NSCLC.*
2. *Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
3. *Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.*

Så er det også publisert data fra en studie hvor tidligere ubehandlede NSCLC-pasienter med PD-L1-uttrykk i ≥ 50 % av tumorceller ble randomisert til enten cemiplimab alene, eller kombinasjonskjemoterapi (Sezer et al., 2021). PD-L1-uttrykk ble analysert med antistoffklonen 22C3. 710 pasienter ble randomisert 1:1, og av 563 som hadde bekreftet PD-L1 ≥ 50 % var hasardratio for død 0,57 (median overlevelse ikke nådd for pasienter behandlet med cemiplimab, versus 14,2 mndr for kjemoterapigruppen, etter en median oppfølgingstid på ca 10,9 mndr). Også her var bivirkningsprofilen i favør cemiplimab. Cemiplimab doseres 350 mg iv flatt, hver 3. uke.

Beslutningsforum vedtok 21. november 2022 følgende:

1. *Cemiplimab (Libtayo) innføres som monoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 ($i \geq 50$ % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har:
enten
 - lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling,eller
 - metastatisk NSCLC*
2. *Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
3. *Behandlingen kan tas i bruk i forbindelse med oppstart av neste onkologianbud.*

Atezolizumab kan være et alternativ som førstelinjehandling hos NSCLC-pasienter med høyt PD-L1-uttrykk, men pembrolizumab eller cemiplimab anbefales som førstevalg på grunn av data fra en mindre selektert gruppe. Foretrukket preparat vil bli LIS-anbudsvinner.

ANBEFALING

FØRSTELINJEBEHANDLING AV PASIENTER MED IKKE-PLATEEPITELKARSINOM UTEN EGFR-, ALK- ELLER ROS1-MUTASJONER

Kombinasjonsbehandling med fire kurer pembrolizumab (200 mg flat dose), pemetreksed (500 mg/m²) og karboplatin (AUC 5) hver 3. uke etterfulgt av pembrolizumab (200 mg) og pemetreksed (500 mg/m²) inntil progresjon eller inntil to år.

Pembrolizumab alene (200 mg iv hver 3. uke/400 mg hver 6. uke) eller cemiplimab (350 mg iv hver 3. uke) eller atezolizumab (1200 mg iv hver 3. uke eller 1680 mg iv hver 4. uke) kan vurderes hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk, ved kontraindikasjoner mot kjemoterapi eller

bekymring for at pasienten vil utvikle alvorlige bivirkninger av kjemoterapi.

ANBEFALING

FØRSTELINJEBEHANDLING AV PASIENTER MED PLATEEPITELKARSINOM

Kombinasjonsbehandling med fire kurer pembrolizumab (200 mg iv flat dose), paklitaxel (200 mg/m²) og karboplatin (AUC 6) hver 3. uke etterfulgt av pembrolizumab (200 mg iv hver 3. uke eller 400 mg iv hver 6. uke) inntil progresjon eller inntil to år.

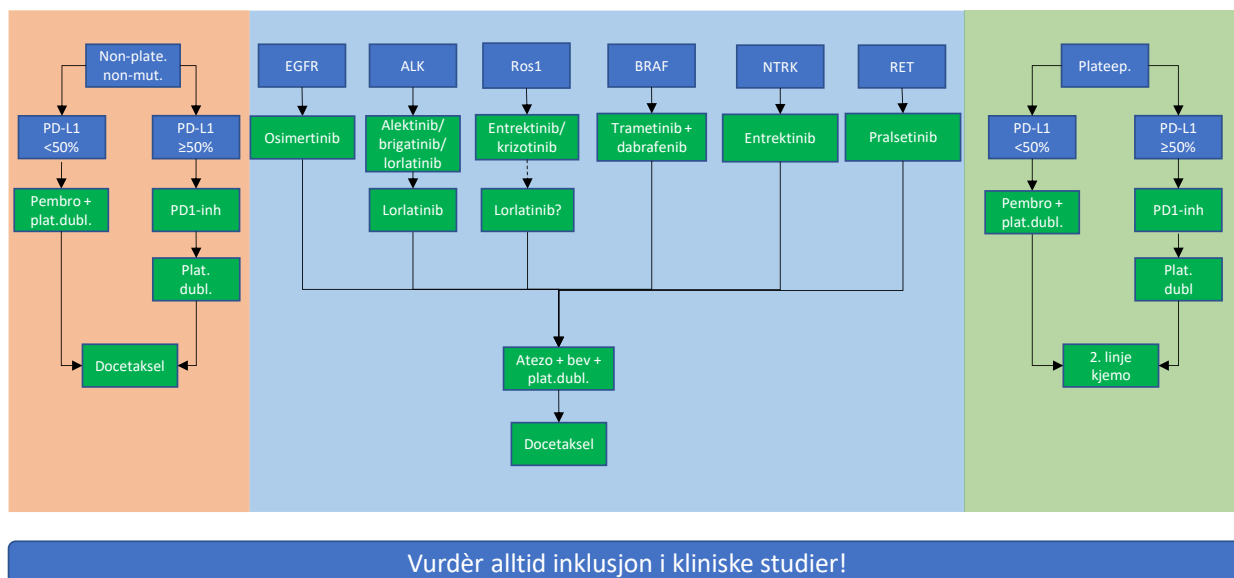
Pembrolizumab alene (200 mg iv hver 3. uke/400 mg hver 6. uke) eller cemiplimab (350 mg iv hver 3. uke) eller atezolizumab (1200 mg iv hver 3. uke eller 1680 mg iv hver 4. uke) kan vurderes hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk, ved kontraindikasjoner mot kjemoterapi eller bekymring for at pasienten vil utvikle alvorlige bivirkninger av kjemoterapi.

8.3.5 Førstelinjes behandling, andre histologier

Pasienter med storcellet nevroendokrint karsinom bør behandles særskilt, se avsnitt 11.2 side 176. Adenoid cystisk karsinom er ansett lite kjemofølsom, men kombinasjonen cisplatin, epirubicin og syklofosamid som også benyttes ved thymus-svulster kan være aktuelt (se avsnitt 13.6.1 side 200). Sarkomatoide karsinomer er også lite kjemofølsomme, men kan ha cMet-aberrasjoner og dermed være aktuelle for kliniske studier (se 6.10.3.6 Sarkomatoid karsinom side 85).

I sum ser dagens behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert NSCLC ut som i Figur 17 side 129.

Oppdatert behandlingsalgoritme, avansert NSCLC



Figur 17 Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert ikke-småcellet lungekreft. Legg merke til at algoritmen inkluderer behandlingsopplegg som ikke er vedtatt innført i Nye Metoder (markert med prikkede linjer).

8.4 Måltrettet behandling

8.4.1 EGFR-mutasjon

Den viktigste prediktor for effekt av EGFR-hemmende behandling med EGFR-TKI er aktiverende *EGFR*-mutasjoner (Mut+), se f.eks. (Lynch et al., 2004). I norske materialer er frekvensen av Mut+ pasienter ca 13 % i non-plateepitelkarsinomer (Brustugun et al., 2012; Wahl et al., 2021). De vanligste mutasjonene er delesjoner i ekson 19, og punktmutasjonen L858R i ekson 21. Men ca 10 % av såkalte aktiverende mutasjoner forekommer som andre forandringer i eksonene 18, 19, 20 og 21. Inserteringer i ekson 20 er også aktiverende mutasjoner, men har liten eller ingen nytte av dagens EGFR-TKI og kan være aktuelle for annen måltrettet behandling (se avsnitt 8.4.1.1 side 130).

I Norge anbefales testing for *EGFR*-mutasjon som rutine hos alle pasienter med ikke-småcellet ikke-plateepitelkarsinom (se 6.10.8 Spesifikt om molekylære analyser side 94). Det er viktig å være klar over at osimertinib gitt etter immunterapi gir en ikke ubetydelig risiko for alvorlig pneumonitt, og man bør derfor avvente mutasjonssvar for å eventuelt kunne gi dette i første linje (Schoenfeld et al., 2019). Immunterapi i første linje uten *EGFR*-svar bør altså unngås, spesielt ved høy sannsynlighet for mutasjonspositivitet (lite- eller aldri røykende pasient). Dersom det haster å komme i gang med behandling kan man f.eks. starte med kjemoterapi uten immunterapi første kur. Immunterapi etter osimertinib er ikke vist å gi økt pneumonittrisiko.

Gefitinib, erlotinib, afatinib, dakomitinib og osimertinib har alle markedsføringstillatelse som førstelinjebehandling for pasienter med avansert *EGFR*-mutert NSCLC. Gefitinib, erlotinib og afatinib

oppfattes som tilnærmet likeverdige preparater (T. S. Mok et al., 2009; Rosell et al., 2012; Sequist et al., 2013), mens dakomitinib har noe lengre effektvarighet men mer bivirkninger (Wu et al., 2017).

En fase III-studie randomiserte ubehandlede pasienter med *EGFR*-mutasjon til enten *EGFR*-hemmeren osimertinib, eller standard-behandling med enten gefitinib eller erlotinib (Soria et al., 2018). Overkrysning til osimertinib var mulig for de som ble randomisert til standard behandling. Median PFS var signifikant bedre for osimertinib med 18,9 måneder versus 10,2 måneder for standard behandling. PFS for pasienter med hjernemetastaser ved studieinkludering var 15,2 måneder for osimertinib versus 9,6 måneder for standard behandling. CNS-progresjon tilkom hos 6 % i osimertinib-armen versus 15 % i standard-armen. Median OS for pasienter som fikk osimertinib var 38,6 måneder, mot 31,8 måneder i standard-armen (Ramalingam et al., 2020). Osimertinib har en relativt gunstig bivirkningsprofil; i denne studien ble det rapportert en forekomst av grad 3 eller høyere bivirkninger hos 42 % av pasientene som fikk osimertinib, mot 47 % av pasientene som mottok gefitinib eller erlotinib.

Beslutningsforum vedtok 22.3.2021 følgende:

«Osimertinib (Tagrisso) innføres til førstelinjehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.»

Osimertinib oppfattes å ha tydelig bedre effekt, ikke minst intracerebralt, og en mildere bivirkningsprofil enn de andre *EGFR*-hemmerne. Norsk lungekreftgruppe vurderer derfor osimertinib som førstevalg. Ved toksisitet eller annen grunn til bytte av *EGFR*-hemmer, bør valg gjøres basert på pris og antatt toleranse.

Også pasienter med hjernemetastaser kan være aktuelle for primær behandling med osimertinib, spesielt dersom stereotaksi ikke er aktuelt. Disse bør følges med regelmessig MR caput (Ando et al., 2020; S. M. Gadgeel et al., 2016; Page et al., 2020; Solomon et al., 2018; Wu et al., 2018).

8.4.1.1 Uvanlige mutasjoner i *EGFR*-genet

Med få unntak har alle fase III-studier med *EGFR*-TKI ekskludert pasienter med andre *EGFR*-mutasjoner enn de vanlige del19 og L858R. Derfor er det begrenset kunnskap om effekten av *EGFR*-TKI ved såkalte uvanlige mutasjoner, som forekommer hos 10-15 % av alle med *EGFR*-mutert lungekreft.

I en post-hoc-analyse ble 38 pasienter med enten L861Q-, S768I- eller G719X-mutasjoner som var behandlet med afatinib samlet fra tre studier (en enkeltarm og to randomiserte studier). Den objektive responsraten var 71,1 % og PFS var 10,7 måneder, noe som førte til FDA-godkjenning av afatinib for disse spesifikke mutasjonene (i tillegg til de vanlige mutasjonene) (J. C. Yang et al., 2015). I samme analyse var det også en gruppe på 23 pasienter med ekson 20-insersjoner. Hos disse var objektive responsrate på afatinib kun 8,7 % og PFS 2,7 måneder. Lignende resultater ble rapportert fra en database med pasienter inkludert i ulike kliniske studier og programmer for utvidet tilgang (127 pasienter med uvanlige mutasjoner og 77 med ekson 20-insersjoner) (J. C. Yang et al., 2020; J. C. Yang et al., 2015).

Osimertinib har blitt evaluert hos pasienter med uvanlige mutasjoner i en prospektiv koreansk enarmet studie (J. H. Cho et al., 2020). Av 36 pasienter hadde 50 % objektiv respons og median PFS var 8,2 måneder. Nylig er det publisert data fra en nordisk post-hoc analyse av 11 pasienter med uvanlige mutasjoner, behandlet med osimertinib i enten første eller senere linjer (Eide et al., 2022). Her fant man en signifikant lengre median PFS hos pasienter med dobbelmutasjoner der G719X var en av mutasjonene, sammenlignet med gruppen med singelmutasjoner (13,7 måneder versus 3,5 måneder, $p=0,003$). Total overlevelse reflekterte PFS-resultatene (henholdsvis 29,3 måneder vs 7,5 måneder, $p=0,001$, for sammensatte mutasjoner vs andre mutasjoner). Blant 11 pasienter med hjernemetastaser ved start osimertinib, ble intrakranielle responser observert på tvers av alle grupper, og den totale intrakranielle responsraten var 36,4 %.

Insertjoner i *EGFR*-genets ekson 20 resulterer også i ligand-uavhengig EGFR signalering men induserer «steric hindrance» som blokkerer TKI-binding, og EGFR-TKI'ene nevnt over vil ha liten eller ingen effekt. Antistoffet amivantamab har i en fase I-studie med 81 tidligere behandlede pasienter med ekson 20-insersjoner gitt responsrater på 40 %, median responsvarighet på 11,1 mndr, og median progresjonsfri overlevelse på 8,3 mndr (K. Park et al., 2021). En stor andel av pasientene utviklet utslett (86 %) og paronykier (45 %), men grad 3-4 hendelser var relativt sjeldne. Antistoffet gis ukentlig (1050 mg eller 1400 mg, ved vekt under eller over 80 kg) de første 4 ukene, deretter hver 2. uke til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandlingsalternativet er EMA-godkjent og er til vurdering i Nye metoder-systemet.

Totalt sett er det rimelig å forsøke afatinib ved uvanlige mutasjoner utenom insersjoner i ekson 20, på bakgrunn av mer robuste data, men osimertinib kan også forsøkes, spesielt ved toksisitetsproblematikk med afatinib. Førstelinjebehandling hos pasienter med ekson 20-insersjoner bør være kjemoimmunterapi uavhengig av PD-L1-uttrykk pga liten sannsynlighet for effekt av immunmonoterapi.

8.4.1.2 Bivirkninger ved EGFR-behandling

Bivirkningene ved EGFR-TKI inkluderer hudbivirkninger i ansikt og overkropp, noen utvikler også diare. Behandling med steroidsalve/krem, evt systemisk tetracyclin vil være aktuelt (Thatcher et al., 2009). Diarre kan håndteres med loperamid, alternativt opiumdråper (Dropizol®). Hos noen er bivirkningene av en slik grad at dosereduksjon eller bytte til en annen EGFR-TKI kan være aktuelt.

8.4.1.3 Oppfølging under EGFR-behandling

Pasienter som starter EGFR-TKI kan raskt utvikle bivirkninger, og bør etter få uker settes opp til en klinisk kontroll med blodprøver (telling, nyre- og leverprøver). CT-evaluering anbefales hver 3. måned iallfall første år, før eventuelt lengre intervall. MR caput bør tas før oppstart, men påviste metastaser trenger ikke automatisk lede til stråleterapi (se avsnitt 8.1.2 side 119). MR caput tas regelmessig (hver 3. måned) ved kjente hjernemetaser, og med lav terskel ved mistanke om tilkomst av hjernemetastaser.

8.4.1.4 Behandling etter progresjon på EGFR-hemmere

Det er ikke grunnlag for å kontinuere EGFR-hemmer og legge til kjemoterapi ved progresjon under EGFR-hemmerbehandling (Soria et al., 2015).

Osimertinib har markedsføringsgodkjenning til bruk for pasienter med påvist T790M-mutasjon som har progrediert på minst en linje EGFR-hemmer. I en fase III-studie der pasienter som hadde progrediert etter kun en linje EGFR-hemmer ble randomisert 2:1 til osimertinib eller cis- eller karboplatin med pemetreksed, var det bedret median progresjonsfri overlevelse med osimertinib (10,1 måneder mot 4,4 måneder) (T. S. Mok et al., 2017). Færre pasienter i osimertinib-gruppen fikk grad 3-5-bivirkninger (23 % mot 47 %).

Beslutningsforum vedtok 22.3.2021 følgende:

«Osimertinib (Tagrisso) innføres til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.»

Osimertinib anbefales derfor ved progresjon hos EGFR-positive som ikke har fått osimertinib i førstelinje og som har påvist T790M-mutasjon i biopsi (eventuelt i blodprøve) tatt etter progresjon.

Ved progresjon etter osimertinib, eller ved ikke påvist T790M-mutasjon hos pasienter behandlet med annen EGFR-TKI enn osimertinib i førstelinje, anbefales kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi. I en nylig publisert fase III-studie hvor pasienter med ikke-plateepitelkarsinom-NSCLC ble randomisert til karboplatin, paklitaksel, bevacizumab og enten placebo eller PD-L1-hemmeren atezolizumab, ble det vist at en subgruppe som var EGFR- (n=80) eller ALK-positiv (n=34) og som hadde fått minst en linje målrettet behandling hadde tilsvarende god effekt av immunterapi som de ubehandlede mutasjonsnegative (IMPower 150 (Reck et al., 2019; Socinski et al., 2018)). I denne studien ble karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (200 mg/m²) gitt i 4-6 kurer sammen med atezolizumab 1200 mg og bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke, og de to sistnevnte medikamentene ble deretter gitt hver 3. uke inntil progresjon. Som beskrevet over er det liten grunn til å tro at behandling utover 2 år er nyttig. Denne kombinasjonsbehandlingen har relativt høye kjemoterapidoser, og dosereduksjon bør vurderes spesielt hos eldre pasienter. Bevacizumab gir risiko for fatale blødninger spesielt ved tumorinfiltrering i større kar samt ved tumorkavitering, som dermed er relative kontraindikasjoner. Total infusjonstid av denne firestoffes behandlingsskemasjonen er lang, og det kan være et praktisk forslag å fordele behandlingen over to dager, da med atezolizumab/bevacizumab dag 1 og paklitaksel/karboplatin dag 2.

Dette behandlingsregimet ble vurdert i Beslutningsforum 21.09.20 med følgende vedtak:

«Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin kan innføres til behandling av ikke-småcellet lungekreft som har EGFR-mutasjon eller er ALK-positiv som ikke lenger har nytte av målrettet behandling.»

Immunterapi som monoterapi etter kun EGFR-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk hos EGFR-muterte (Lisberg et al., 2018).

ANBEFALING
PÅVIST AKTIVERENDE EGFR-MUTASJON

EGFR-TKI-behandling (osimertinib anbefales pga best effekt, alternativt afatinib, dakomitinib, erlotinib eller gefitinib) bør gis i første linje inntil progresjon.

Osimertinib anbefales ved progresjon hos EGFR-positive som ikke har fått osimertinib i førstelinje og som har påvist T790M-mutasjon.

Ved progresjon etter osimertinib, eller ved ikke påvist T790M-mutasjon hos pasienter behandlet med annen EGFR-TKI enn osimertinib i førstelinje kan kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboblatin vurderes.

Inklusjon i kliniske studier kan være et alternativ.

8.4.2 ALK-translokasjon

Flere medikamenter som spesifikt hemmer ALK-kinasen er nå tilgjengelige eller under utvikling. Alle tilgjengelige medikamenter kan brukes basert på IHK-svar uten FISH-bekreftelse.

Det første preparatet som fikk markedsføringstillatelse er krizotinib (Xalkori®). En randomisert fase III-studie viste at krizotinib gav en lengre progresjonsfri overlevelse (10,9 mndr) sammenlignet med kjemoterapi (7,0 mndr) (Solomon et al., 2014).

Ceritinib (Zykadia®) har også markedsføringstillatelse i førstelinje basert på en randomisert fase III-studie som viste lengre PFS (16,6 måneder) enn med kjemoterapi (8,1 måneder) (Soria et al., 2017).

Både krizotinib og ceritinib har positivt vedtak fra Beslutningsforum for bruk i førstelinje, men disse er ikke lenger førstevalg .

Alektinib (Alecensa®) har markedsføringstillatelse til behandling av ALK-positiv NSCLC både i første linje, og etter tidligere behandling med krizotinib (S. H. Ou et al., 2016; A. T. Shaw et al., 2016). Standarddosering er 600 mg x2 (8 kapsler à 150 mg). I førstelinjestudien var median progresjonsfri overlevelse for alektinib 25,7 måneder, mot 10,4 måneder for krizotinib (Peters et al., 2017). I alektinib-gruppen fikk 12 % hjernemetastaser, mot 45 % av de krizotinib-behandlede. Grad 3-5-bivirkninger var hyppigere hos de krizotinib-behandlede (50 % mot 41 %). Senere oppdatering av denne studien viste progresjonsfri overlevelse for alektinib på 34,8 måneder, mot 10,9 måneder for krizotinib. Som nevnt over (8.1.2 Hjernemetastaser side 119) kan pasienter med hjernemetastaser på diagnosetidspunkt starte behandling med alektinib og følges med MR caput i stedet for bestråling (S. M. Gadgeel et al., 2016).

Beslutningsforum vedtok 25.6.18 følgende:

«Alektinib (Alecensa®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).»

Alektinib hos pasienter som tidligere er behandlet med krizotinib er til vurdering i Nye metoder, men beslutning er ikke fattet.

Brigatinib (Alunbrig®) har markedsføringstillatelse til behandling av ALK-positiv NSCLC både i første linje, og etter tidligere behandling med krizotinib (Camidge et al., 2018; Camidge et al., 2020; Huber et al., 2020; Kim et al., 2017). Standarddosering startes med en uke med 90 mg x1 etterfulgt av 180 mg x1 (1

kapsel av respektiv styrke), dette er vist å redusere riskiko for pneumonitt. I førstelinjestudien var median progresjonsfri overlevelse for brigatinib 24.0 måneder, mot 11.0 måneder for krizotinib (Camidge et al., 2020). Hos pasienter med hjernemetastaser ved inklusjon i studien (n=96) var responsraten 78 % hos pasienter som fikk brigatinib, mot 26 % hos dem som fikk krizotinib. Som nevnt over (8.1.2 Hjernemetastaser side 119) kan pasienter med hjernemetastaser på diagnosetidspunkt starte behandling med brigatinib og følges med MR caput i stedet for stråling av hjerne.

Beslutningsforum vedtok 15.2.21 følgende:

- «1. Brigatinib (Alunbrig) innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra avtalestart som er 01.07.2021. Alektinib (Alecensa®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).»

Lorlatinib (Lorviqua ®) har markedsføringstillatelse til behandling av ALK-positiv NSCLC både i første linje, og etter tidligere behandling med ALK-hemmer. I førstelinjestudien var progresjonsfri overlevelse etter 12 mndr 78 % for lorlatinib, mot 39 % måneder for krizotinib (Lisberg et al., 2018; A. T. Shaw et al., 2020). Kumulativ insidens av hjernemetastaser etter 12 mndr var 2,8 % med lorlatinib, mot 33,2 % med krizotinib.

Beslutningsforum vedtok 23.5.22 følgende:

- «1. Lorlatinib (Lorviqua) innføres til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.»

Lorlatinib er også studert etter progresjon på andre ALK-hemmere, og viser effekt også etter alektinib og brigatinib (Solomon et al., 2018), se avsnitt 8.4.2.2 side 135.

Utfra foreliggende data oppfattes brigatinib, alektinib og lorlatinib som likeverdige preparater til bruk i førstelinje for ALK-positiv NSCLC. Siden lorlatinib er det eneste preparatet som har vist robust effekt etter alektinib eller brigatinib, og også har en litt mindre gunstig bivirkningsprofil, anbefales enten alektinib eller brigatinib som førstelinjebehandling, og pris vil være førende for valg mellom disse to.

8.4.2.1 Bivirkninger ved ALK-behandling

Vanlige bivirkninger med krizotinib inkluderer synsforstyrrelser (lysglimt), mage-/tarmproblematikk og stigning i leverenzymmer. Dosereduksjon kan være nødvendig.

Alvorlige bivirkninger under ceritinib 750 mg x1 er relativt hyppig, vanligst økning i leverenzymmer, diaré og kvalme (Kim et al., 2016). Dosereduksjon er ofte nødvendig, og en nylig studie har vist at ceritinib 450 mg gitt med et lite måltid gir lik serumkonsentrasjon som 750 mg gitt uten mat, og betydelig mindre bivirkninger (B. C. Cho et al., 2017).

Alektinib har en gunstig bivirkningsprofil, men muskelsmerter er vanlig. Brigatinib kan gi interstitiell lungesykdom/pneumonitt med alvorlige symptomer innen få dager etter oppstart, men risikoen er redusert når man starter med 90 mg i en uke før overgang til 180 mg daglig (Camidge, Pabani, Miller, Rizvi, & Bazhenova, 2019).

Brigatinib kan gi «early onset pulmonary events», med utvikling av dyspne og hypoksi i løpet av de første 7 dagene på medikament (Ng et al., 2020). Forekomsten er lavere med en start-dose på 90 mg første uke, rapportert hyppighet er da 4,5 %, med 3 % i grad 3 eller verre. Disse symptomene er vanligvis ikke uttrykk for pneumonitt, gir seg ofte av seg selv, men det kan bli behov for å pause medikamentet eller avvente videre opptrapping. I alvorlige tilfeller kreves oksygentilskudd. Pasienter skal derfor informeres om viktigheten av å holde seg til startdosenivået første uke og også gis beskjed om å ta kontakt med sykehus ved utvikling av dyspne.

I førstelinjestudien med lorlatinib ble kognitive bivirkninger rapportert hos 21 %, mot 6 % med krizotinib, og lipidforstyrrelser (hyperkolesterolemi hos 70 % og triglyseridemi hos 64 %) forekom også relativt hyppig (A. T. Shaw et al., 2020).

8.4.2.2 Behandling ved progresjon på ALK-hemmer

Ceritinib kan benyttes etter krizotinib (se over). Brigatinib har også markedsføringstillatelse til bruk etter krizotinib, basert blant annet på en fase 2-studie, som randomiserte 222 krizotinib-refraktære pasienter til to ulike doseringsregimer av brigatinib (Huber et al., 2020; Kim et al., 2017). I den aktuelle doseringsvarianten (90 mg daglig i 7 dager, etterfulgt av 180 mg daglig), var ORR 56 %, PFS 16,7 måneder og bivirkningene var relativt moderate. Denne behandlingen ble vurdert i Beslutningsforum 21.10.19 med følgende vedtak:

«Brigatinib (Alunbrig) kan innføres til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.»

Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, G1202R. Lorlatinib er rapportert å være virksom tross tilstedeværelse av G1202R, og er vist å gi responsrater i området 30-40 % etter progresjon etter non-krizotinib ALK-hemmer (A. T. Shaw, Solomon, Besse, et al., 2019; Solomon et al., 2018). Lorlatinib har også god hjernepenetrans, med ca 50 % CNS-respons hos pasienter med hjernemetastaser og som hadde progrediert etter non-krizotinib ALK-hemmer. Lorlatinib gis som en tablett daglig, 100 mg. Bivirkninger inkluderer påvirkning av lipidstoffskiftet, samt mentale/kognitive endringer. Dosereduksjon til 75 mg x1, evt til 50 mg x1 kan være nødvendig.

Lorlatinib til bruk etter alektinib ble vurdert i Beslutningsforum 14.12.20 med følgende vedtak:

«Lorlatinib (Lorviqua) innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere linjer. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.»

Ingen av de andre tilgjengelige ALK-hemmerne er vist å ha effekt mot G1202R-mutasjonen. Brigatinib er rapportert å kunne gi responser hos enkeltpasienter med progresjon etter alektinib, men effekten er generelt begrenset (Hochmair et al., 2019; S. I. Ou et al., 2022).

Ved progresjon på lorlatinib anbefales kjemoterapi kombinert med immunterapi og anti-VEGF-antistoff. I en nylig publisert fase III-studie hvor pasienter med ikke-plateepitelkarsinom-NSCLC ble randomisert til karboplatin, paklitaksel, bevacizumab og enten placebo eller PD-L1-hemmeren atezolizumab, ble det vist at en subgruppe som var EGFR- (n=80) eller ALK-positiv (n=34) og som hadde fått minst en linje målrettet behandling hadde tilsvarende god effekt av immunterapi som de ubehandlede mutasjons-negative (IMPower 150 (Socinski et al., 2018)). I denne studien ble karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (200 mg/m²) gitt i 4-6 kurer sammen med atezolizumab 1200 mg og bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke, og de to sistnevnte medikamentene ble deretter gitt hver 3. uke inntil progresjon. Som beskrevet over er det liten grunn til å tro at behandling utover 2 år er nyttig. Denne kombinasjonsbehandlingen har relativt høye kjemoterapidoser, og dosereduksjon bør vurderes spesielt hos eldre pasienter. Bevacizumab gir risiko for fatale blødninger spesielt ved tumorinfiltrering i større kar samt ved tumorkaviterting, som dermed er relative kontraindikasjoner. Total infusjonstid av denne firestoffes behandlingsskombinasjonen er lang, og det kan være et praktisk forslag å fordele behandlingen over to dager, da med atezolizumab/bevacizumab dag 1 og paklitaksel/karboplatin dag 2.

Dette behandlingsregimet ble vurdert i Beslutningsforum 21.09.20 med følgende vedtak:

«Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin kan innføres til behandling av ikke-småcellet lungekreft som har EGFR-mutasjon eller er ALK-positiv som ikke lenger har nytte av målrettet behandling.»

Immunterapi alene direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

ANBEFALING

PÅVIST ALK-POSITIVITET

TKI-behandling med alektinib (600 mg x 2), alternativt brigatinib (90 mg x1 i en uke, deretter 180 mg x1) dersom lavere pris, bør gis i førstelinje inntil progresjon. Lorlatinib kan også være et alternativ i førstelinje.

Dersom krizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x 1 med mat) eller brigatinib (90 mg x1 i en uke, deretter 180 mg x1) gis.

Ved progresjon på alektinib eller brigatinib bør videre ALK-rettet behandling med lorlatinib (100 mg x1) vurderes.

Ved progresjon uten videre tilgjengelig ALK-rettet behandling bør pasienter vurderes for behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

8.4.3 BRAF-mutasjon

For detaljer rundt biologi og test-rutiner, se avsnitt 6.10.8 side 94.

Forekomsten av BRAF-mutasjoner er rundt 2%, og finnes både hos røykere og aldri-røykere. Kombinasjonen av BRAF-hemmeren dabrafenib og MEK-hemmeren trametinib har nå markedsføringstillatelse ved BRAF^{V600}-positiv lungekreft uansett linje. Det er kun punktmutasjoner i kodon 600 (V600E/K/X) som gir behandlingsrespons med dagens BRAF/MEK-hemmere, disse utgjør ca 50 % av alle BRAF-mutasjoner som detekteres ved NSCLC.

I en ikke-randomisert fase II-studie ble 57 BRAF^{V600}-muterte pasienter som hadde progrediert etter platinumdublett behandlet med kombinasjonen dabrafenib og trametinib (Planchard et al., 2016). Man fant en responsrate på 68,4 %, progresjonsfri overlevelse på 10,2 måneder og median overlevelse 18,2 mndr. Oppdaterte tall viste 5-årsoverlevelse på 19 % (Planchard et al., 2022). Bivirkningsfrekvensen var relativt høy, med 49 % grad 3-4. Pyreksi var hyppigst (56 %), fulgt av kvalme/diaré, asteni og nedsatt appetitt. Grad 3-4-nøytropeni ble sett hos 8 %, og hyponatremi hos 10 %.

I samme studie ble det også inkludert en kohort med 36 behandlingsnaïve BRAF muterte pasienter med lokalavansert eller metastatisk sykdom som mottok kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib (Planchard et al., 2017). Responsraten var 64 %, median PFS 10,8 måneder, median overlevelse 17,3 måneder og 5-årsoverlevelse 22 %. Bivirkningsprofilen var som hos tidligere behandlede.

Dabrafenib (150 mg x2) kombinert med trametinib (2 mg x1) har markedsføringstillatelse ved BRAF-mutert NSCLC både i første og senere linjer.

Kombinasjonen dabrafenib/trametinib ble vurdert av Beslutningsforum 22.5.23 med følgende konklusjon:

«1. Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon innføres til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.»

Det synes utfra foreliggende data rimelig å anbefale dabrafenib/trametinib i førstelinje hos behandlingsnaïve pasienter med BRAF V600-mutasjon, mens denne kombinasjonen også er aktuell hos pasienter med BRAF-mutasjon som har fått annen behandling tidligere.

Ved progresjon på BRAF-hemmer gitt i førstelinje anbefales (kjemo-)immunterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC. Immunterapi alene kan forsvares ved høyt PD-L1-uttrykk da responsratene ser ut til å tilsvare de man ser ved ikke-mutert lungekreft (i motsetning til ved f.eks. EGFR-mutasjoner) (Gibson et al., 2023; Guisier et al., 2020).

ANBEFALING

PÅVIST BRAF-POSITIVITET

TKI-behandling med dabrafenib (150 mg x 2) kombinert med trametinib (2 mg x1) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Ved progresjon uten videre tilgjengelig BRAF-rettet behandling bør pasienter vurderes for behandling med immunterapi med eller uten kjemoterapi, basert på PD-L1-uttrykk.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

8.4.4 ROS1-translokasjon

For detaljer rundt biologi og test-rutiner, se avsnitt 6.10.8 side 94. Som for EGFR og ALK forekommer ROS1-translokasjoner nærmest utelukkende i adenokarsinomer. Krizotinib hemmer aktivert ROS1, og har markedsføringstillatelse for førstelinjes-behandling eller etter annen behandling der denne aberrasjonen er påvist. I en ikke-randomisert studie med 50 pasienter med påvist ROS1-rearrangement som ble behandlet med krizotinib var responsvarighet 17,6 mndr og responsraten var 72 % (A. T. Shaw et al., 2014). Testing for ROS1 gjøres nå rutinemessig av alle med NSCLC av ikke-plateepitelkarsinomtype, altså samme populasjon som testes for ALK- og EGFR-mutasjoner.

Krizotinib ved ROS1-positivitet er vurdert av Beslutningsforum 23.4.18 med følgende konklusjon:

«Krizotinib (Xalkori®) kan innføres til behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.»

Entrectinib er en tyrosinkinasehemmer som inhiberer både TRK- og ROS1-kinasene, og har god CNS-penetrans (Doebele et al., 2020; Drilon, Siena, et al., 2020; Drilon et al., 2017). I en sammenstilling av data fra tre tidlig-fasestudier med entrectinib ved ROS1-positiv NSCLC, fant man en respons hos 41 av 53 pasienter (77 %), og median responsvarighet på 24,6 måneder. Vektøkning og nøytropeni var de hyppigst forekommende grad 3-4-bivirkningene (Drilon, Siena, et al., 2020). Nylig kom en oppdatering av disse studiene med totalt 161 pasienter. Det ble her rapportert om responsrate på 67 %, median PFS 15,7 måneder og 81 % av pasientene var i live 12 måneder etter oppstart behadling. Intrakraniell respons ble sett hos 19 av 24 psienter (79 %) med median intrakraniell responsvarighet på 12,9 måneder. Bivirkningsprofilen var ikke endret (Dziadziuszko et al., 2021).

Entrectinib ved ROS1-positivitet er vurdert av Beslutningsforum 13.12.21 med følgende konklusjon:

«1. Entrectinib (Rozlytrek) innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

2. Innføringen er knyttet til en alternativ prisavtale, der tilbudt pris ved denne indikasjonen, forutsetter innføring av entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRKfusjonspositive solide svulster.

3. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne midlertidige innføringen.

4. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022 da ny pris kan gjelde fra denne datoen.»

Lorlatinib har effekt hos krizotinib-refraktær ROS1-positiv sykdom, men er ikke vurdert i Nye Metoder for denne indikasjonen (A. T. Shaw, Solomon, Chiari, et al., 2019). Ceritinib har effekt som førstelinjes ROS1-behandling, men har ikke ROS1-godkjenning (S. M. Lim et al., 2017).

Andre godkjente ALK-hemmere er ikke funnet å være virksomme ved ROS1-positiv sykdom. Kjemoterapi kombinert med immunterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC anbefales ved progresjon på ROS1-hemmer. Immunterapi alene direkte etter ROS1-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

Entrectinib og krizotinib er ikke sammenliknet direkte i kliniske studier for ROS1-positiv NSCLC. En nylig publikasjon hvor real-world-data på krizotinib ble sammenlignet med studiedata på entrectinib tydet på en viss overlegenhet av entrectinib (Doebele et al., 2021). Foreliggende data, både CNS-effektivitet og en noe mer gunstig bivirkningsprofil, gjør at det er grunnlag for å anbefale entrectinib over krizotinib som førstevalg som førstelinjebehandling ved ROS1-positiv NSCLC.

ANBEFALING

PÅVIST ROS1-POSITIVITET

TKI-behandling med entrectinib (600 mg x 1) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Krizotinib (250 mg x2) inntil progresjon er et alternativ ved intoleranse for entrectinib.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

8.4.5 NTRK-translokasjon

For detaljer rundt biologi og test-rutiner, se avsnitt 6.10.8 side 94.

Genrearrangering som involverer nevrotrofin kinasegener (NTRK1, NTRK2, NTRK3) forekommer med en frekvens på ca 0,24 % ved NSCLC (Westphalen et al., 2021), og forårsaker uttrykk av konstitutivt aktive fusjonsproteiner med tropomyosin-reseptorkinase (TRKA/B/C) som er onkogene drivere av tumorvekst. Flere TRK-hemmere er utviklet, blant andre entrectinib og larotrectinib som begge er EMA-godkjente (Doebele et al., 2020; Hong et al., 2020).

Entrectinib er også aktuell for ROS1-positiv NSCLC (se 8.4.4 ROS1-translokasjon side 138). Entrectinib har indikasjon som monoterapi til pasienter med solide tumorer med påvist NTRK-genfusjon uten tilfredsstillende behandlingsalternativer. Median responsvarighet med entrectinib er rapportert å være 10 måneder, men med vide konfidensintervall (95 % 7,1 måneder til ikke estimerbar), og median PFS 11,2 måneder (Doebele et al., 2020). I denne studien hadde 27 % hjernemetastaser, og 10 av 54 pasienter hadde NSCLC.

I en studie hvor 159 NTRK-positiv pasienter (12 med NSCLC) ble behandlet med larotrectinib, fant man en responsrate på 79 %, median responsvarighet på 35 måneder og median PFS 28 måneder (Hong et al., 2020). I denne studien var 31 % av pasientene barn og 8 % hadde hjernemetastaser. Direkte sammenligning av dataene mellom disse to studiene skal man dermed være forsiktig med.

TRK-hemmere har generelt betydelig mindre forekomst av bivirkninger enn cellegift, men vektøkning og anemi er hyppigst rapporterte.

Entrektinib ved NTRK-positivitet er vurdert av Beslutningsforum 13.12.21 med følgende konklusjon:

«1. Entrektinib (Rozlytrek) innføres midlertidig som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon,

- og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og
- som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer
- som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer

2. Beslutningen er knyttet til en alternativ prisavtale som innebærer at prisen på legemiddelet starter på et redusert nivå og deretter kan følge den dokumenterte effekten.

3. Leverandør skal levere ny dokumentasjon før ny vurdering gjennomføres. En beskrivelse av dokumentasjonen legges fram for Bestillerforum for nye metoder som vurderer om det er tilstrekkelig grunnlag for en ny vurdering.

4. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne midlertidige innføringen.

5. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.»

Larotrektinib er ikke vurdert av Beslutningsforum.

Pasienter som progredierer på standardbehandling (immunterapi med eller uten kjemoterapi) og som har NTRK-rearrangering bør tilbys TRK-hemmer.

ANBEFALING

PÅVIST NTRK-POSITIVITET

TKI-behandling med entrektinib (600 mg x 1) bør gis inntil progresjon.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

8.4.6 MET-aberrasjon

I NSCLC kan forandringer i *MET*-genet være en primær driver, enten i form av spleise-mutasjoner mellom ekson 13 og 15 («ekson 14-skipingmutasjoner»), eller ved amplifikasjon av genet. Amplifikasjon av genet er også assosiert med primær eller sekundær resistens under behandling med målrettet behandling mot f.eks. EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner. Det er utviklet *MET*-hemmere, to har markedsføringsgodkjennelse; kapmatinib og tepotinib. Begge har kun indikasjon som andrelinjebehandling ved påvist *MET* ekson 14-skipingmutasjoner. Krizotinib har også en viss effekt mot *MET*-forandringer, men er ikke EMA-godkjent for denne indikasjonen.

I en ikke-randomisert fase II-studie ble pasienter med MET ekson 14-skipingmutasjon behandlet med kapmatinib 400 mg x2 til progresjon (Wolf et al., 2020). 69 av pasientene var tidligere behandlet med 1-2 linjer systemisk behandling, hos disse var responsraten 40 % og responsvarigheten 9,7 mndr. Hos 28 tidligere ubehandlede pasienter var responsraten 68 % og responsvarigheten 12,6 mndr. Perifert ødem og kvalme var hyppigste bivirkninger, hos henholdsvis 51 % og 45 %, de fleste av grad 1-2. Kapmatinib er også studert hos pasienter med MET-aberrasjoner (15 med ekson 14-skipingmutasjon, og 5 med med MET-amplifikasjon) som progredierte på krizotinib (Dagogo-Jack et al., 2021). Reponsraten var 10 % (2 pasienter) og median progresjonsfri overlevelse var 5,5 mndr.

Tepotinib er også aktivt mot MET ekson 14-skipingmutasjoner. I en enarmet fase II-studie ble 152 pasienter (median alder 73,1 år) med MET ekson 14-skipingmutasjon behandlet med tepotinib 450 mg x1 til progresjon (Paik et al., 2020). Responsraten var 45 % både i første og senere linjer, og responsvarighet 11 mndr var også uavhengig av linje. Et lite antall (n=7) hadde målbare hjernemetastaser iflg RANO-BM, av disse hadde 5 partiell intrakraniell respons. Grad 3 eller verre bivirkninger oppsto hos 25 %, hyppigst uansett grad var ødem, kvalme og diarree.

Verken kapmatinib eller tepotinib er vurdert i Nye metoder-systemet.

Pasienter med MET ekson 14-skipingmutasjoner synes å ha lavere respons på immunterapi enn ikke-MET-mutert NSCLC, uavhengig av PD-L1-uttrykksnivå, og bør derfor neppe behandles med immunterapi alene (Sabari et al., 2018).

8.4.7 KRAS-mutasjon

KRAS-mutasjoner er den hyppigst forekommende genetiske forandringen ved NSCLC. I et nylig publisert materiale (n=1117) fra Norge fant man KRAS-mutasjoner hos 38 % av non-plateepitelkarsinom, og undertypen G12C hos 17 % (Wahl et al., 2021). Flere KRAS-hemmende medikamenter er under utvikling, og ett har markedsføringsgodkjennelse, sotorasib som har aktivitet spesifikt og utelukkende mot KRAS G12C-mutasjoner. I en enarmet fase 2-studie ble sotorasib gitt til KRAS G12C-positive pasienter som hadde progrediert etter minst én linje systemisk behandling (Skoulidis et al., 2021). Av 126 inkludert pasienter var responsraten 37,1 %, median responsvarighet 11,1 måneder, progresjonsfri overlevelse var 6,8 måneder og median totaloverlevelse 12,5 måneder. I en fase 3-studie, som foreløpig kun er publisert som abstrakt, ble 345 tidligere behandlede KRAS G12C-pasienter randomisert 1:1 mellom sotorasib eller docetaxel (M. L. Johnson et al., 2022). Ett-års progresjonsfri overlevelse var 24,8 % med sotorasib mot 10,1 % med docetaxel, og responsraten var 28,1 % med sotorasib mot 13,2 % med docetaxel. I studien var overkrysning tillatt ved progresjon, og det ble ikke påvist totaloverlevelsesforskjell mellom gruppene.

I begge studier fikk ca 70 % av pasientene bivirkninger av sotorasib, ca 20-30 % var grad 3 eller verre. Hyppigste bivirkninger var diarree, kvalme, fatigue, og økning i leverprøver.

Sotorasib er til vurdering i Nye metoder. Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

8.4.8 RET-aberrasjon

For detaljer rundt biologi og test-rutiner, se avsnitt 6.10.8 side 94.

RET («rearrangert under transfeksjon») er en reseptor tyrosinkinase, og mutasjoner eller fusjoner i genet for RET kan føre til konstitutivt uttrykk av RET-proteinet som kan lede til utvikling av kreft i en rekke organer (Belli et al., 2020). RET-fusjoner kan påvises i 1-2 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (i all hovedsak adenokarsinom). Selektive RET-tyrosinkinasehemmere er i likhet med andre nye medikamenter utviklet basert på molekylært mål heller enn tumordiagnose. To slike, selperkatnib og pralsetinib, har nå markedsføringsgodkjennelse. I kliniske studier med pralsetinib (Gainor et al., 2021; Griesinger et al., 2022) og selperkatnib (Drilon, Oxnard, et al., 2020; Drilon et al., 2023) ved RET-positiv lungekreft er det oppnådd responsrater hos tidligere ubehandlede pasienter på henholdsvis 72 og 84 %, og median varighet av respons opptil 22,3 måneder. Også intrakraniell effekt er god, med intrakranielle responsrater som i totalpopulasjonen. Toleransen er gjennomgående god. Kun 2-4% av pasientene måtte avbryte behandling på grunn av bivirkninger.

Det er også publisert data fra en stor (n=218) kohort av pasienter med påvist RET-translokasjon behandlet utenfor studie (Aldea et al., 2023). Nesten halvparten av pasientene (41 %) hadde røykehistorikk. Median totaloverlevelse hos pasienter som var behandlet med RET-hemmer (n=145) var betydelig lengre enn hos pasienter som ikke hadde fått slik behandling (50,6 måneder versus 16,3 måneder). Responsrater og bivirkningsforekomst var tilsvarende som i de kliniske studiene. Det er verdt å merke at bivirkningsforekomsten var høyere hos pasienter som hadde fått immunterapi før oppstart RET-hemmer, men at effekten av immunterapi etter RET-hemmer syntes å være høyere enn f.eks. ved EGFR-positiv sykdom. Det synes derfor grunnlag for å anbefale RET-hemmer som førstelinjebehandling ved påvist RET-aberrasjon, og immunterapi med eller uten kjemoterapi (avhengig av PD-L1-uttrykk) som nestelinjebehandling.

Selperkatnib ble vurdert av Beslutningsforum 29.8.22 med følgende konklusjon:

Selperkatnib (Retsevmo) innføres ikke til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

Pralsetinib ved RET-positivitet er vurdert av Beslutningsforum 22.5.23 med følgende konklusjon:

«1. Pralsetinib (Gavreto) innføres til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.»

ANBEFALING

PÅVIST RET-POSITIVITET

TKI-behandling med pralsetinib (400 mg x 1) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Ved progresjon uten videre tilgjengelig RET-rettet behandling bør pasienter vurderes for behandling med immunterapi med eller uten kjemoterapi, basert på PD-L1-uttrykk.

8.5 Behandling ved progresjon

8.5.1 Progresjon etter førstelinjes platinumdublett i kombinasjon med immunterapi (adenokarsinom uten mutasjoner og plateepitelkarsinom)

Dersom immunterapi er gitt i kombinasjon med kjemoterapi, vil aktuell behandling ved progresjon kunne være docetaxel. Effekten av docetaxel etter kombinasjonen immunterapi og platinumdublett er ikke formelt studert, men det er kjent at effekten av konvensjonell cytostatikabehandling etter progresjon på platinumdublett er generelt relativt begrenset. Slikt behandlingsforsøk bør derfor forbeholdes pasienter i god allmentilstand (ECOG 0-1) og med respons på førstelinjes behandling. Pasienter som progredierer under pågående førstelinjes behandling har svært lav sannsynlighet for effekt av andrelinjes kjemoterapi (Ciuleanu et al., 2012; Gridelli et al., 2008; Tassinari et al., 2009). Docetaxel er godkjent som annenlinjes kjemoterapi ved progresjon eller residiv ved NSCLC. Behandling gis til progresjon eller intolererbare bivirkninger. Studien som bekreftet effekt av andre linje docetaxel sammenlignet med symptomlindring (BSC), vel å merke etter platinumdublett alene (ikke i kombinasjon med immunterapi) viste en gevinst i median OS fra 4,6 til 7,0 mnd og en 1-års overlevelse på 37 mot 11 % (Shepherd et al., 2000). Studien er definert som en fase III, men kun 104 pasienter var inkludert. Pasienter som hadde fått paklitaxel i første linje var ekskludert fra studien, og det er trolig ikke grunnlag for å gi docetaxel som andrelinjes behandling hos progredierende pasienter med plateepitelkarsinom som har fått paklitaxel/karboplatin/pembrolizumab i første linje.

Pasienter som initialt har respondert på immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, og som så progredierer i en behandlingspause eller etter seponering, bør kunne tilbys nytt behandlingsforsøk med immunterapi, spesielt om progresjonen kommer relativt seint (>3 måneder etter behandlingsstopp) (Prelaj et al., 2021). Pasienter med progresjon i en enkelt eller fåtallig lokalisasjon (oligoprogresjon) vil kunne ha nytte av lokalbehandling med for eksempel stereotaktisk stråleterapi mens systemisk behandling kontinueres (Rheinheimer et al., 2020).

8.5.2 Progresjon etter førstelinjes monoimmunterapi

Pasienter som initialt har respondert på immunterapi, og som så progredierer i en behandlingspause eller etter seponering, bør kunne tilbys nytt behandlingsforsøk med immunterapi, ev. i kombinasjon med kjemoterapi, spesielt om progresjonen kommer relativt seint (>3 måneder etter behandlingsstopp) (Prelaj et al., 2021).

Dersom kjemoterapi velges, er aktuell behandling for pasienter med adenokarsinom kombinasjonsbehandling med karboplatin (AUC 5) og pemetreksed (500 mg/kvm) hver 3. uke i inntil 4 kurer, etterfulgt eventuelt av pemetreksed monoterapi som vedlikeholdsbehandling inntil progresjon. For pasienter med plateepitelkarsinom er aktuell behandling kombinasjonsbehandling med karboplatin (AUC 5) dag 1 og vinorelbin 25 mg/m² iv dag 1 og 8, men vinorelbin kan gis som tablett der bruk av intravenøs infusjon ikke anses egnet. Anbefalt dosering vinorelbin 60 mg/m² p.o. Særlig kan dette være

hensiktsmessig dag 8 slik at pasienten slipper én reise (Jensen, Osterlind, & Rytter, 2008). Det anbefales inntil 4 kurer, gitt med 3 ukers mellomrom (Helbekkmo et al., 2007; von Plessen et al., 2006). Slik behandling forutsetter god allmenntilstand (ECOG 0-2), men alder i seg selv er ikke begrensende (Azzoli et al., 2009; Hotta et al., 2004). Studier før immunterapi-æraen der slik behandling ble gitt i førstelinje viste at man kunne oppnå en viss overlevelsesøkning og lindring av symptomer ("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," 1995).

Ved ytterligere progresjon kan docetaxel vurderes, men se betraktninger under avsnitt 8.5.1 *Progresjon etter førstelinjes platinumdublett i kombinasjon med immunterapi (adenokarsinom uten mutasjoner og plateepitelkarsinom)* side 143 angående sannsynlighet for effekt.

8.5.3 Progresjon etter førstelinjes platinumdublett

Dette er nå kun aktuelt for pasienter som har blitt behandlet med kjemoterapi uten immunterapi i første linje, før de nye immun-kombinasjonsbehandlingene ble innført.

8.5.3.1 Pembrolizumab

PD-1-hemmeren pembrolizumab i dose 2 mg/kg eller 10 mg/kg gitt hver 3. uke ble i en fase III-studie sammenlignet med docetaxel ved PD-L1 positiv sykdom med progresjon etter platinum-basert kjemoterapi (Herbst et al., 2016). Totaloverlevelsen var forlenget i begge pembrolizumab-behandlede grupper sammenlignet med docetaxel-gruppen. I gruppen som mottok pembrolizumab i dose 2 mg/kg var median OS 10,4 mnd og i docetaxelgruppen 8,5 mnd. Effekten var størst i gruppen av pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 (>50 %), med median OS 14,9 vs. 8,2 mnd ved dose 2 mg/kg.

Bivirkningsprofilen var i favør pembrolizumab, med 13 % grad 3-5 bivirkninger mot 35 % grad 3-5 i docetaxel-gruppen.

Pembrolizumab har fått markedsføringstillatelse til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC med tumor som uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før pembrolizumab-behandling. Pembrolizumab har markedsføringsføringstillatelse kun for pasienter som uttrykker PD-L1.

Pembrolizumab gis hver 3. uke til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Evaluering med CT gjøres etter hver 3. kur.

Beslutningsforum vedtok 22.5.17 følgende:

«Pembrolizumab (Keytruda ®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling. Behandlingen skal kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG-status 0-1.»

8.5.3.2 Nivolumab

PD-1-hemmeren nivolumab dosert 3 mg/kg gitt hver 2. uke ble i to fase III-studier for henholdsvis plateepitelkarsinom (n=272) og ikke-plateepitelkarsinom (n=582) sammenlignet med docetaxel hos pasienter med progresjon etter platinum-basert kjemoterapi (Borghaei et al., 2015; J. Brahmer et al., 2015). I disse studiene var også pasienter med PD-L1 uttrykk på 0 % var inkludert. Ved plateepitelkarsinom var median totaloverlevelse 9,2 mndr med nivolumab mot 6,0 mndr med docetaxel (J. Brahmer et al., 2015), og ved non-plateepitelkarsinom var tilsvarende tall 12,2 og 9,4 mndr (Borghaei et al., 2015). For pasienter med non-plateepitelkarsinom korrelerte PD-L1-uttrykk og effekt, mens tilsvarende sammenheng ikke ble sett i plateepitelkarsinomgruppen.

Bivirkningsprofilen var i favør nivolumab, med hhv 7 og 10 % grad 3-4-bivirkninger med nivolumab mot 54 og 55 % med docetaxel (Borghaei et al., 2015; J. Brahmer et al., 2015).

Nivolumab har fått markedsføringstillatelse til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere har mottatt minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før nivolumab-behandling. Nivolumab har markedsføringstillatelse uavhengig av PD-L1-uttrykk.

Nivolumab gis hver 2. uke med fast dosering 240 mg til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Evaluering med CT gjøres etter hver 4. kur.

Beslutningsforum vedtok 9.6.17, revidert 28.12.17 følgende:

«Nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling. Behandlingen skal kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG-status 0-1».

For PD-L1-negativ sykdom vedtok Beslutningsforum 18.11.19 følgende:

«Nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.»

8.5.3.3 Atezolizumab

PD-L1-hemmeren atezolizumab dosert 1200 mg gitt hver 3. uke ble i en fase III-studie sammenlignet med docetaxel hos pasienter med progresjon etter platinum-basert kjemoterapi (Rittmeyer et al., 2017). Totaloverlevelsen var forlenget i atezolizumab-behandlet gruppe sammenlignet med docetaxel-gruppen, henholdsvis 13,8 versus 9,6 måneder. I gruppen av pasienter med >1 % PD-L1-uttrykk på enten tumorceller eller immunceller var median OS 15,7 vs. 10,3 måneder, mens i gruppen uten PD-L1-uttrykk på verken tumor- eller immunceller var totaloverlevelsen henholdsvis 12,6 måneder med atezolizumab mot 8,9 måneder med docetaxel.

Bivirkningsprofilen var i favør atezolizumab, med 15 % grad 3-4 bivirkninger mot 43 % grad 3-4 i docetaxel-gruppen.

Atezolizumab har fått markedsføringstillatelse til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere har mottatt minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før atezolizumab-behandling. Atezolizumab har markedsføringstillatelse uavhengig av PD-L1-uttrykk. Nylig ble dosering hver 2. uke (840 mg) eller hver 4. uke (1680 mg) også innvilget markedsføringstillatelse.

Atezolizumab kan gis hver 3. uke (1200 mg) eller hver 4. uke (1680 mg) til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Evaluering med CT gjøres etter hver 3. kur.

Beslutningsforum vedtok 2.2.18 følgende:

Atezolizumab (Tecentriq®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft - etter tidligere behandling med kjemoterapi.»

Beslutningsforum vedtok 30.3.20 følgende:

Atezolizumab (Tecentriq®) kan innføres til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi. Legemiddelet kan tas i bruk etter neste anbud som er gyldig fra 1. april 2021.

På grunn av prisforskjeller anbefales atezolizumab som førstevalg hos tidligere cytostatika-behandlede pasienter med PD-L1-positiv sykdom. Nivolumab er andrevalg, pembrolizumab er tredjevalg. Ved PD-L1-negativ sykdom er kun nivolumab besluttet innført inntil atezolizumab også kan benyttes fra 1. april 2021.

Pasienter i god allmenntilstand, med progresjon etter immunterapi i andrelinje, kan vurderes for kjemoterapi med docetaksel.

ANBEFALING

BEHANDLING VED PROGRESJON

Pasienter som har respondert på førstelinje monoimmunterapi/immunkjemoterapi kan rebehandles dersom initial respons og progresjon >3 mndr etter behandlingsstopp

Pasienter som har fått kombinasjonsbehandling immunterapi + kjemoterapi i førstelinje kan vurderes for docetaksel.

Pasienter som har fått monoimmunterapi i førstelinje kan vurderes for platinumdublett i andrelinje, og ev. docetaksel i tredje linje.

Pasienter som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi.

Pasienter som har fått kjemoterapi i førstelinje og immunterapi i andrelinje og som igjen progredierer kan vurderes for tredje linjes kjemoterapi med docetaksel.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG 2-3) bør vurderes for palliativ strålebehandling ved symptomer og tilbys symptomatisk, ikke tumorrettet, medikamentell behandling.

8.6 Immunterapi: bivirkninger, behandlingsvarighet og annet

8.6.1 Bivirkninger ved immunterapi

Bivirkningene ved immunterapi er generelt milde, men kan være alvorlige. Spesielt bør man være oppmerksom på pneumonitter, kolitter og ulike endokrinopatier (inkludert hypofysitt). Også nevrologiske bivirkninger forekommer (Sechi & Zekeridou, 2021). Pasienter bør monitoreres med regelmessige blodprøver inkludert thyreoideastatus og leverparametre. I de kliniske studier som ligger til grunn for godkjenningen av preparatene har følgende pasientgrupper ofte vært ekskludert: Pasienter med symptomgivende CNS-metastaser, HIV, hepatitt B- eller C-infeksjon, aktiv autoimmun sykdom, interstitiell lungesykdom, tidligere pneumonitt som har krevd systemisk steroidbehandling, tidligere alvorlig hypersensitivitetsreaksjon på et annet antistoff og pasienter som får immunosuppressiv behandling (inkludert steroidbehandling). Behandling av slike pasienter må skje bare etter en nøye vurdering av risikoforholdene. Det er data som tyder på at organtransplanterte har en høy risiko for reaksjon på behandling med immunsjekkpunktbehandling, men det er også eksempler på at nyretransplanterte kan profitere på slik behandling (Manohar, Thongprayoon, Cheungpasitporn, Markovic, & Herrmann, 2020).

Hyppigst forekommer tyreoideaforstyrrelse som ofte kan kreve tyroksin-substitusjon. I slike tilfeller, eller ved andre endokrinologiske bivirkninger bør endokrinolog konsulteres. De fleste non-endokrinologiske bivirkninger skal behandles med steroider, ved alvorlige grader startes høye doser (tilsvarende prednisolon 1-2 mg/kg kroppsvekt, med gradvis nedtrapping). Alvorlig kolitt kan kreve tillegg av infliksimab, mens levertoksisitet kan kreve tillegg av mykofenolsyre (Cellcept®). Infliksimab må unngås ved immunmediert hepatitt, pga medikamentets levertoksisitet. Relevant spesialist bør kontaktes. Flere gode artikler omtaler immunrelaterte bivirkninger og håndtering av disse (J. R. Brahmer et al., 2021; D. B. Johnson, Chandra, & Sosman, 2018).

ESMO har publisert oppdatert informasjon om vurdering og håndtering av bivirkninger med immunterapi: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Legg merke til at alvorlige bivirkninger av immunterapi forekommer langt hyppigere når PD-(L)1-hemmere kombineres med CTLA4-hemmer (ipilimumab), noe som benyttes ved melanom, men sjelden ved lungekreft.

8.6.2 Behandlingsvarighet ved immunterapi, og kontrollopplegg etter avsluttet behandling

Det foreligger ingen gode data på hva som er riktig behandlingstid med immunterapi ved ikke-småcellet lungekreft. Ulike studier har hatt ulikt oppsett angående dette:

- Studier med pembrolizumab:
 - Keynote 001 (fase I-studie): ingen stopp (Garon et al., 2015)
 - Keynote 010 (2. linje): inntil 24 mndr (Herbst et al., 2016)
 - Keynote 024 & 189 (1. linje): inntil 35 sykluser (2 år) (Gandhi & Garassino, 2018; Reck et al., 2016)
- Studier med nivolumab:
 - CheckMate 003 (fase I-studie): inntil 2 år (96 uker) (Gettinger et al., 2018)
 - CheckMate 017 & 057 (2. linje): ingen stopp (Borghaei et al., 2015; J. Brahmer et al., 2015)
 - CheckMate 153: randomisert ved 1 års behandling til enten stopp (uansett respons-

- status) og evt rebehandling ved progresjon, eller kontinuering (D. Spigel et al., 2017)
- Studier med atezolizumab:
 - Poplar/OAK (2. linje): ingen stopp (Fehrenbacher et al., 2016; Rittmeyer et al., 2017)
 - IMpower150 (1. linje): ingen stopp (Socinski et al., 2018)
 - Studier med avelumab:
 - Javelin 200 (2. linje): ingen stopp (Barlesi et al., 2018)
 - Studier med durvalumab:
 - Pacific (vedlikeholdsbehandling etter kjemoradiasjon stadium III): 1 år (Antonia et al., 2018)

Ingen data fra disse studiene støtter at lengre enn 2-års behandlingsvarighet gir bedre utkomme enn inntil 2-års varighet. Av de som var behandlet i CheckMate 003-studien hadde 75 % av de som levde i 5 år etter studiestart ikke mottatt annen behandling etter behandlingsslutt i studien (Gettinger et al., 2018). Fra CheckMate 153 kan man få inntrykk av at 1 år er for kort, da de som kontinuerte behandling utover 1 år hadde bedre PFS (HR 0,42) mens OS ikke er rapportert statistisk signifikant forskjellig (OS HR = 0.63 (95 % KI: 0,33-1,20)). Verdt å merke seg er at 56 % av de som stoppet hadde enten komplett eller partiell respons, mot 70 % av de som ble randomisert til kontinuerende behandling. Denne studien er fortsatt kun publisert som et abstrakt fra ESMO 2017 (D. Spigel et al., 2017).

Toksisitet (og kostnader) øker med behandlingstid. Det er viktig å være klar over at det er en korrelasjon mellom respons og bivirkninger, og at man derfor ikke bør ha for høy terskel for å avslutte behandling ved bivirkninger (Teraoka et al., 2017). I en slik situasjon er det neppe grunnlag for å starte immunterapi igjen før det ev. er tegn til progresjon.

Data fra pembrolizumab-behandlet malignt melanom viser at pasienter som avslutter behandling etter oppnådd komplett respons og en behandlingsvarighet på minst 6 måneder, får en vedvarende respons (Robert et al., 2018). Om dette kan ekstrapoleres til lungekreft er foreløpig ikke helt avklart, men erfaring fra klinisk praksis gjør at det ikke er usannsynlig.

Per i dag synes derfor en rimelig anbefaling å være at pasienter kan tilbys inntil 2 års behandling med immunterapi, men at kortere behandlingsvarighet kan være aktuelt både hos pasienter som oppnår komplett respons tidligere, og hos pasienter som utvikler vesentlige bivirkninger.

Immunrelaterte bivirkninger kan oppstå også i tiden etter avsluttet immunterapi. Pasienter bør også følges for tilbakefall. Et forslag til kontrollalgoritme kan derfor være klinisk kontroll inkludert endokrinologi-prøver 6 uker etter siste kur (dersom ikke spesifikke bivirkninger krever tidligere kontroll), og kontroll med CT (regioner med tidligere kjent sykdom) 3 måneder etter siste kur. Deretter kan klinisk kontroll hver 3. måned og CT hver 6. måned være et aktuelt oppfølgingsregime, og lengre intervall etterhvert.

Epikrisen skal gi informasjon om mulige bivirkninger og komplikasjoner som fastlegen bør være oppmerksom på. Spesielt er dette viktig under og etter immunterapi.

8.6.3 Vaksineringsprogram, kortisonbruk og komorbiditet relatert til immunterapi

Pasienter som behandles med PD-1/PD-L1-hemmere bør følge standard vaksineringsprogram som foreslått av Folkehelseinstituttet, dvs influensavaksine årlig, og pneumokokkvaksine med påfyll hvert 10.

år. Det foreligger ikke data som tyder på økte bivirkninger eller lavere effekt hos pasienter som behandles med immunterapi (Wijn et al., 2018).

Det er generelt anbefalt at kortikosteroider bør minimaliseres under pågående immunterapi fordi man har fryktet at steroider kan redusere effekten av slik behandling. De fleste studier har derfor hatt daglig inntak av 10 mg prednisolon eller tilsvarende, som maksimalt tillatt dose. Verdt å merke er Keynote 189-studien (kjemoterapi + pembrolizumab i førstelinje) som hadde protokollert bruk av deksametason 4 mg x2 fra dag -1 til dag +1 under alle kurer hvor pemetreksed ble gitt (Gandhi & Garassino, 2018). Selv om det er studier som viser at høydosert steroidbruk ved oppstart immunterapi er assosiert med dårligere progresjonsfri overlevelse (også i multivariatanalyser), kan det tenkes at dette er som følge av årsaken til steroid-bruken, og ikke nødvendigvis på grunn av steroid-dosen *per se* (Arbour et al., 2018; Ricciuti et al., 2019).

Selv om data foreløpig er sparsomme, er det indikasjoner på at pasienter med autoimmune sykdommer kan risikere økt forekomst av bivirkninger ved bruk av PD-1/PD-L1-hemmere. Hyppigst er milde varianter, som oppbluss av symptomer fra ledd og hud («flare») (Leonardi et al., 2018), men alvorlige bivirkninger kan også oppstå. Pasienter som allerede står på høydoserte steroider kan være vanskelig å behandle skulle en immunmediert toksisitet oppstå (og kan ha redusert effekt av immunterapi, som nevnt over). Men pasienter med velkontrollerte autoimmune sykdommer bør vurderes for immunterapi om dette er indisert – og etter grundig diskusjon med pasienten om mulige effekter (som ansees likeverdige som hos pasienter uten autoimmun sykdom), bivirkninger og evt alternative behandlingsstrategier. Det anbefales tett kontakt med aktuell spesialist for å vurdere optimal behandling (som unngåelse av systemisk immunsuppresjon om mulig), samt forebygge, evt behandle eksaserbasjoner av underliggende sykdom. For en grundig og oppdatert diskusjon, se (Kennedy, Bhatia, Thompson, & Grivas, 2019).

ANBEFALING

SPESIFIKT VEDRØRERENDE IMMUNTERAPI

Spesiell årvåkenhet angående bivirkninger ved immunterapi er nødvendig. Fastlege og andre samarbeidspartnere må være informert.

Immunterapi anbefales ikke gitt utover 24 måneder.

Kortere behandling enn 24 måneder kan vurderes hos pasienter med komplett respons og/eller bivirkninger.

Steroidbruk skal minimeres, men utelukker ikke immunterapi.

Autoimmune sykdommer eller organtransplantasjon er ingen absolutt kontraindikasjon mot immunterapi, men krever spesiell omtanke.

8.7 Angiogenesehemmere

Bevacizumab (Avastin®) er testet i flere fase III-studier ved avansert NSCLC. På grunn av tilfeller med fatal blødning hos pasienter med plateepitelkarsinom gis behandlingen ikke til pasienter med predominant plateepitelkarsinom. En amerikansk studie testet karboplatin-paclitaxel +/- bevacizumab

der bevacizumab ble gitt inntil progresjon. Det ble funnet signifikant, men moderat økt median OS i bevacizumab armen (12.3 vs 10.3 mnd) (Sandler et al., 2006). En europeisk studie med cisplatin-gemcitabin+/- bevacizumab viste lik totaloverlevelse i begge armer (Reck et al., 2010). Det er dermed lite evidens for at bevacizumab er nyttig ved ikke-småcellet lungekreft sammen med kun kjemoterapi. Imidlertid er det nå vist at bevacizumab i kombinasjon med immunterapi (atezolizumab) og kjemoterapi gir overlevelsesegevinst (Socinski et al., 2018). Spesielt er dette vist hos pasienter med EGFR- eller ALK-positiv sykdom etter progresjon på målrettet behandling (Reck et al., 2019), og denne behandlingen er nå innført (se avsnitt 8.4 Målrettet behandling side 129).

Den orale proteinkinase-hemmeren nintedanib (Vargatef®) har markedsføringstillatelse i kombinasjon med docetaxel til andrelinjes behandling av adenokarsinom. En fase III-studie randomiserte NSCLC-pasienter til enten docetaxel og nintedanib, eller docetaxel og placebo (Reck, Kaiser, et al., 2014). I totalgruppen var det ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse. I subgruppen med adenokarsinom var det en statistisk signifikant, men beskjeden forskjell på 12,6 mot 10,3 måneder ($p=0,036$) i favør av nintedanib. Det var noe mer bivirkninger i gruppen som fikk nintedanib. Nintedanib har ikke vært til vurdering i Nye metoder.

VEGF-R-hemmeren ramucirumab (Cyramza®), som er et antistoff, har også markedsføringstillatelse i kombinasjon med docetaxel til andrelinjes behandling av NSCLC. I en fase III-studie ble over 1253 NSCLC-pasienter randomisert til enten docetaxel og ramucirumab, eller docetaxel og placebo (Garon et al., 2014). Det var en statistisk signifikant, men beskjeden forskjell i totaloverlevelsen på 10,5 mot 9,1 måneder i favør av ramucirumab (HR 0,86, $p=0,023$). Det var noe mer bivirkninger i gruppen som fikk ramucirumab. Ramucirumab har ikke vært til vurdering i Nye metoder.

ANBEFALING

ANGIOGENESEHEMMERE

Angiogenesehemmere anbefales ikke ved NSCLC bortsett fra bevacizumab i kombinasjon med immunterapi og kjemoterapi hos EGFR- eller ALK-muterte etter progresjon på målrettet behandling.

8.8 Beinresorpsjonshemmere

Metastaser til skjelett fra lungekreft er hyppig forekommende og er forbundet med høy morbiditet (Tsuya, Kurata, Tamura, & Fukuoka, 2007). Basert hovedsakelig på studier med bryst- og prostatakreftpasienter er det vist at behandling med bisfosfonater eller denosumab kan gi en viss reduksjon av skjeletthendelser som patologiske brudd, tverrsnittslesjoner, hyperkalsemi og smerter. Det er lite data på lungekreftpasienter. En nylig oversiktsartikkel som gjennomgikk all tilgjengelig litteratur konkluderer at det ikke eksisterer høykvalitets-evidens på at zoledronsyre eller denosumab har effekt på skjelettrelaterte smerter eller livskvalitet hos lungekreftpasienter (Hendriks, Hermans, van den Beuken-van Everdingen, Hochstenbag, & Dingemans, 2016). Bruk av slike medikamenter kan derfor ikke anbefales utenom kliniske studier.

For bruk av disse medikamentene ved hyperkalsemi, se avsnitt 14.4 Hyperkalsemi side 207.

ANBEFALING

BEINRESORPSJONSHEMMERE

Bisfosfonater eller denosumab anbefales ikke som rutinebehandling mot skjelettmetastaser ved lungekreft.

8.9 Bronkoskopisk intervensjon

Tumorrorettet behandling via bronkoskop er en viktig del av palliasjon ved lungekreft, og gir raskere lindring av dyspné og hemoptyse enn konvensjonell stråling og cytostatika.

Svulster i de sentrale luftveier kan nås med bronkoskopet, og intraluminale masser kan raskt og effektivt reduseres med laser, elektrokoagulasjon, argon plasma koagulasjon eller kryoterapi (Bolliger, Sutedja, Strausz, & Freitag, 2006). Ved ekstern kompresjon av trakea eller hovedbronkier kan det gjøres endobronkial stenting.

Ved tumorvekst i bronkialveggen er endobronkial brakyterapi en effektiv behandling som kan anvendes selv om pasienten tidligere har fått ekstern strålebehandling i området.

Alle intervensjonsbronkoskopiske metoder kan kombineres og de kan komplettere andre palliative tiltak som ekstern radioterapi og cytostatika.

8.9.1 Indikasjoner

Intervensjonsbronkoskopi er i de fleste tilfeller en palliativ behandling, og pasientene bør ha en viss forventet levetid etter en eventuell prosedyre. Effekten av behandlingen er sannsynligvis best når tumoren er nyoppdaget, og man fortsatt har andre behandlingsmuligheter (ekstern stråling og kjemoterapi).

8.9.1.1 Intraluminalt voksende tumor

Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd-YAG) laser har skjærende og koagulerende egenskaper velegnet for fjerning av svulstvev i trakea, hovedbronki, samt bronkialostier på lobusnivå. Argon plasma koagulasjon, elektrokoagulasjon samt kryoterapi brukes også for fjerning av intraluminale svulster, men sistnevnte har ikke umiddelbar vevsreducerende effekt. Ved store tumormasser er mekanisk debulking med stivt bronkoskop etter forutgående laserkoagulasjon for å redusere blødningsfaren effektivt, og forkorter operasjonstiden (Wahidi et al., 2007).

8.9.1.2 Tumorvekst i luftrørsveggen

Brakyterapi (Vergnon, Huber, & Moghissi, 2006) kan brukes ved tumorvekst i luftrørsveggen og kan ha god effekt på hemoptyse og dyspné som følge av tumorforårsaket luminal obstruksjon. Behandlingen gjennomføres i lokalbedøvelse, med bronkoskopisk nedføring av et tunnelt kateter forbi det aktuelle tumorområdet. En radioaktiv kilde (Iridium 192) føres deretter ned i kateteret og beveges trinnvis forbi svulsten over et på forhånd oppmålt område. Hemostatisk og palliativ dose er typisk 10-15 Gy gitt over

2-3 sesjoner, mens stråling med kurativ intensjon gis som 15-25 Gy over minst 3 sesjoner. Denne teknikken er kun tilgjengelig ved Haukeland universitetssjukehus.

8.9.1.3 Ytre kompresjon

Kritisk luftveiskompresjon pga. ekstern tumor eller lymfeknutemasser (> 50 % obstruksjon) krever nedlegging av stent. Innleggelse av metallgitterstenter er en relativt enkel prosedyre, som vanligvis gjøres med fleksibelt bronkoskop under gjennomlysning. Innleggelse av silikonstenter krever instrumentering med stivt bronkoskop (Ernst, Feller-Kopman, Becker, & Mehta, 2004).

Metallgitter- eller nitinol-stenter har den fordel at de sitter godt, såfremt dimensjonen er stor nok. Stentene er fleksible og tilpasser seg en slyngnet eller konisk formet luftvei, og er derfor mest brukt ved maligne lidelser.

Udekkede metallgitterstenter blir etter hvert dekket av slimhinne, og er vanskelige å fjerne når de har sittet noen måneder, mens dekkede metallgitterstenter eller hybridstenter kan fjernes selv etter mange måneder.

Silikonstenter er billige, men er mer utsatt for dislokasjon, og pasientene må inhalere saltvann og ev. beta-2-agonister eller mukolytika på forstøver et par ganger daglig, fordi de ellers lett går tett av inntørket sekret, siden det ikke skjer noen fukting av luft eller sekret inne i stenten (Wahidi et al., 2007).

Stenting kan også være aktuelt ved destruksjon av luftrørsveggen eller fistler til pleura eller spiserør. Ved trakeoøsofagale fistler stentes øsofagus vanligvis først, deretter eventuelt også trakea, dersom fistelen ikke kan tettes fra øsofagus. Ved stenting av øsofagus kan tumor og stent komprimere luftveiene, noe som kan nødvendiggjøre nedleggelse av stent i luftveiene.

8.9.1.4 Hemoptyse

Rundt 30 % av pasienter med lungekreft får hemoptyse i sykdomsforløpet (Cavaliere, Venuta, Foccoli, Toninelli, & La Face, 1996). Nd-YAG laser er en etablert metode for koagulasjon av tumorkar og penetrerer 5-10 millimeter ned i svulsten. Dette kan gi langvarig kontroll av blødning. Argon plasma koagulasjon virker kun i tumoroverflaten, men kan brukes når blødningskilden er vanskelig å identifisere. Effekten er god og metoden trygg med tanke på perforasjon av bronkialveggen.

Ved betydelig perifer blødning kan man plassere en bronkus-blokkerende ballong gjennom bronkoskopets arbeidskanal (Ernst et al., 2004). Denne kan ligge nede mens blødningen håndteres på annen måte (bronkialarterieembolisering, kirurgi, strålebehandling).

Brakyterapi kan også være et alternativ ved hemoptyse (se Tumorvekst i luftrørsveggen side 151).

8.9.2 Behandlingsresultater

Effekten av endoskopisk intervensjon er avhengig av tumors lokalisasjon og graden av obstruksjon. Sentral luftveisobstruksjon er vanskelig å diagnostisere, og pasientene kommer ofte til utredning og behandling når det allerede foreligger en kritisk sentral luftveisobstruksjon (Ernst et al., 2004). Effekten

av endoskopisk intervensjon kan være god idet pasienter kan gå fra å være sengeliggende og surstofftrengende til å være oppegående innen få timer.

Effekten av endoskopisk intervensjon inntreffer nærmest umiddelbart etter prosedyren, mens stråleterapi og cytostatika som regel først har effekt etter noen uker. Særlig har dette betydning for pasienter med kort forventet levetid. Symptomlindrende behandling bør derfor tilbys tidlig, slik at ikke pustebesvær og residiverende lungeinfeksjoner reduserer livskvaliteten unødig. Det er viktig å følge opp endoskopisk intervensjon med ekstern stråleterapi mot en sentralt sittende lungetumor, for å forlenge behandlingseffekten.

Endobronkial behandling gis før ekstratorakal stråling pga. grunn fare for endobronkialt ødem og inflammasjon (Wahidi et al., 2007).

8.9.3 Organisering av tilbudet i Norge

Et senter for intervensjonsbronkologi bør kunne tilby behandling for indikasjonene listet i punkt 8.9.1 1, 3 og 4. For øyeblikket er det kun Rikshospitalet, Haukeland universitetssjukehus og St. Olavs Hospital som tilbyr slik behandling. Disse avdelingene har noe forskjellig profil på tilbudet. Rikshospitalet legger ned silikon- og metallstenter ved luftveiskreft og benigne tilstander, mens Haukeland legger metallstenter hos pasienter med malign sykdom. Brakyterapi gjøres bare på Haukeland. Alle avdelinger tilbyr Nd-YAG-laserbehandling. Et senter for intervensjonsbronkologi bør ha et stort nedslagsområde for å oppnå høyt nok volum av prosedyrer, og anbefales derfor ikke etablert utenom universitetssykehus.

8.9.4 Henvisning

8.9.4.1 Når skal pasienter henvises?

Pasienter med inoperabel lungekreft bør vurderes for endoskopisk intervensjon ved affeksjon av sentrale luftveier, det vil si trakea, hovedbronkier eller stammebronkus (Cavaliere et al., 1996). Pasienter med endoskopisk synlige kreftforandringer i overlappene bør også følges nøye. Svulster i overlappen kan vokse raskt endobronkialt ut i hovedbronkus hvor det kan oppstå totalatektase. Disse pasientene bør kontrolleres med bronkoskopi, for å starte behandling før totalatektase er utviklet. Pasientene bør henvises til intervensjon før mer enn 50 % av lumen av hovedbronkus er obstruert. Når atelektase først har oppstått, er det teknisk vanskelig å gjenåpne luftveiene.

8.9.4.2 Hvilke pasienter skal henvises?

Pasienter med ikke småcellet lungekreft, og endobronkiale metastaser fra for eksempel nyre-, hypofarynx- eller colon-karsinomer eller fra malignt melanom kan være kandidater for intervensjonsbronkoskopi (Cavaliere et al., 1996).

Intervensjonsbehandling er imidlertid sjelden indisert ved småcellet lunge-karsinom, på grunn av den raske og gode responsen på cytostatika primært, og på grunn av svært kort forventet levetid ved residiv. Dersom kreft-veksten er langsom, vil endoskopisk intervensjon også være aktuelt hos denne pasientgruppen.

Endobronkiale karsinoider er i en særstilling, fordi behandlingen av disse kan ha et kurativt siktemål. Dette forutsetter at det ikke er tumorvekst utenfor bronkus (Brokx et al., 2007). Langtidsprognosen er god.

Adenoid cystisk karsinom er likeledes i en særstilling, ettersom disse pasientene har lang forventet levetid, ofte 10-20 år, og har god nytte av endoskopiske intervensjoner. Disse pasientene trenger ofte flere prosedyrer.

ANBEFALING

BRONKOSKOPISK INTERVENSJON

Pasienter med inoperabel malign sentral luftveisobstruksjon bør evalueres med tanke på endoskopisk intervensjon.

CT toraks og bronkoskopi bør alltid inngå i evalueringen av pasientene med tanke på anatomiske forhold som lengde og type av lesjon, mottakerforhold i distale luftveier, og intakt pulmonalsirkulasjon.

Tumorrettet behandling via bronkoskop har umiddelbar symptomatisk effekt, hvilket er viktig hos pasienter med relativt kort forventet levetid.

8.10 Kontrollopplegg etter ikke-kurativ behandling

Det foreligger begrenset litteratur og ingen klare anbefalinger for hvor tett oppfølgingen skal være ved ikke kurerbar sykdom (Reck, Popat, et al., 2014). Alder, allmenntilstand, progresjonshastighet, symptomer og pasientens preferanser vil variere, derfor må kontrollopplegget tilpasses individuelt. Som hovedregel bør pasientene henvises til lokalt palliativt team og de bør oppfordres til kontakt med fastlege, kreftkoordinator og kommunale sykepleietjenester.

Målet for kontrollene er

- Bidra til god livskvalitet og god symptomlindring
- Sørge for rask innsetting av palliative tiltak
- Sørge for god samhandling på tvers av profesjoner og nivå i helsetjenesten
- Identifisere pasienter som kan ha nytte av ytterligere behandlingslinjer

8.10.1 Kontroll etter 1. linje

God behandlingsrespons og god allmenntilstand gir grunnlag for å planlegge rebehandling ved progresjon. Derfor anbefales tett oppfølging etter første linjes behandling, avhengig av individuell behandlingsstrategi og muligheter for rebehandling.

Bildemodalitet velges ut fra tumors beliggenhet og vekstmønster. Hovedprinsipp er CT-toraks/øvre abdomen ved responseevalulering og før neste behandlingslinje.

Ved kontrollene ellers er det vanlig å veksle mellom CT og røntgen toraks avhengig av tumors beliggenhet og behandlingsstrategi. Hos pasienter med ECOG 2-3 foreligger generelt ikke evidens for nytte av andrelinjes behandling, og formodentlig ingen nytte av rutinemessige bildeundersøkelser.

8.10.2 Kontroll etter ytterligere behandlingslinjer

Radiologisk kontroll vurderes individuelt hver 6-12 uke hos dem med god behandlingsrespons og god allmenntilstand (ECOG 0-1), med tanke på rask iverksetting av neste linje behandling.

Valg av bildemodalitet vurderes individuelt, avhengig av symptomer, tumorvekst og beliggenhet.

ANBEFALING

KONTROLLOPPLEGG ETTER IKKE-KURATIV BEHANDLING

Pasienter med inkurabel lungekreft bør ha et aktivt og individuelt tilpasset kontrollopplegg. Etter førstelinjes behandling anbefales individuelt tilpasset relativt tett kontrollopplegg.

Denne versjonen er godkjent av Helsedir., men ennå ikke pub

9 Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - *begrenset sykdom*

Andel småcellet lungekreft (SCLC) har gått tilbake, sammenliknet med ikke-småcellet lungekreft, og utgjør ca. 15-19 % av all lungekreft (Sagerup, Småstuen, Johannesen, Helland, & Brustugun, 2011). SCLC presenterer seg langt oftere med spredning på diagnosetidspunktet enn annen lungekreft. På diagnosetidspunktet har omlag 35 % begrenset og 65 % utbredt sykdom. Tilstanden oppfattes ved diagnose som systemisk sykdom, uavhengig av stadium. TNM klassifikasjon skal i dag brukes rutinemessig (Vallieres et al., 2009). Dog er betegnelsene *begrenset sykdom* (LD) og *utbredt sykdom* (ED) fortsatt i bruk i internasjonale retningslinjer.

9.1 Definisjon begrenset sykdom (LS-SCLC), behandlingsmodaliteter og behandlingseffekt

SCLC T1-4N0-3M0 innebærer en tumorutbredelse som begrenses til en hemitoraks, men kan maksimalt inkludere regionale lymfeknutemetastaser til hilære, mediastinale og supraklavikulære regioner både ipsi- og kontralateralt.

SCLC T1-4N0-3M0 er potensielt kurerbar. Responsrater etter konkomitant kjemoradioterapi er 70-90 % og 2- og 5-års overlevelse er respektive 40 % og 20-25 % i store randomiserte studier og metaanalyser. Den kurative behandlingen er multimodal og innebærer platinumbasert kjemoterapi, konkomitant stråleterapi og påfølgende profylaktisk hjernebestråling (Simon, Turrisi, & Physicians, 2007). I tillegg skal pasienter med T1-2N0 svulster vurderes for primær lungekirurgi (Schreiber et al., 2010).

Pasientene bør informeres om at røyking øker komplikasjonsrisiko etter lungekreftkirurgi og kan svekke effekt av strålebehandling.

9.2 Kirurgisk behandling

Pasienter i stadium I (cT1-2N0) skal utredes mht mulighet for kirurgisk reseksjon med kurativt siktemål. Muligheten for okkult nodal sykdom må utelukkes (Früh et al., 2013; Lad et al., 1994; B. J. Schneider, Saxena, & Downey, 2011; M. Sørensen, Pijls-Johannesma, Felip, & Group, 2010). Kun ca. 5 % av pasienter med SCLC er i stadium I (Ignatius Ou & Zell, 2009; Yu, Decker, Detterbeck, & Wilson, 2010). I tillegg indikerer norske kreftregisterdata at for få SCLC pasienter får tilbud om kirurgi (Rostad et al., 2004).

Før ev. kirurgi må pasientene gjennomgå følgende undersøkelser for å utelukke regionale og fjerne metastaser. (Se kapittel 6):

- Ekstratorakale metastaser må være utelukket ved MR caput og PET-CT
- Okkult nodal sykdom (N+) i toraks må utelukkes ved PET-CT. Ved positive funn følges dette opp med negativ staging i mediastinum (EBUS/EUS/mediastinoskopi)

Etter komplett kirurgisk reseksjon, helst lobektomi, kan etterfølgende behandling vurderes. Det foreligger lite studiedata, og internasjonale retningslinjer varierer noe (Zeng et al., 2022).

- Alle retningslinjer anbefaler postoperativ kjemoterapi, 4 kurer cisplatin/etoposid
- Ved påvist patologiske N2-lymfeknuter eller ufri rand (R1/2) synes alle å være enige om at postoperativ torakal stråleterapi bør vurderes gitt konkomitant med kjemoterapi. Postoperativ stråleterapi ved N1-lymfeknuter anbefales i noen retningslinjer, men for eksempel ikke av ASTRO.
- Profylaktisk hjernebestråling anbefales vurdert i de fleste retningslinjer, mens for eksempel de spanske retningslinjer ikke anbefaler slik hjernebestråling. Dersom man etter diskusjon med pasienten vil tilby slik behandling vil 2,5 Gy x10 være mest aktuelt.

Multimodal behandling til denne gruppen har gitt 49-57 % 5-års overlevelse (Bischof et al., 2007).

ANBEFALING

KIRURGISK BEHANDLING AV SCLC

Pasienter med stadium I svulster (T1-2N0) bør, på grunnlag av grundig utredning, vurderes for kirurgisk reseksjon.

Startutredning er som regel CT toraks inkl. øvre abdomen. Kirurgi forutsetter videre negativ MR caput og PET-CT. Ved mistanke om positive glandler i toraks må dette utelukkes med EBUS/EUS/mediastinoskopi.

Postoperativt gis adjuvant 4 kurer kjemoterapi og deretter vurdering av profylaktisk hjernebestråling.

Ved stor risiko for perioperative komplikasjoner er kombinert kjemoradioterapi, ev. stereotaksi, et alternativ til kirurgi.

Hvis det peroperativt er påvist mediastinal patologi eller det ikke er utført systematisk lymfeknutedisseksjon, kan det gis postoperativ torakal strålebehandling som ved LS-SCLC.

Denne bør starte innen 20-28 dager fra kjemoterapistart.

9.3 Onkologisk behandling

9.3.1 Medikamentell behandling

Cellegift er viktig ved LS-SCLC. Det anbefales cellegift i form av 4 kurer etoposid/platinum, fortrinnsvis etoposid/cisplatin (Früh et al., 2013).

Vedlikeholdsbehandling er ikke anbefalt (Sculier et al., 1998).

I likhet med andre studier, viste en norsk randomisert multisenterstudie at kombinasjonen cisplatin og etoposid gir signifikant bedre, og oftere varig overlevelse, enn ikke-platinumkombinasjon (Stein Sundstrom et al., 2002).

Cisplatin bør velges ved kurativ behandling av LS-SCLC, men kan erstattes av karboplatin ved intoleranse for cisplatin, redusert nyrefunksjon, klart redusert allmenntilstand eller betydelig komorbiditet. Karboplatin doseres AUC 6, eventuelt AUC 5 ved toksisitet.

9.3.1.1 PV-regime

Det gis fire kurer. Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate.

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Cisplatin	75 mg/m ² i.v.
Dag 1-3	Etoposid	100 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

Tabell 17 PV-kur

9.3.1.1.1 Anbefalt hydreringsregime

Prehydrering: 1-2 liter (avhengig av hydreringsgrad/nyrefunksjon) NaCl over 2 timer. Etoposid tilsettes i 500 ml NaCl og gis siste halvtime av prehydrering. Cisplatin gis i 1000 ml NaCl over 2 timer. Posthydrering 1000 ml NaCl over 1 time. Total infusjonstid 5 timer, total væske: 3,5-4,5 liter. Akynzeo anbefales for å unngå drikkebegrensende kvalme.

Dag 2-3 gis etoposid i 500 ml NaCl med 500 ml NaCl skyll. Kreatinin måles dag 2-3 for å vurdere nyrefunksjon.

9.3.1.1.2 Eventuell dosejustering

Siden behandlingsmålet er kurativt etterstrebes optimal behandlingsintensitet. G-CSF anbefales ikke, pga manglende evidens for økt overlevelse, og betydelig økt toksisitetsrisiko ved bruk av vekstfaktor kombinert med kjemoradioterapi ved SCLC (Bunn et al., 1995).

Om det tilkommer lave nøytrofile- og trombocytterverdier utsettes og eventuelt reduseres kur i henhold til følgende skjema:

Dosering i % av full dose		
Nøytrofile	Trombocytter	Cytostatikadose
≥1,5	≥100	100 %
<1.5	<100	Utsett kur 0,5-1 uke

Dersom kur må utsettes mer enn en uke bør neste kur vurderes redusert med 20 %.

ANBEFALING

KJEMOTERAPI VED LS-SCLC

Pasienter med LS-SCLC tilbys fire kurer cisplatin/etoposid.

Karboplatin kan erstatte cisplatin ved redusert nyrefunksjon, redusert hørsel/tinnitus, redusert allmenntilstand (ECOG 2-3), eller ved signifikant komorbiditet.

9.3.2 Strålebehandling

9.3.2.1 Torakal strålebehandling

Metaanalyser har vist at tillegg av torakal strålebehandling (TRT) ved LS-SCLC bedrer lokal kontroll (25-30 % residivreduksjon) og øker 3-årsoverlevelsen med 5,4 %. I tillegg er effekten størst blant pasienter yngre enn 60 år (Pignon et al., 1992).

Kliniske studier og en Cochrane-gjennomgang har vist at tidlig strålebehandling (konkomitant med kjemoterapi) gir bedre effekt enn strålebehandling gitt etter avsluttet kjemoterapi (Pijls-Johannesma, De Ruyscher, Lambin, Rutten, & Vansteenkiste, 2005). Det anbefales konkomitant TRT og kjemoterapi, med TRT oppstart ved/like etter 2. kur (Früh et al., 2013).

Konkomitant akselerert hyperfraksjonert TRT resulterte i økt 5-års overlevelse (26 % vs 16 %), men også klart mer grad 3-4 øsofagitt enn normofraksjonert TRT (Turrisi et al., 1999). Andre studier, inkludert en norsk har imidlertid ikke vist forskjell i overlevelse mellom normo- og hyperfraksjonert TRT (Grønberg et al., 2016; Steven E. Schild et al., 2004). Den norske studien viste en trend mot økt median overlevelse ved hyperfraksjonert (1,5 Gy x 2 x 15) sammenlignet med standard akselerert (2,8 Gy x 15) bestråling, og bivirkningene var ikke høyere i den hyperfraksjonerte armen.

De første resultatene av den oppfølgende, nordiske studien på LS SCLC (THORA) er nylig publisert (Grønberg et al., 2021). I denne studien ble pasienter randomisert til hyperfraksjonert torakal bestråling til 45 Gy (1,5 Gy x 2 i 15 dager) eller 60 Gy (1,5 Gy x 2 i 20 dager). Studien viser en betydelig gevinst både i form av 2-års overlevelse (74 % vs 48 %) og median overlevelse (37,2 vs 22,6 måneder), og det var ikke mer bivirkninger i høydose-armen (grad 3-4 esofagitt 21 % vs 18 %), og vesentlig mindre enn i HAST-studien. Studien var en randomisert fase II studie, men overlevelsesforskjellene var høysignifikante. Vi tror det vil være vanskelig å gjennomføre en fase III studie, og det vil uansett ta lang tid før resultatene av en slik studie foreligger. Dette er første gang på over 20 år at det har vært vist fremskritt i behandlingen av LS SCLC, og vi anbefaler derfor hyperfraksjonert toraksbestråling til 60 Gy som standardbehandling i Norge..

Planlegging og gjennomføring av strålebehandling skal utføres i henhold til Faglige anbefalinger for kurativ strålebehandling av småcellet lungekreft.

ANBEFALING

STRÅLETERAPI VED LS-SCLC

Konkomitant torakal stråleterapi (TRT) skal i utgangspunktet tilbys alle pasienter med LS-SCLC (unntak: reseserte stadium I-pasienter der mediastinum er verifisert negativ).

Det anbefales oppstart av TRT 20-28 dager etter kjemoterapistart. I praksis gis 2. eller 3. cellegiftkur mens strålebehandlingen pågår. Kurintervaller på 3 uker skal opprettholdes.

Hyperfraksjonert stråleterapi med 1,5 Gy x 2 x 20 etterstrebes. Alternativt gis 1,5 Gy x 2 x 15, 2,8 Gy x 15 eller 3 Gy x 10.

Strålevolumplanlegging skal baseres på status etter initial kjemoterapi. Dog skal tidligere affiserte glandelstasjoner inkluderes.

9.3.2.2 Profylaktisk hjernebestråling (PCI)

Risiko for hjernemetastaser er >50 % for pasienter med SCLC. Fase III-studier har vist at PCI gir 25 % redusert 3-års insidens for hjernemetastaser (Auperin et al., 1999). Dette gir 5-6 % økt overlevelse etter PCI ved LS-SCLC.

En publisert retrospektiv studie fra Kina har sett på PCIs rolle som ledd i behandlingen av SCLC begrenset sykdom (H. Zhu et al., 2014). Til tross for at multivariat analyse viste at PCI var en uavhengig gunstig faktor for overlevelse, kunne en ikke finne at PCI økte overlevelsen hos pasienter med mest begrenset sykdom (patologisk stadium I). Men studien var retrospektiv og antallet med stadium I var kun 17. På den annen side er det solide data som viser lokal og overlevelseseffekt av PCI. Inntil ytterligere data foreligger anbefales PCI også til pasienter med operert stadium I SCLC (Früh et al., 2013).

PCI tilbys LS-SCLC pasienter i relativt god ECOG med minimum partiell respons. Det anbefales PCI med fraksjonering 25 Gy/10 fraksjoner (Le Pécoux et al., 2009). Høyere PCI doser (>36 Gy) medfører økt toksisitet og skal unngås (Le Pécoux et al., 2009). PCI bør ikke gis samtidig med systemisk kjemoterapi. Pasienter >65 år og/eller med alvorlig vaskulær sykdom kan ha økt risiko for å utvikle nevrokognitive bivirkninger (Le Pécoux et al., 2011; Wolfson et al., 2011).

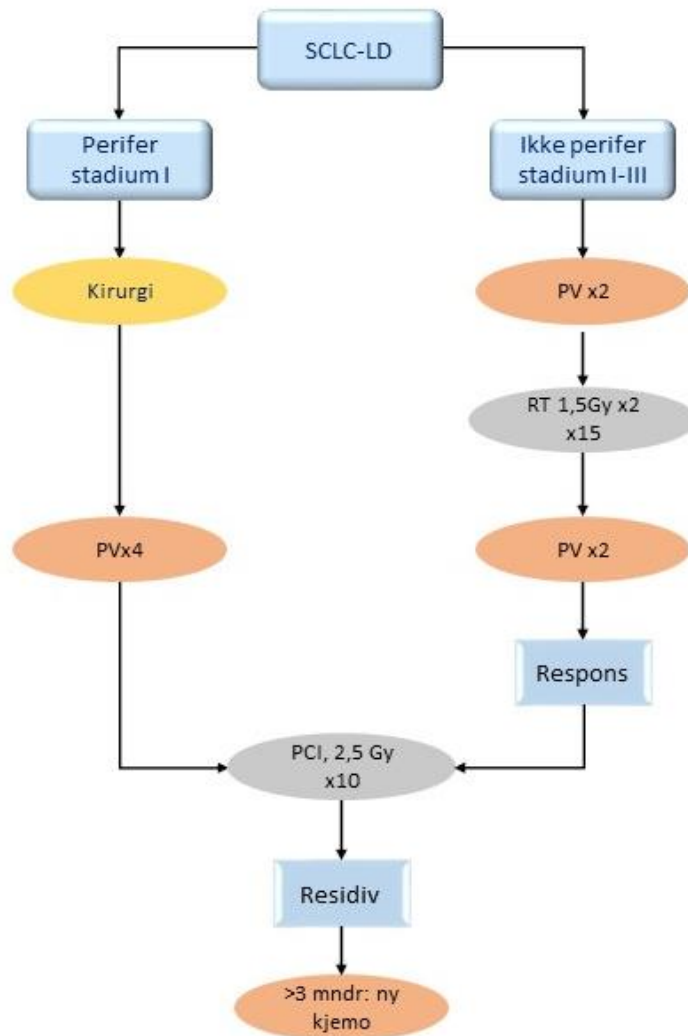
ANBEFALING

PROFYLAKTISK HJERNEBESTRÅLING, LS-SCLC

SCLC pasienter som har gjennomgått kirurgi for stadium I SCLC og er radikalt reseserte tilbys PCI.

Øvrige LS-SCLC pasienter med minimum partiell respons etter kjemo- og stråleterapi tilbys PCI. PCI skal ikke kombineres med kjemoterapi, men startes etter at kjemoterapi er avsluttet.

Anbefalt fraksjonering er 2,5 Gy x 10 (totalt 25 Gy).



Figur 18 Algoritme for behandling av LS-SCLC

9.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand

Pasientens allmenntilstand og fysiske status bør være veiledende for behandlingsvalg i stedet for pasientens kronologiske alder. Eldre pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-2) og normal organfunksjon har tilsvarende effekt av behandlingen som yngre og bør få optimal multimodal behandling (Yuen et al., 2000). Ved redusert allmenntilstand som skyldes sykdomsbyrde bør pasienten få adekvat kurativ behandling til tross for redusert allmenntilstand.

Hos eldre pasienter med redusert allmenntilstand (ECOG 3-4), uavhengig av tumorbyrde, eller redusert organfunksjon bør en vurdere å utelate kjemoterapi, tilby enkeltstoffbehandling (oral etoposid) eller kombinasjonsbehandling med reduserte doser (Früh et al., 2013; Rudin et al., 2015).

ANBEFALING
ELDRE PASIENTER MED LS-SCLC

Eldre pasienter i god allmenntilstand, eller der redusert allmenntilstand relateres til tumorbyrde, bør motta optimal multimodal terapi.

Hos eldre pasienter med reelt svekket allmenntilstand bør en vurdere å utelate kjemoterapi eller gi mer skånsom behandling.

9.5 **Kontroll etter behandling**

For pasienter som er i god allmenntilstand, og som har hatt god respons på primærbehandling, anbefales utvidet CT toraks (helst med kontrast). Abdomen undersøkes altså ikke i diagnostisk kontrastfase, men toraksscanningen utvides til også å inkludere supraclavikulærregionen og binyrene, ved å utvide scanningområdet til 5 cm over lungetoppen og til kaudalt for binyrene. Undersøkelsen gjøres med 3-6 måneders intervall i 2 år, deretter lengre intervall (Früh et al., 2013). MR caput bør vurderes hver 3. måned første år, og hver 6. måned år 2 hos pasienter som har gjennomgått kurativt rettet behandling, spesielt dersom PCI ikke er gjennomført (B. J. Schneider et al., 2020).

9.6 **Behandling ved residiv og plagsomme symptomer**

Til tross for god responsrate ved SCLC begrenset sykdom (ORR 70-90 %) vil de fleste progrediere eller residivere.

Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling, forutsatt respons av platinumbasert behandling i første linje, siden dette bedrer overlevelsen (Früh et al., 2013; Rudin et al., 2015). Om residivet kommer senere enn 3 mnd (sensitivt) kan en vurdere å reintrodusere førstelinjes cellegiftbehandling (inkludert immunterapi som ved utbredt sykdom, se avsnitt 10.2.1). Ved tidlig residiv (< 3 mnd, refraktær) vil andrelinje kombinasjonsbehandling være aktuell.

Det er begrenset kunnskap omkring effekt av 2. linjebehandling ved SCLC (Cheng, Evans, Stys-Norman, & Shepherd, 2007). ACO er aktuell som 2. linjebehandling. Karboplatin-irinotekan har vist effekt i en fase to-studie i 2. linje, og kan også vurderes (G. Chen et al., 2009).

Oral topotekan har i en fase III-studie, vurdert mot best supportive care (BSC), vist effekt med hensyn til respons og overlevelse (O'Brien, Ciuleanu, et al., 2006). I en fase III-studie ga iv topotekan tilsvarende overlevelse, men mer grad 4 toksisitet i form av anemi og trombocytomi sammenlignet med ACO (von Pawel et al., 1999). Peroral topotekan er funnet likeverdig med iv topotekan (von Pawel et al., 2001).

Palliativ strålebehandling bør vurderes ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i toraks (Bischof et al., 2007). Stereotaktisk strålebehandling mot solitære eller få hjernemetastaser kan være effektivt (Rusthoven et al., 2020), men ofte er det multiple hjernemetastaser slik at helhjernebestråling er mest aktuelt.

For generelle palliative tiltak vises til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen.

ANBEFALING

RESIDIV, LS-SCLC

Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling.

Ved sent residiv (>3 mnd) kan en vurdere å reintrodusere tidligere gitt cellegiftbehandling pluss immunterapi.

Ved tidlig residiv vil ACO kunne være aktuelt. Basert på fase II-studier er følgende enkeltstoff aktive: Oral topotekan, irinotekan, docetaxel, ifosfamid, temozolomid og oral etoposid.

Oral topotekan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe mer hematologisk toksisitet og anbefales dersom ACO ikke er aktuelt.

Torakal strålebehandling er effektivt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks.

Denne versjonen er godkjent av Helsedir., men ennå ikke pub

10 Ikke-kurativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - *utbredt sykdom*

Ved utbredt SCLC kan behandlingsmålet være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Gjennomførbarhet av behandlingen og pasientens livskvalitet og preferanser/ønsker er dermed viktigst. Selv pasienter i redusert allmenntilstand (ECOG 3-4), der denne er betinget i sykdomsbyrde, kan få en god og meningsfull behandlingseffekt. Prognosen ved utbredt sykdom er, til tross for responsrater opp mot 70 %, relativt dårlig med PFS på kun 5,5 mnd, median overlevelse på 9-11 mnd og 2-års overlevelsesrate 10 % (Wolfson et al., 2011). Langtidsoverlevende har historisk sett vært sjeldne, men innføring av immunterapi kan endre dette.

10.1 Definisjon utbredt sykdom

Utbredt sykdom (ES-SCLC) omfatter spredning utenfor hemitoraks, pleuraeffusjon med maligne celler og/eller fjernmetastaser. Behandlingsintensjon ved ES-SCLC er i hovedsak palliativ og livsforlengende.

For generelle palliative tiltak vises det til <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen>

10.2 Medikamentell behandling

Ved ES-SCLC gis kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi uten konkomitant radioterapi.

Flere store fase III-studier har undersøkt effekten av immunterapi gitt i tillegg til standard kjemoterapi med platin og etoposid (Horn et al., 2018; Paz-Ares et al., 2019; Rudin et al., 2020). I motsetning til ved NSCLC har ingen av disse studiene vist nytte av å selektere pasienter basert på PD-L1-uttrykk i tumorceller, eller andre biomarkører.

IMpower133-studien viste at kombinasjonen etoposid/karboplatin sammen med PD-L1-hemmeren atezolizumab ga bedre overlevelse enn etoposid/karboplatin alene (Horn et al., 2018). I studien ble 403 pasienter randomisert til enten fire kurer karboplatin/etoposid med placebo eller atezolizumab (1200 mg flat dose) hver 3. uke, etterfulgt av enten placebo eller atezolizumab hver 3. uke til progresjon, uakseptable bivirkninger, eller ingen videre klinisk nytte. Etter en median oppfølgingstid på 13,9 måneder

var median totaloverlevelse 12,3 måneder i gruppen som fikk atezolizumab, mot 10,3 måneder i placebo-gruppen.

Beslutningsforum vedtok 27.9.21 følgende:

1. *Atezolizumab (Tecentriq) innføres til behandling i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).*
2. *Innføringen er knyttet til en pris-volum-avtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
3. *Behandlingen kan tas i bruk fra 01.11.2021, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.*

CASPIAN-studien randomiserte 537 pasienter til enten fire kurer med karboplatin eller cisplatin, etoposid og durvalumab etterfulgt av durvalumab til progresjon, eller samme behandling med placebo i stedet for durvalumab. Gruppen som fikk durvalumab hadde en median totaloverlevelse på 13,0 måneder, mot 10,3 måneder i gruppen som kun fikk kjemoterapi (Paz-Ares et al., 2019). En oppdatering fra denne studien etter 39,4 måneder median oppfølgingstid, presentert ved ESMO 2021, viste at 17,6 % av pasienter behandlet med durvalumab og kjemoterapi var i live 3 år etter behandlingsstart, mot 5,8 % i gruppen som fikk placebo kombinert med kjemoterapi.

Beslutningsforum vedtok 22.5.23 følgende:

1. *Durvalumab (Imfinzi) innføres ikke i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)*
2. *Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet*
3. *Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør*

KeyNote 604-studien randomiserte 453 pasienter til enten fire kurer med karboplatin eller cisplatin, etoposid og pembrolizumab etterfulgt av pembrolizumab i inntil 2 år, eller samme behandling med placebo i stedet for pembrolizumab. Gruppen som fikk pembrolizumab hadde en median totaloverlevelse på 10,8 måneder, mot 9,7 måneder i gruppen som kun fikk kjemoterapi (Rudin et al., 2020). Denne siste studien var formelt en negativ studie da den ikke møtte den prespesifiserte p-verdien for den primære overlevelsesanalysen.

Atezolizumab og durvalumab har fått EMA-godkjenning til bruk i første linje hos pasienter med ES-SCLC i kombinasjon med karboplatin og etoposid. Det førstnevnte regimet er altså godkjent i Beslutningsforum. Det vil også være aktuelt å vurdere pasienter for inklusjon i studier, spesielt TRIPLEX-studien, som startet inklusjon i 2022.

10.2.1 Karboplatin-etoposid-atezolizumab

Det administreres inntil fire kurer karboplatin/etoposid. Etoposid dosen beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate og gis intravenøst dag 1-3. Hos pasienter hvor det er ønskelig å minimere sykehusopphold vil et alternativt regime kunne være intravenøs etoposid-infusjon dag 1, og peroral administrasjon dag 2-4. Karboplatindosen beregnes etter Calverts formel for AUC=5. Atezolizumab gis sammen med cellegiftkurene, og deretter hver 3. eller 4. uke. Bivirkningsprofilen med dette regimet

tilsvarende det man ser ved immunterapi kombinert med kjemoterapi ved NSCLC (se avsnitt 8.6.1 side 147). Det var i studien ingen bestemt stopp-dato for atezolizumab-dosering, men det er trolig som ved NSCLC ikke grunn til å gi behandling utover 2 år (se avsnitt 8.6.2 side 147).

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Atezolizumab	1200 mg iv (flat dose)
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1-3	Etoposid	100 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 22		

Tabell 19 Karbo-/eto-(iv)/atezo-kur

eller

Behandlingsdag	Stoff	Dose
Dag 1	Atezolizumab	1200 mg iv (flat dose)
	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
	Etoposid	100 mg/m ² iv
Dag 2-4	Etoposid	200 mg/m ² po dgl
Ny kur gis dag 22		

Tabell 20 Karbo-/eto-(po)/atezo-kur

ANBEFALING

KJEMOTERAPI ES-SCLC

Kjemoterapi gis kombinert med immunterapi (kombineres ikke med konkomitant torakal stråleterapi utenom klinisk studie).

Førstelinje kjemoterapi ved ES-SCLC er fire kurer karboplatin-etoposid sammen med atezolizumab, etterfulgt av atezolizumab hver 3. uke.

Selv ved ECOG 3 bør kjemoterapi kombinert med immunterapi vurderes hvis redusert allmenntilstand er klart relatert til pasientens lungekreft.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

10.3 Strålebehandling

10.3.1 Torakal strålebehandling

Torakal strålebehandling (TRT) har generelt sett liten plass i rutinebehandling av utbredt SCLC (Früh et al., 2013).

En fase III-studie som randomiserte pasienter med utbredt SCLC med respons på kjemoterapi til enten torakal strålebehandling eller kontroll viste ingen signifikant overlevelsesforskjell mellom gruppene, men det ble vist bedre torakal sykdomskontroll (Slotman et al., 2015). Selekterte pasienter, spesielt med gjenværende torakal tumor og lite ekstratorakal sykdom bør kunne vurderes for slik behandling, Inklusjon i kliniske studier kan her være aktuelt.

TRT er imidlertid ofte aktuell som symptomrettet behandling, for eksempel ved truede luftveier, hemoptyse, skjelettsmerter etc (S. Sundstrom et al., 2004). Hypofraksjonert stråling, eks 8,5 Gy x 2, evt engangsfraksjoner er oftest adekvat. Se "Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer".

ANBEFALING

STRÅLETERAPI ES-SCLC

Rutinemessig torakal stråleterapi anbefales ikke ved ES-SCLC, men kan vurderes hos utvalgte pasienter med lav ekstratorakal sykdomsbyrde ev. ved dårlig respons på systemisk behandling. Torakal strålebehandling er aktuelt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks. Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

10.3.2 Hjernebestråling

10.3.2.1 Profylaktisk hjernebestråling (PCI)

Med innføring av immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi er det ikke opplagt at pasienter med ES-SCLC skal tilbys forebyggende helhjernebestråling såfremt de følges med MR (anbefalt opplegg er da hver 3 måned første år) (Eze, Käsmann, & Manapov, 2019; S. E. Schild, Sio, Daniels, Chun, & Rades, 2017). Dette fordi flere pasienter sannsynligvis vil leve lenger, og risikoen for kognitiv svikt pga. PCI øker med lengre levetid. Problemstillingen bør diskuteres med pasienter, der toksisitet og andre ulemper ved helhjernebestråling veies mot en redusert risiko for hjernemetastaser. Dersom PCI velges anbefales 25 Gy i 10 fraksjoner på grunn av fare for nevrotoksitet ved høye doser, og behandlingsstart innen 6 uker etter avsluttet kjemoterapi (Wolfson et al., 2011).

10.3.2.2 Manifeste primære hjernemetastaser

Ved hjernemetastaser påvist i primærsituasjonen antas blod-hjerne-barrieren å være skadet/lekk. Hos kjemonaive pasienter bør derfor kjemoterapi med immunterapi være førstevalg, strålebehandling sekundært (Gigi Chen et al., 2008). I studier med kun kjemoterapi responderte ca 50 % av pasienter med hjernemetastaser på kjemoterapi og disse skal i så fall ikke rutinemessig henvises for hjernebestråling. Ved symptomgivende hjernemetastaser som responderer dårlig på systemisk behandling bør hjernebestråling gis. Anbefalt fraksjonering er 3 Gy x 10 eller 4 Gy x5.

Dersom stråleterapi er aktuelt kan stereotaktisk strålebehandling mot solitære eller få hjernemetastaser være effektivt (Rusthoven et al., 2020). Ofte er det multiple hjernemetastaser slik at helhjernebestråling er mest aktuelt.

Pasienter med uttalte CNS-symptom som responderer dårlig på steroider bør vurderes for hjernebestråling før systemisk behandling. Målet er å forbedre pasientens allmenntilstand slik at immunterapi kombinert med kjemoterapi kan gis.

Vær spesielt oppmerksom på kjøretøyforskriftens helsekrav. For detaljer vises det til [Helsedirektoratets førerkortveileder](#).

ANBEFALING

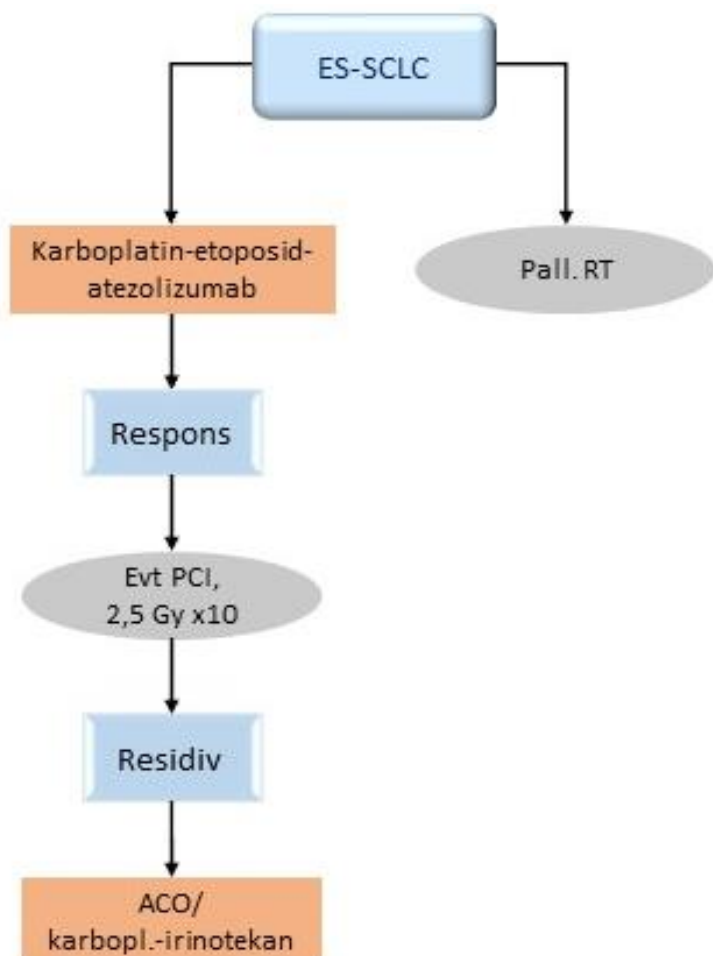
HJERNEBESTRÅLING ES-SCLC

ES-SCLC-pasienter kan tilbys MR-basert kontroll-opplegg (MR caput hver 3. måned i 1 år), eller profylaktisk hjernebestråling.

Dersom profylaktisk helhjernebestråling gis, anbefales fraksjonering 2,5 Gy x 10, evt mer hypofraksjonert behandling 4 Gy x 5.

Ved primære hjernemetastaser hos kjemonaive pasienter bør kjemoterapi være førstevalg, strålebehandling sekundært.

Ved symptomgivende hjernemetastaser uten respons på steroider eller kjemoterapi kan helhjernebestråling vurderes.



Figur 19 Algoritme for behandling av ES-SCLC

10.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i redusert allmenntilstand

Pasientens allmenntilstand og fysiske status bør være veiledende i behandlingsevurdering i stedet for pasientens kronologiske alder. Eldre pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-1) og normal organfunksjon har tilsvarende effekt av behandlingen som yngre og bør få optimal behandling.

Hos eldre pasienter med redusert allmenntilstand (ECOG 2-4) som ikke er forårsaket av tumorbyrde, eller redusert organfunksjon, bør en vurdere å utelate medikamentell kreftbehandling, ev. tilby enkeltstoffbehandling (oral etoposid) (Simon et al., 2007). Immunterapi alene har neppe effekt, basert på studier i andre- eller senere linjer (H. C. Chung et al., 2020; Pujol et al., 2019; D. R. Spigel et al., 2021). Er redusert allmenntilstand relatert til sykdomsbyrde bør pasienten likevel tilbys adekvat palliativ tumorrettet behandling.

ANBEFALING

BEHANDLING AV ELDRE PASIENTER MED ES-SCLC

Eldre pasienter i god allmenntilstand, eller der redusert allmenntilstand relateres til tumorbyrde, bør motta optimal behandling.

Hos eldre pasienter med reelt svekket allmenntilstand bør en vurdere å gi bedre tolerert behandling (eks. peroral monoterapi) eller utelate kjemoterapi.

10.5 Kontroll etter gjennomført primærbehandling

Det anbefales CT-vurdering av respons etter primærbehandling. Pasienter som er i god allmenntilstand, med god respons på førstelinjebehandling og som er aktuelle for 2.-linjebehandling ved progresjon, kontrolleres deretter med CT toraks med 2-3 måneders mellomrom. For øvrige pasienter er det ikke indisert med rutinemessig bildemessig oppfølging.

10.6 Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer

En Cochrane oversikt publisert i 2009 (Pelayo Alvarez, Gallego Rubio, Bonfill Cosp, & Agra Varela, 2009) viste at residivbehandling resulterte i 2-3 mnd lengre median overlevelse enn blant de som fikk best supportive care (BSC). Om dette gjelder også etter førstelinjebehandling med immunterapi kombinert med kjemoterapi er ukjent. Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2.-linjebehandling, forutsatt respons i første linje.

En tidligere norsk randomisert studie viste ingen forskjell i overlevelse eller livskvalitet mellom platinumbasert eller antracyclinbasert kjemoterapi ved ES-SCLC (Stein Sundstrom et al., 2002), og i en annen en norsk fase III-studie hvor kombinasjonen karboplatin/irinotekan ble testet mot karboplatin/etoposid, ga førstnevnte regime bedre 1-års overlevelse, 35 % vs. 28 % (Hermes et al., 2008). I praksis vil ACO eller karboplatin/irinotekan dermed kunne være andrelinjebehandling hos pasienter som progredierer på karboplatin/etoposid/atezolizumab.

Blant behandlingsrefraktære (ingen respons eller progresjon på initial immunterapi kombinert med kjemoterapi) og resistente pasienter med tidlig residiv (<6 uker) vil behandlingseffekten være dårlig og klinisk nytte av videre behandling usikker. Om residivet kommer senere enn 3 mnd (sensitivt residiv) kan en vurdere å reintrodusere samme behandling som i første linje (Baize et al., 2020). Ved tidlig residiv (< 3 mnd, refraktær), forutsatt effekt i første linje, vil 2. linje kombinasjonsbehandling være aktuell (ACO, karboplatin-irinotekan, etoposid monoterapi).

Oral topotekan har i en fase III studie, målt mot BSC, vist effekt med hensyn til respons og overlevelse. I en annen fase III studie ga iv topotekan tilsvarende overlevelse, men med mer grad 4 toksisitet (anemi og trombocytomi) enn ACO (O'Brien, Ciuleanu, et al., 2006; von Pawel et al., 1999). Peroral topotekan er funnet likeverdig med iv topotekan (von Pawel et al., 2001). Medikamentet er godkjent i Norge.

Palliativ strålebehandling er indisert ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i toraks (Bischof et al., 2007).

10.6.1 ACO

Det administreres totalt fire kurer. Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate, men vinkristin gis i dose 2 mg uansett kroppsoverflate.

Behandlingsdag	Stoff	Dose
Dag 1	Doksorubicin	50 mg/m ² i.v.
	Syklofosamid	1000 mg/m ² i.v.
	Vinkristin	2 mg i.v.
Ny kur gis dag 22		

Tabell 21 ACO-kur

10.6.2 Karboplatin-irinotekan

Det administreres totalt fire kurer. Irinotekan beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatindosen beregnes etter Calverts formel for AUC=5

Behandlingsdag	Stoff	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
	Irinotekan	175 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

Tabell 22 Karbo-/irinotekan-kur

Det benyttes ikke G-CSF for å opprettholde behandlingsintensitet. Ved hematologisk toksisitet reduseres dosene av hver cellegift i henhold til følgende dosereduksjonsskjema, evt utsettes kur med en uke:

Dosering i % av full dose		
Leukocytter	Trombocytter	Cytostatika-dose
≥3,0	≥100	100 %
2,5-2,9	75-99	75 %
<2.5	<75	Utsett kur 1 uke

Tabell 23 Dosejustering karbo-/irinotekan-kur

ANBEFALING

RESIDIV, ES-SCLC

Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling.

Ved sent residiv kan en vurdere å reintrodusere tidligere behandling.

Ved tidlig residiv vil ACO, oral topotekan eller karboplatin-irinotekan være aktuelt.

Oral topotekan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe mer hematologisk toksisitet og anbefales dersom ACO ikke er aktuelt.

Torakal strålebehandling er effektivt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks.

11 Nevroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet nevroendokrint karsinom)

Under nevroendokrine lungesvulster hører de lavgradig maligne typiske karsinoidene (TC), de intermediært maligne atypiske karsinoidene (AC), og de høygradig maligne storcellede nevroendokrine tumorene (LCNEC) samt småcellet lungekreft (SCLC). De har til felles evnen til å syntetisere neuropeptider og tilstedeværelsen av nevroendokrine korn ved elektronmikroskopi av cellene. De skiller seg fra hverandre klinisk, epidemiologisk, og ved sine molekylære og histomorfologiske karakteristika. Karsinoidene har sannsynligvis annen opprinnelse enn de høymaligne variantene (Fernandez-Cuesta et al., 2014).

Karsinoidene som gruppe utgjør ca 2 % av all lungekreft, og typiske karsinoider er 8-10 ganger så vanlige som de atypiske. LCNEC utgjør ca 3 % av svulstene mens SCLC er den klart vanligste med ca 16 % av alle diagnostiserte tilfeller av lungekreft. SCLC omtales i egne kapitler i handlingsprogrammet (9 Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - *begrenset sykdom* side 156 og 10 Ikke-kurativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - *utbredt sykdom* side 164).

Det ble i 2021 publisert europeiske retningslinjer for håndtering av pulmonale og thymiske karsinoider (Baudin et al., 2021). En grundig amerikansk oversiktsartikkel understreker også at det er få gode studier på denne diagnosegruppen (Wolin, 2017).

For klassifisering og patologisk vurdering av nevroendokrine neoplasmer, se kapittel 6.10.4 side 85.

11.1 Typiske og atypiske karsinoide svulster

Karsinoide svulster er sjeldne, men forekomsten er økende med ca 1,2 nye tilfeller per 100 000 i Norge (Boyar Cetinkaya et al., 2017). De fleste karsinoide svulster oppstår i GI-traktus mens ca 17 % har opprinnelse i lungene (Detterbeck, 2010). Lungekarsinoider utgjør ca 2 % av primær lungekreftsykdom (Harpole, Feldman, Buchanan, Young, & Wolfe, 1992) og det skilles mellom typiske og atypiske karsinoide svulster. De typiske karsinoide svulstene er høyt differensierte og har vanligvis god prognose. Omtrent 10 % av lungekarsinoidene er atypiske (Fink et al., 2001), disse har høyere risiko for å utvikle metastaser og for tilbakefall etter kirurgi. Karsinoidene har ingen klar sammenheng med røyking, imidlertid er det sett mulig sammenheng mellom røyking og utvikling av atypiske karsinoider (Fink et al., 2001).

Vel 30 % av lungekarsinoidene er lokaliserte til trakea og hovedbronkiene, og i ca 10 % av tilfellene ses metastaser til mediastinale lymfeknuter. Hemoptyse ses hos 10 – 20 % av pasientene. I motsetning til de gastrointestinale karsinoidene, ses typisk karsinoid syndrom med flushing, diare og asthmaliknende symptomer svært sjelden, forekomsten er angitt til 2 % (Fink et al., 2001). Lungekarsinoider kan også produsere ACTH og gi Cushings syndrom. Se for øvrig kapittel 6.10.4.1 side 86. for klassifisering og histologisk vurdering av karsinoide tumores.

11.1.1 Utredning

I utgangspunktet håndteres karsinoider som ved utredning av lungesvulster generelt, men i det diagnosen karsinoid bekreftes, kan andre undersøkelser være indiserte (Caplin et al., 2015). Stadielinndelingen er som for lungekreft generelt. Sentrale svulster er ofte lett tilgjengelig for biopsi ved bronkoskopi og perifere lesjoner for cytologi, men definitiv diagnose vil ofte kreve større mengder vev.

Nukleærmedisinske somatostatin-baserte undersøkelser som ^{68}Ga -DOTATATE/ ^{68}Ga -DOTATOC og oktreetidscintigrafi med SPECT/CT kan anvendes i diagnostikken av nevroendokrine tumores, da de er mer spesifikke enn konvensjonell bildediagnostikk for typiske karsinoider og lavgradige atypiske karsinoider (Moore et al., 2013). Disse er i tillegg helkroppsundersøkelser og kan indikere evt nytte av, og respons på, peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT-behandling) med ^{177}Lu -Lutetium-DOTATATE (Lutathera®).

^{68}Ga -DOTATATE/DOTATOC foretrekkes fremfor oktreetidscintigrafi, dersom denne er tilgjengelig, pga bedre sensitivitet.

Typiske karsinoider har lav proliferasjonsaktivitet og har ofte et høyt somatostatinreseptor-uttrykk. Disse svulstene vil derfor kunne avbildes godt med ovennevnte somatostatinreseptor-undersøkelser.

Atypiske karsinoider har høyere proliferasjonsaktivitet, men de har et lavere uttrykk av somatostatinreseptorer. De vil derfor ikke alltid ha aktivitetsopptak på somatostatinreseptor-undersøkelser. Imidlertid vil disse svulstene ofte ha et høyere FDG-opptak pga høyt glukoseopptak, og ^{18}F -FDG-PET kan derfor vurderes som et supplement til somatostatinreseptorundersøkelse.

Som hovedregel er altså somatostatinanalog-PET-CT oftere positiv ved høyt differensierte nevroendokrine tumores med lav Ki-67 indeks og FDG PET-CT er oftere positiv ved lavt differensierte nevroendokrine tumores med høy Ki-67 indeks. Ved tvil om typisk eller atypisk karsinoid kan Ki-67 derfor være veiledende for valg av type PET-tracer.

^{68}Ga -DOTATOC-PET er nå tilgjengelig ved Oslo universitetssykehus, Haukeland universitetssjukehus, St. Olavs hospital, Universitetssykehuset i Trondheim og Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø.

Tumormarkøren kromogranin A kan være forhøyet i blod hos noen pasienter med karsinoider, men nivåene overlapper med den friske befolkningen, og kan være forhøyet ved en rekke medisinske tilstander (Korse et al., 2012). ProGRP er beskrevet å ha en viss prognostisk verdi men er ikke i rutinebruk (Korse et al., 2012). Ved mistanke om karsinoid syndrom bør urin-5HIAA måles i morgenurin.

11.1.2 Kirurgi

Primærbehandling for lungekarsinoider er kirurgi. Som hovedregel skal karsinoide svulster opereres etter samme prinsipp som annen primær lungekreft. Preoperativt har en som regel ikke nok vev til å skille mellom typisk og atypisk karsinoid. Sublobar reseksjon med inntil 5 mm margin kan være akseptabelt ved typiske karsinoider pga liten tendens til submukosal spredning (Filosso et al., 2013). Ved sublobær reseksjon av svulst som viser seg å være typisk karsinoid kan en avstå fra restlobektomi, men dette bør gjøres ved atypisk karsinoid. Overlevelsen etter 5- og 10 år for opererte pasienter med typiske karsinoider er mer enn 90 %, mens den for de atypiske er hhv 70 % og 50-60 % (Cardillo et al., 2004; Detterbeck, 2010; Wirth, Carter, Jänne, & Johnson, 2004). 5-20 % av typiske, og 30-70 % av atypiske karsinoider har spredning til lymfeknuter, og lymfeknutedisseksjon må derfor gjøres. For atypiske karsinoider er lymfeknutestatus, reseksjonsgrad og residiv faktorer forbundet med dårligere prognose (Cañizares et al., 2014).

Det er ikke holdepunkter for at adjuvant medikamentell behandling har effekt verken ved typiske eller atypiske karsinoider uansett lymfeknutestatus, og dette anbefales ikke (K. L. Anderson et al., 2017; Nussbaum et al., 2015).

Laserbehandling kan være nyttig for å avhjelpe bronkial obstruksjon før kirurgi og for å få oversikt perifert for tumor ved bronkoskopi. For medisinsk inoperable pasienter kan endobronkial laserbehandling være et alternativ. Laserbehandling er også beskrevet som en behandlingsmulighet med kurativt potensiale (Neyman et al., 2012).

11.1.3 Medikamentell behandling

Både typiske og atypiske karsinoider er mindre kjemofølsomme enn SCLC. I motsetning til gastrointestinale karsinoider, er det sparsomme data vedrørende effekt av medikamentell behandling på karsinoider med utgangspunkt i lungene.

Basert på en rekke små studier, hver med 4-5 pasienter synes somatostatinanaloger å ha en veksthemmende effekt hos 30-70 % av de behandlede. Somatostatinanaloger har ofte en meget god effekt på hormoninduserte symptomer som diare og flushing.

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT-behandling) er et etablert behandlingsprinsipp, som kan benyttes for behandling av undergrupper av pasienter med neuroendokrin kreft med spredning. Best dokumentasjon foreligger foreløpig for gastrointestinale neuroendokrine svulster (Strosberg et al., 2017). ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE (Lutathera®) er et legemiddel som er godkjent av European Medicines Agency for behandling av neuroendokrine neoplasier. Norske pasienter har tidligere blitt sendt til Sverige eller Danmark for slik behandling, men Beslutningsforum fattet 27.8.18 vedtak om at denne behandlingen kan innføres i Norge (<https://www.fhi.no/publ/2018/peptidreseptor-radionuklidterapi-basert-pa-lutetium-for-behandling-av-nevro/>). Behandling med ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE (Lutathera®) tilbys nå ved universitetssykehusene i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø. Tumor må ha opptak på ⁶⁸Ga-DOTATOC eller oktrotidscintigrafi, for å kunne behandles med Lutathera®. Prinsippet i behandlingen er at injisert legemiddel fester seg til somatostatinreseptorer på kreftcellene og det radioaktive ¹⁷⁷Lutetium utsender β-partikler som bestråler tumor.

Interferon-alfa kan stoppe vekst (Granberg et al., 2001), men dette preparatet tolereres ofte svært dårlig. mTOR hemmeren everolimus har også vist veksthemmende effekt på lungekarsinoider med en median progresjonsfri overlevelse på 11 mnd (Yao et al., 2016). Disse biologiske behandlingene er per i dag mest aktuelle for pasienter med lungekarsinoider med lav proliferasjon, Ki 67 <10 / mitoseindeks < 20.

For mer hurtigvoksende karsinoider kan kjemoterapi med kombinasjonen temozolomid monoterapi, eller i kombinasjon med kapecitabin, ha effekt på en del pasienter (Crona et al., 2013). Også sunitinib er beskrevet å ha effekt ved lungekarsinoider (Kulke et al., 2008). Alternativt kan platinum/etoposid forsøkes (Moertel, Kvols, O'Connell, & Rubin, 1991). Grunnet betydelige bivirkninger anbefales dette først etter svikt på andre behandlinger eller ved svært rask veksthastighet, gjerne bekreftet ved en ny vevsprøve med proliferasjonsindeks-estimering da særlig atypiske karsinoider kan endre aggressivitetsgrad. Etablert behandling for gastrointestinale karsinoider med streptozocin og syklofosamid eller 5FU har tvilsom effekt ved karsinoider i luftveiene (Moertel & Hanley, 1979).

Nylig ble det publisert en ikke-randomisert fase 2-studie hvor 28 pasienter med metastatisk neuroendokrine sykdom (inkludert 11 med utgangspunkt i lunge) ble behandlet med kombinasjonen temozolamid og nivolumab. Av de 11 pasientene med metastatisk karsinoid fra lunge, responderte 7 (64%), PFS var 11,1 mndr (Owen et al., 2022).

11.1.4 Strålebehandling

Karsinoider er mindre strålefølsomme enn SCLC og indikasjoner for strålebehandling er omdiskuterte (Bilski et al., 2021). Postoperativ strålebehandling av atypiske karsinoider (men ikke typiske) vil kunne være aktuelt ved N2-sykdom og ved makroskopisk ufri rand etter kirurgi. Stråledose på opptil 60 Gy er beskrevet, gitt enten sekvensielt med kjemoterapi (platinum+etoposid) eller konkomitant (Mackley & Videtic, 2006). Stereotaksi kan være et alternativ til kirurgi hos pasienter med typisk/atypisk karsinoid i stadium I/II og som ikke ønsker kirurgi, eller er medisinsk inoperable (Singh, Chen, Cummings, & Milano, 2019). Teknisk inoperable svulster (stadium III) kan vurderes for kjemoradioterapi som ved NSCLC (se avsnitt 7.4 side 110).

11.1.5 Kontroller

Det finnes ingen studier som kan brukes til å skissere et evidensbasert oppfølgingsopplegg. Det er ikke helt uvanlig at pasienter med antatt kurativt behandlede lungekarsinoider kan få påvist residiv etter 5-15 år. Dermed vil et pragmatisk oppfølgingsopplegg kunne være: 6 mnd., 1 år, 2 år, 3 år, 4 år, 5 år, 7 år og 10 år etter kirurgi, og individuell vurdering deretter.

Kontroller tilpasses individuelt og etter lokale bildediagnostiske protokoller. Typiske karsinoider metastaserer svært sjeldent, og CT toraks med kontrast er tilstrekkelig kontroll-modalitet. Ved atypiske lungekarsinoider, som kan være aggressive, anbefales kontroller med CT toraks/øvre abdomen med kontrast. Karsinoid-metastaser er ofte hypervaskulære og ses best i arteriell kontrastfase. Derfor anbefales kontrast i både arteriell fase og portovenøs fase over leveren, mens det er tilstrekkelig med kun venøs fase over toraks. MR abdomen bør vurderes hos pasienter under 50 år for å redusere strålebelastningen (Caplin et al., 2015).

Somatostatinreseptor-basert bildediagnostikk anbefales ikke i rutinekontroller. Samtidig kromogranin A -analyse gir erfaringsmessig liten/ingen tilleggsgevinst utover bildediagnostikk. Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose og behandlingsalternativer ved ev. progresjon.

For pasienter som ikke er radikalt operert vil det avhengig av behandlingsmodalitet som velges være behov for kontroller med 3-6 mnd. intervaller

11.1.6 Behandlingsansvar

Behandlingen av pasienter med utbredt sykdom som ikke kan kureres ved kirurgi er i prinsippet som for neuroendokrine svulster utgått fra GI-traktus. Det anbefales derfor kontakt med avdelinger som behandler disse for råd og eventuelt overføring av videre behandling.

ANBEFALING

KARSINOIDER

Karsinoider utredes og stadiesettes som lungesvulster for øvrig.

Ved typiske karsinoider stadium I og II og atypiske karsinoider anbefales somatostatinreseptor-basert bildediagnostikk.

Karsinoider i stadium I-III anbefales operert som vanlig primær lungekreft. En kan gjøre sublobær reseksjon ved små perifere typiske karsinoider, men komplett lymfeknudedisseksjon/sampling må gjennomføres.

Stereotaksi kan være et alternativ hos pasienter i stadium I/II som ikke ønsker kirurgi, eller er medisinsk inoperable.

Ved radikaloperert typisk karsinoid i stadium I, II og III og atypisk karsinoid stadium I anses pasienten ferdig behandlet etter radikal kirurgi.

Ved ufri reseksjonsrand eller peroperativt påvist N2-sykdom og atypisk histologi kan strålebehandling som ved NSCLC vurderes. Adjuvant kjemoterapi er ikke indisert.

Ved inoperabel karsinoid kan kjemoradiasjon (stadium III) eller medikamentell behandling vurderes.

Kontroller bør tilpasses individuelt, og pasienten bør følges i minimum 10 år etter operasjon.

11.2 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC)

LCNEC utgjør rundt 3 % av de opererte lungekrefttilfellene og er forbundet med røyking (Travis, 2014). Diagnostikk av LCNEC kan være vanskelig i biopsier og cytologisk materiale, bl.a fordi overlappende trekk med småcellet karsinom eller adenokarsinom kan forekomme; se kapittel 6.10.4.2 side 87 for histopatologisk vurdering av LCNEC..

Aggressiv biologi og tendens til metastasering ligner i større grad småcellet enn ikke-småcellet lungekreft, mens respons på både kjemoterapi og strålebehandling er betydelig dårligere. Paraneoplastiske syndromer er ikke beskrevet (Gollard, Jhatakia, Elliott, & Kosty, 2010). Overlevelsen er

lavere enn for NSCLC, det er angitt at 5-årsoverlevelse for opererte pasienter i tidlig stadium er 15 – 57 % (Travis, 2014).

Det er ikke publisert prospektive randomiserte studier som definerer optimal behandling av denne pasientgruppen. Studiene som foreligger er ofte retrospektive, har få pasienter og omhandler i stor grad opererte pasienter. Mangel på randomiserte studier gjenspeiles også i sprikende internasjonale retningslinjer fra ulike onkologiske miljøer.

11.2.1 Utredning

Stadieinndeling og utredning før behandling er som ved NSCLC.

11.2.2 Kirurgi

Stadium I-III vurderes for operasjon på samme måte som ved annen NSCLC. Overlevelsesdata synes å være noe dårligere sammenlignet med adenokarsinomer i samme stadium, med rapporterte 5-årsdata i stadium I og II på 50 % og 45 % respektivt (Raman, Jawitz, Yang, Voigt, et al., 2019)

11.2.3 Medikamentell behandling

LCNEC er aggressive på linje med SCLC. Kjemoterapi som ved SCLC er best dokumentert (Iyoda et al., 2009; Le Treut et al., 2013; Rossi et al., 2005).

Det er publisert studier som støtter adjuvant kjemoterapi til pasienter med LCNEC, også ved sykdom i stadium IB (men neppe for IA) (Raman, Jawitz, Yang, Tong, et al., 2019; Saji et al., 2010; Veronesi et al., 2006). Fire kurer cisplatin/etoposid vil være aktuell behandling.

Ved inoperabel sykdom foreligger det lite litteratur å støtte seg til, men et aktuelt behandlingsvalg er platinumbasert kjemoterapi som ved SCLC-ES, inkludert immunterapi. I en retrospektiv gjennomgang ble 49 pasienter med st IV LCNEC behandlet ved Memorial Sloan Kettering Cancer Center fra 2006 til 2013 identifisert (Naidoo et al., 2016). Hjernemetastaser var påvist hos 23/49 pasienter (47 %). 26 ble behandlet med platinum/etoposid med objektiv responsrate på 37 %. Samme regime i senere linjer ga ikke påvisbar respons. Median overlevelse for gruppen som helhet var 10.2 mnd. Pemetreksed har trolig ingen plass ved LCNEC (J. M. Sun et al., 2012).

11.2.3.1 Målrettet behandling og immunterapi

EGFR mutasjoner, BRAF V600E og ALK translokasjon (EML4-ALK) er rapportert i LCNEC, men pga lav forekomst er det ikke grunnlag for rutinemessig molekylærpatologisk undersøkelse. Utfra litteraturen synes det å være divergerende resultat hos pasienter behandlet med TKI'er (Ferrara et al., 2021).

PD-L1-positivitetssraten synes å være lav, som ved SCLC, og det er usikkert om PD-L1 er en prediktiv faktor for immunterapi ved LCNEC (Tsuruoka et al., 2017). Inntil mer informasjon foreligger, anbefales PD-L1-testing av disse svulstene. Det synes rimelig at immunterapi tilbys uavhengig av PD-L1-uttrykk, som ved SCLC-ES (Komiya, Ravindra, & Powell, 2021).

11.2.4 Strålebehandling

Medisinsk inoperable pasienter vil ha nytte av stråleterapi – stereotaksi om mulig, alternativt kjemoradiasjon som ved NSCLC. Postoperativ stråleterapi har ikke vist å gi gevinst (Limonnik, Abel, Finley, Long, & Wegner, 2020; Raman, Jawitz, Yang, Tong, et al., 2019; Raman, Jawitz, Yang, Voigt, et al., 2019).

Profylaktisk hjernebestråling er neppe nyttig (Rieber et al., 2015).

11.2.5 Kontroller

Kontrollopplegget etter behandling for LCNEC bør følge det som gjelder for NSCLC for øvrig.

ANBEFALING

STORCELLET NEVROENDOKRINT KARSINOM

Operable pasienter bør tilbys kirurgi.

Adjuvant kjemoterapi med 4 kurer cisplatin/etoposid bør vurderes, også for pasienter med sykdom i stadium IB.

Strålebehandlingens rolle er ikke avklart, men kan vurderes ved lokalavansert inoperabel sykdom.

LCNEC og kombinerte SCLC/LCNEC behandles med kjemoimmunterapi som ved SCLC og strålebehandles som ved NSCLC.

12 Malignt pleuralt mesoteliom (C45)

12.1 Årsak og insidens

Malignt mesoteliom starter hyppigst i pleura parietalis (brysthinnen), og langt sjeldnere i peritoneum (bukhinnen). Asbesteksponering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom (MPM) (Noonan, 2017). Sammenhengen mellom mesoteliom og asbest ble første gang påvist på 60-tallet. Importen av asbest til Norge skjøt fart etter 2. verdenskrig. I 1977 ble import av asbest regulert, og i 1982 forbudt.

Fra eksponering til klinisk sykdom er latenstiden 30-50 år (Marinaccio et al., 2007). Tradisjonelt har arbeidere i industri der asbest har vært brukt blitt oftest og hardest rammet. Høy forekomst er observert hos arbeidere i bygningsindustrien (eternittplater), i smelteverksindustrien (isolasjon), sjøfolk og fiskere (maskinrom), og i bilverksteder (bremsebånd).

Risiko for mesoteliom synes å være økt blant pasienter med kimbanemutasjoner i *BAP1*-genet, som gir en økt risiko for ulike kreftformer inkludert mesoteliom (Hassan et al., 2019). Tap av DNA-reparasjonsproteinet BAP1 er forbundet med effekt av kjemoterapi og dermed bedre prognose (Louw et al., 2022). Ved mistanke om genetisk årsak (yngre pasienter, familiehistorikk) kan henvisning til genetisk veiledning være aktuelt.

De siste årene har insidensen i Norge vært ca 60-70 tilfeller for menn, og ca 15 tilfeller blant kvinner. Insidensen synes å gå noe ned, spesielt blant menn (Brustugun, Nilssen, & Eide, 2021; Helland, Solberg, & Brustugun, 2012). Kjønnforskjellen forklares med ulik yrkeseksponering.

12.2 Sykdomsutvikling

Typisk presentasjon er langsomt økende brystmerter og/eller dyspné. I tidlige stadier er dyspné oftest forårsaket av pleuravæske. Mistanken styrkes ved radiologisk pleural fortykkelse/oppfylning. Progresjon skjer i hovedsak ved lokal/regional infiltrasjon/vekst, sjeldnere hematogen spredning. Metastasering skjer sent i forløpet og forårsaker sjelden symptomer. Direkte involvering av mediastinale strukturer er vanlig og de fleste pasienter har lokalt avansert sykdom.

Malignt mesoteliom har generelt en dårlig prognose med en median overlevelse på rundt 11 måneder, og 1- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis ca 40 % og 10-15 %. Pasienter med epiteloïd histologi (utgjør ca 70 % av MPM med histopatologisk subtyping) har bedre prognose (ca 16 måneder) enn de med blandet (bifasisk) eller sarkomatoid (ca 20 % av MPM, ca 5 måneder median overlevelse) histologi (Brustugun et al., 2021). De få som lever >3 år har som regel mesoteliom av epiteloïd type. Malignt mesoteliom kan

vokse inn i lungeparenkym, perikard, og gjennom diafragma inn i abdominalhulen. Sykdommen har en spesiell tendens til å vokse ut i stikkanaler etter biopsi eller pleuravæsketapping, og kan gi smertefulle implantasjonsmetastaser.

12.3 Arbeidsmedisinsk vurdering

Ved sannsynliggjort sammenheng mellom yrkesmessig asbesteksponering og sykdommen er pasienten berettiget til ytelser etter folketrygdlovens § 13 og Lov om yrkesskadeborsikring. NAV behandler vanligvis saker om mesoteliom meget raskt når pasienten har rettet krav om yrkesskadeerstatning og avgitt opplysninger om asbestbruk i arbeidslivet, og diagnosen er bekreftet ved epikrise eller liknende. Noen særskilt vurdering i form av spesialisterklæring fra yrkesmedisiner er normalt ikke nødvendig. Det er viktig å informere at pasienten selv må sette i gang prosessen med å kreve yrkesskadeytelser fra trygd og arbeidsgivers forsikring. Dersom dette gjøres først etter pasientens død bortfaller vanligvis retten til erstatning.

12.4 Diagnostikk

Det er viktig å kombinere sykehistorie, yrkeseksposisjon, klinisk undersøkelse, radiologi og patologi i diagnostikken av malignt mesoteliom. Ordinær røntgen toraks kan gi mistanke om mesoteliom.

Anbefalt utredning av MPM for diagnostikk og stadium er (Hallifax, Talwar, Wrightson, Edey, & Gleeson, 2017; A. Patel et al., 2021)

- 1) CT toraks og abdomen med kontrast er basis for utredningen. For å oppnå tilstrekkelig kontrastoppladning i pleura anbefales venøs kontrastfase. CT skal kartlegge lokal utbredning av primærtumor, og evt tilstedeværelse av patologiske lymfeknuter og/eller fjerne metastaser
- 2) Cytologi fra pleuraeffusjon. NB! Ofte negativ tross MPM-årsak. NB! Diagnosen kan ikke baseres på cytologi alene.
- 3) Pleural biopsier. Anbefales torakoskopisk siden metoden tillater undersøkelse av pleura og tumorekstensjon med multiple dype og store biopsier. Gir best diagnostisk nøyaktighet.

Grundig initial stadieinndeling er essensiell for videre vurdering mht. både prognose og hensiktsmessig behandling. Det er vesentlig å subtype mesoteliom i epiteloid, bifasisk eller sarkomatoid type, siden dette har prognostisk betydning, og kan også ha betydning for behandlingsvalg (Brcic & Kern, 2020).

Løselig mesothelin-relatert peptid i serum (SMRP) kan ev. undersøkes; nivåene kan korrelere med sykdomsstatus (Hollevoet et al., 2012).

Se for øvrig kapittel 6.10.6 side 90 for histopatologisk diagnostikk av MPM.

12.5 TNM-8 klassifisering for malignt mesoteliom

Se IASLC/UICC Mesothelioma Staging Manual, 8th edition, 2016 (Rusch et al., 2016).

Stadium	Forklaring
T1	Tumor limited to the ipsilateral parietal ± visceral ± mediastinal ± diaphragmatic pleura

T2	Tumor involving each of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> •involvement of diaphragmatic muscle •extension of tumor from visceral pleura into the underlying pulmonary parenchyma
T3	Describes locally advanced but potentially resectable tumor. Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> • involvement of the endothoracic fascia • extension into the mediastinal fat • solitary, completely resectable focus of tumor extending into the soft tissues of the chest wall • nontransmural involvement of the pericardium
T4	Describes locally advanced technically unresectable tumor. Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> • diffuse extension or multifocal masses of tumor in the chest wall, with or without associated rib destruction • direct transdiaphragmatic extension of tumor to the peritoneum • direct extension of tumor to the contralateral pleura • direct extension of tumor to mediastinal organs • direct extension of tumor into the spine • tumor extending through to the internal surface of the pericardium with or without a pericardial effusion, or tumor involving the myocardium
N1	Metastases in the ipsilateral bronchopulmonary, hilar, or mediastinal (including the internal mammary, peridiaphragmatic, pericardial fat pad, or intercostal lymph nodes) lymph nodes
N2	Metastases in the contralateral mediastinal, ipsilateral, or contralateral supraclavicular lymph nodes
M1	Distant metastasis present

Tabell 24 TNM-8-klassifisering av malignt pleuralt mesoteliom

Stadium	N0	N1	N2
T1	IA	II	IIIB
T2	IB	II	IIIB
T3	IB	IIIA	IIIB
T4	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV

Tabell 25 Stadielinndeling av malignt pleuralt mesoteliom

ANBEFALING

UTREDNING AV MESOTELIOM

Malignt pleuralt mesoteliom mistenkes ved pleuraeffusjon, pleural fortykkelse og samtidig

brystsmerter.

CT toraks med kontrast er basis for diagnostikk og staging.

For videre cyto-/histologisk diagnostikk gjøres aspirering for cytologi, og pleural biopsiering (helst torakoskopisk).

Histologisk bekreftelse av diagnosen må etterstrebnes. Siden negativ cytologi/pleural biopsi ikke utelukker mesoteliom bør videre utredning gjøres.

Ved vurdering for kurativ behandling skal PET-CT utføres. I en ikke-kurativ situasjon er det ikke indikasjon for PET-CT, med mindre dette er ønskelig før biopsi, for mer sannsynlig å få representativ prøve.

12.6 Multimodal behandling inkludert kirurgi av mesoteliom

Alternativer for behandling med kurasjonsmål av mesoteliom er kombinasjonen kjemoterapi, kirurgi, og/eller strålebehandling. Kirurgi alene er i praksis ikke aktuelt (Kantor & Wakeam, 2021). Det er essensielt at pasienten gjennomgår en grundig utredning, og behandles av adekvat kompetent tverrfaglige team.

Kjemoterapi nyttes neoadjuvant i håp om å nedstage tumor før kirurgi. Postoperativ stråleterapi er kun anbefalt der et er sikkert gjenværende tumorvev (forutsatt at lite lungevolum må bestråles). Kirurgien skal gjøres på grundig selekterte pasienter av erfarne torakskirurger (del av multidisiplinære team) som ledd i en klinisk studie (Stahel, Weder, Lievens, Filip, & Group, 2010).

12.6.1 Kirurgi

Sugarbaker et al publiserte i 1999 resultater fra 176 pasienter operert med ekstrapleural pneumonektomi (EPP, en-bloc reseksjon av involvert pleura, lunge, ipsilateral diafragma, og ofte perikard) for MPM (Sugarbaker et al., 1999). Blant de som overlevde peroperativt (30 dager) var median overlevelse 19 mnd og 5-års overlevelse 15 %. I en undergruppe (n=31) med MPM stadium I av epiteloid type og frie reseksjonsrender var 5-års overlevelsen 46 %.

I 2011 ble det publisert en liten randomisert britisk studie som vurderte gjennomførbarhet av radikal kirurgi med EPP som del av trimodal terapi (Treasure et al., 2011). Femti pasienter ble etter neoadjuvant cisplatinbasert kjemoterapi randomisert til henholdsvis EPP eller ingen EPP. Median overlevelse viste seg å være dårligere i EPP armen (14.4 versus 19.5 mnd). Dette er en liten studie med spesielt to svakheter: 1) EPP ble gjennomført hos kun 67 % av pasienter randomisert til EPP-armen; 2) I alt 12 sykehus deltok i studien, dette gir kun 1,3 EPP-inngrep i snitt per sykehus. Valg av kirurgi for MPM er kontroversielt, spesielt siden data fra adekvate randomiserte studier ikke finnes (Kantor & Wakeam, 2021).

Nytten av radikal kirurgisk behandling av malignt pleuralt mesoteliom har ikke vært dokumentert i randomiserte studier. I Skandinavia gjøres nå kun mindre omfattende inngrep; partiell pleurektomi og dekortikering (PD), som må oppfattes å være tumorreduserende, ikke-kurative inngrep, på selekterte pasienter.

12.6.1.1 Mesoteliomkirurgi sentralisert til Rigshospitalet, København

I Skandinavia gjøres partiell pleurektomi og dekortikering ved Rigshospitalet i København. Dette som ledd i en prospektiv fase II protokoll. Dette senteret har vært Skandinavisk kompetansesenter for kirurgisk behandling av malignt mesoteliom siden 2003.

12.6.1.2 Seleksjon for henvisning til Rigshospitalet, København

Neoadjuvant kjemoterapi gis med inntil 6, men helst kun 3 kurer platinum-/pemetreksed-kombinasjon. PET-CT bør være gjort både ved behandlingsstart og etter 3 kurer. For mange kurer øker risiko for fibrosering som gjør pasienten teknisk inoperabel. Følgende kriterier må være oppfylt før operasjon ansees aktuelt:

- God allmenntilstand (ECOG 0-1)
- Epiteloid histologi og blandingstype (max 50 % sarkomatoid type)
- Ingen tegn på fibro-toraks med volumtap på syk side bedømt på CT.
- Lokalisert sykdom bedømt ved PET-CT: T1/T2N0 eventuelt begrenset T3 affeksjon etter 3-6 induksjonskurer pemetreksed/cisplatin.
- Alder < 75 år
- Adekvat kardiopulmonal funksjon (ingen angina, EF > 35 % (evt normal ekkokardiografi ved EF < normalnivå), FEV1 og DLCO >40 %)

12.6.1.3 Henvisning til København for kirurgi

De medisinske seleksjonskriterier må være oppfylt (se over). Pasienter som er potensielt operable kan henvises til København for vurdering ved oppstart neo-adjuvant kjemoterapi.

Spesifikk søknad om behandling i utlandet med økonomisk garanti må innhentes fra Utenlandskontoret innen hvert RHF legges ved henvisning inkl radiologi, og sendes:

Lungevisitationen afsnit 2152 (Kirurg Jesper Ravn)
Thoraxkirurgisk afdeling RT
Rigshospitalet
København DK
FAX 0045 35452182

12.6.1.4 Operativt inngrep

Preoperativt (i København) utføres mediastinoskopi for å utelukke N2-sykdom.

Partiell pleurektomi og dekortikering er teknisk og anestesilogisk vanskelig og tar 4 - 5 timer. Gjennomsnittslig postoperativ liggetid er 12 dager (luftlekkasje er vanlig problem), og ca 3 % må reopereres pga diafragmaruptur eller blødning.

12.6.1.5 Postoperativt opplegg

Første kontroll gjøres hos henvisende avdeling, og kontroll med CT anbefales hver 4. måned de første to år, deretter individuelt opplegg. Rigshospitalet i København kan gi spesifikke individuelle anbefalinger.

12.6.2 Postoperativ strålebehandling

Postoperativ strålebehandling er kun anbefalt der det er sikkert gjenværende tumorvev og der kun et lite lungevolum må bestråles. Kirurg vil i slike tilfelle ha markert aktuelt område med klips. Anbefalt postoperativ stråledose er 2 Gy x 25 fraksjoner.

12.6.3 Adjuvant kjemoterapi

Ingen randomiserte studier har undersøkt nytten av neoadjuvant versus adjuvant kjemoterapi. I tre fase 2 studier (n=60-77) av trimodal behandling av MPM fant en at gjennomførbarheten av neoadjuvant cisplatinbasert kombinasjonskjemoterapi var god hos en stor andel av pasientene (de Perrot et al., 2009; Krug et al., 2009; Weder et al., 2007). I en systematisk oversikt over 32 av 58 relevante studier, fant en at pasienter med MPM profiterte på radikal kirurgi, spesielt i kombinasjon med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi og adjuvant stråleterapi (Cao, Yan, Bannon, & McCaughan, 2010).

Det anbefales at pasienter som vurderes for kirurgi behandles med 3-6 kurer platinum-pemetreksed kjemoterapi neoadjuvant, og ved god toleranse og effekt kan også to adjuvante kurer vurderes.

ANBEFALING

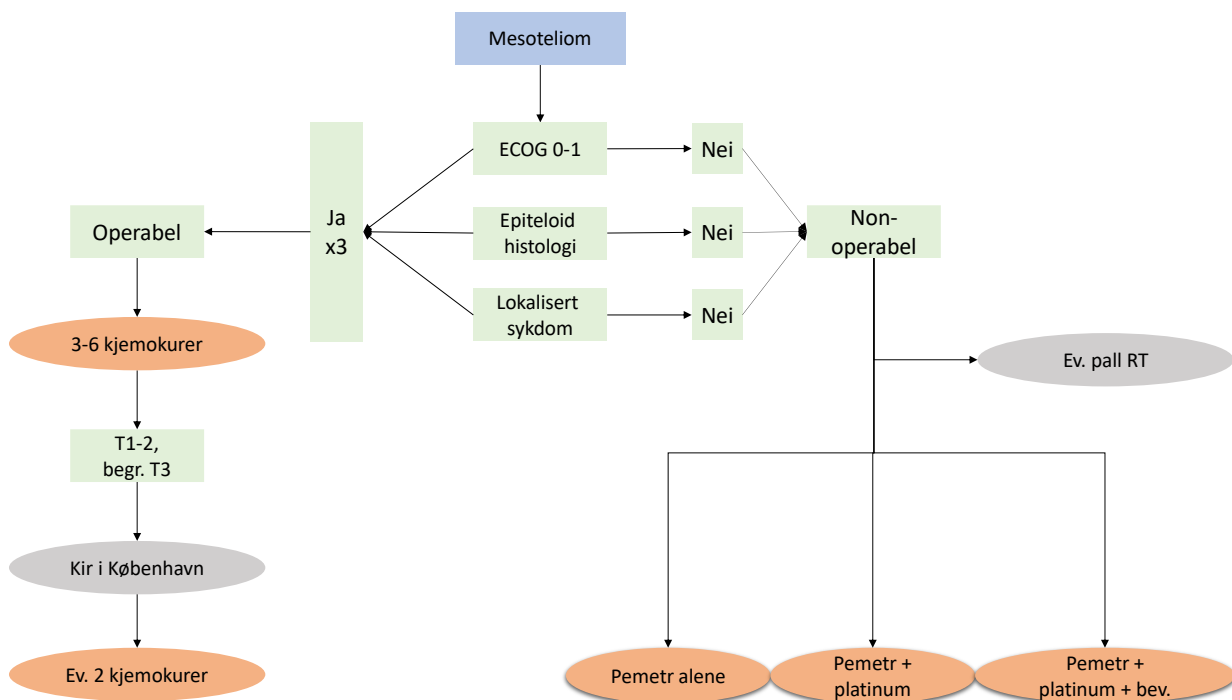
KIRURGI AV MESOTELIOM

Kirurgi er kun aktuelt ved god allmenntilstand (ECOG 0-1), mindre enn 50 % sarkomatoid histologi og T1-3N0

Neoadjuvant og evt adjuvant platinum/pemetreksed-kombinasjonskjemoterapi bør tilbys pasienter som vurderes for radikal kirurgi.

I Skandinavia henvises disse pasientene til Onkologisk avd, Rigshospitalet, København for endelig utredning og kirurgi. Henvisning bør sendes ved oppstart neoadjuvant kjemoterapi.

Stråleterapi skal ikke gjøres rutinemessig etter pleurektomi/dekortikasjon. Ved sikker gjenværende tumorrest, markert med klips, bør stråling vurderes med dosering 2 Gy x 25.



Figur 20 Algoritme for behandling av mesoteliom

12.7 Strålebehandling

12.7.1 Strålebehandling mot toraksvegg

Torakal strålebehandling kan være effektiv symptomlindrende behandling, spesielt ved smerter (nerveaffiserende metastaser) eller for å forebygge obstruktive symptomer. Varighet av stråleeffekten er om lag 5 mnd ved fraksjonering 3 Gy x 10 (Bissett, Macbeth, & Cram, 1991). Diffuse metastaser som kler hele pleurahulen vil profitere lite på strålebehandling pga volum, og stråling mot store lungefelt vil dessuten gi betydelig risiko for pneumonitt (Holsti et al., 1997).

Ved langsom progresjon og et langt forventet sykdomsforløp (epiteloid histologi) kan det vurderes å gi normofraksjonert stråleterapi til totaldose 40-50 Gy.

For øvrig benyttes i hovedsak hypofraksjonert strålebehandling (Dirk De Ruyscher & Slotman, 2003), men optimal stråledose er uavklart (van Thiel, Surmont, & van Meerbeeck, 2011; Waite & Gilligan, 2007). Til pasienter i rimelig god allmenntilstand anbefales generelt fraksjonering 4 Gy x 5 eller 3 Gy x 10-13. Ved svekket allmenntilstand og kort forventet levetid vil man tilby en engangsfraksjon på 8 Gy.

ANBEFALING

PALLIATIV BEHANDLING MESOTELIOM

Palliativ strålebehandling bør tilbys ved smertefulle lokale områder i toraks eller for å hindre obstruktive symptomer.

Ved langsom progresjon der en forventer et langt sykdomsforløp (epiteloid histologi) kan det vurderes gitt 4 Gy x 5 eller 3 Gy x 10-13, evt normofraksjonert stråleterapi til 40-50 Gy. Ved kort forventet levetid anbefales hypofraksjonert behandling 8 Gy x 1.

12.7.2 Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler

Implantasjonsmetastaser etter transtorakale prosedyrer som biopsi og pleuratapping er et hyppig problem (20-40 %) ved MPM. Randomiserte studier har ikke påvist redusert frekvens av implantasjonsmetastaser mellom pasienter som fikk strålebehandling (10 Gy x1 eller 7 Gy x3) mot innstikkstedet versus ubehandlede pasienter (Bydder et al., 2004; O'Rourke et al., 2007).

ANBEFALING

PROFYLAKTISK STRÅLEBEHANDLING MOT STIKKANALER

Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler anbefales ikke som rutinebehandling.

12.8 Medikamentell behandling

12.8.1 Kjemoterapi

Kjemoterapi alene er anbefalt til pasienter med teknisk eller medisinsk inoperabel MPM og pasienter med sarkomatoid histologi (Ellis et al., 2006; Kelly, Sharon, & Hassan, 2011). Dette er pasienter som ikke er aktuelle for multimodal terapi.

Randomiserte studier har vist at cisplatin kombinert med et antifolat (pemetreksed eller raltitreksed) øker responsrate og median overlevelse (12,1 og 11,4 mnd) signifikant sammenlignet med cisplatin alene (9,3 og 8,8 mnd) (van Meerbeeck et al., 2005; Vogelzang et al., 2003).

Cisplatin kan i palliativ tumorrettet sammenheng erstattes med karboplatin. Behandling i store pasientserier har vist at karboplatin-pemetreksed gir tilsvarende effekt som cisplatin-pemetreksed (O'Brien, Watkins, et al., 2006; Santoro et al., 2008).

En randomisert fase III-studie sammenlignet standard-kombinasjonen cisplatin og pemetreksed med cisplatin og pemetreksed pluss bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke i inntil seks sykluser + evt bevacizumab vedlikehold til progresjon eller bivirkninger (Zalcman et al., 2016). Totaloverlevelse var signifikant bedre i bevacizumab-armen (18,8 vs 16,1 mndr), men denne behandlingen medførte noe mer grad 3-4 bivirkninger (71 % vs 62 %). Spesielt for pasienter i god allmenntilstand kan kombinasjonen cisplatin/pemetreksed/bevacizumab være et godt alternativ.

Når bør kjemoterapi starte? En randomisert studie på umiddelbar versus forsinket kjemoterapi ved symptomdebut fra mesoteliom viste en signifikant lengre overlevelse ved raskt oppstart av behandling (O'Brien, Watkins, et al., 2006).

Det foreligger så langt ingen klar anbefaling om andrelinjes behandling ved mesoteliom, og dersom det er tilgjengelige studier bør pasientene vurderes henvist for dette.

En nordisk fase-II studie som benyttet en trippelkombinasjon av liposomalt doksorubicin (Caelyx®), karboplatin og gemcitabin (CCG-studien), viste en responsrate på 32 % og median overlevelse på 13 måneder (Hillerdal et al., 2008).

12.8.2 Immunterapi

En stor fase 3-studie randomiserte 605 ubehandlede pasienter med ikke-operabelt pleuralt mesoteliom til enten nivolumab (3 mg/kg hver 2. uke) og ipilimumab (1 mg/kg hver 6. uke) i inntil 2 år, eller standard kjemoterapi med inntil 6 sykler med platinum og pemetreksed (Baas et al., 2021). Etter en median oppfølgingstid på 30 måneder ble det påvist signifikant lengre overlevelse hos pasientene som ble behandlet med immunterapi (median 18,1 mndr mot 14,1 mndr). I begge gruppe ble grad 3-4 bivirkninger rapportert hos ca 30 %. Overlevelsesforskjellen var mest markert hos pasienter med non-epitelioid subtype, på grunn av begrenset effekt av cellegift i denne gruppen (median overlevelse med cellegift var 8,8 mndr, mot 18,1 mndr i gruppen som fikk immunterapi). Dette behandlingsopplegget er til vurdering i Nye Metoder.

Immunterapi med PD-1/PD-L1 hemmer alene i 2. linje etter kjemoterapi har vist noe varierende resultater (Gray & Mutti, 2020). I en fase III-studie ble 332 pasienter med progresjon etter kjemoterapi randomisert til enten nivolumab eller placebo. Man fant signifikant forlenget tid til progresjon (3,0 mndr mot 1,8 mndr) og totaloverlevelse (10,2 mndr mot 6,9 mndr) hos pasienter som fikk nivolumab (Fennell et al., 2021). Pembrolizumab er også studert i andre linje i en fase III-studie (Popat et al., 2020). Her ble 144 pasienter randomisert mellom kjemoterapi (gemcitabin eller vinorelbin) eller pembrolizumab, og studien viste ingen forskjell verken på PFS eller OS.

ANBEFALING

MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV MESOTELIOM

Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG 0-2) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi 4-6 kurer cisplatin/karboplatin og pemetreksed ev. med tillegg av bevacizumab inntil progresjon eller uønsket toksistet.

Monoterapi med pemetreksed kan også velges ved kontraindikasjon for platinum eller om det oppstår behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av cisplatin/karboplatin.

Oppstart av kjemoterapi bør ikke forsinkes, og vurderes oppstartet før debut av symptomer. Det er bedre effekt og lengre overlevelse ved tidlig oppstart.

Pasienter som har forlenget symptomatisk og objektiv respons på førstelinjeregime, kan behandles med samme regime i residivsituasjon.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

12.9 Pleurodese

Mange pasienter med MPM opplever symptomgivende pleuraeffusjon med betydelig dyspné. Pleurodese har derfor lenge vært anbefalt som en prosedyre som gjøres tidlig i pasientforløpet for å oppnå best mulig lindring, og samtidig færrest mulig stikkanalresidiv. Det er en trend mot mer vellykket pleurodese ved valg av torakoskopisk drenasje, men denne prosedyren er mer smertefull enn om det velges ordinært pleuradren for pleurodese. Ved bruk av pleuradren er responsraten noe lavere, men ikke av stor betydning. Det synes å være best dokumentasjon ved bruk av Steril Talkum (Scherpereel et al., 2010). Drenet stenges av i 60 minutter og seponeres etter 24-48 timer når væskeproduksjonen er under 250 ml/døgn (P. Shaw & Agarwal, 2004).

ANBEFALING

PLEURODESE VED MESOTELIOM

Pleurodese bør vurderes ved plagsom gjentatt pleuravæske. Oppløst talkum anbefales benyttet. Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes.

13 Thymus-svulster (C37)

Thymus (norsk: brisselen) produserer T-lymfocytter (T for thymus). Den ligger i øvre, fremre mediastinum og består hovedsakelig av epiteliale celler og lymfocytter (G. Anderson & Takahama, 2012). Den veier rundt 30 g i tidlig ungdom, og skrumper deretter gradvis inn.

Thymus-svulstene utgjør ca 25-30 % av de mediastinale svulstene, oppstår vanligvis i aldersgruppen 40-80 år, er sjeldne med om lag 5-10 tilfeller pr år i Norge (0,15:100 000), og forekommer litt hyppigere hos menn enn hos kvinner. Svulstene vokser vanligvis langsomt, kan være lokalt infiltrerende og kan metastasere til andre organer.

Femårs overlevelse er for thymomer rundt 80 %, mens den er i størrelsesorden 40-60 % for thymuskarsinomer (Filosso et al., 2016; Masaoka, 2010). En tredel av pasientene med thymussvulst har myastenia gravis (Romi, 2011).

De epiteliale thymussvulstene deles i tre hovedgrupper: 1) thymom, 2) thymuskarsinom, og 3) neuroendokrine neoplasmer. Andre svulster som kan oppstå i mediastinum er germinalcellesvulster, hematolymfoide svulster og svulster oppstått i ektopisk thyreoidea -og parathyreoidealt vev. Bare thymussvulstene vil bli omtalt her, og det henvises til WHO 2021 klassifikasjonen for beskrivelse av de andre mediastinale svulster.

13.1 Stadielinndeling

Tidligere var Masaokas (også kalt Masaoka-Koga) stadielinndeling av thymomer (Tabell 26) den mest brukte (Detterbeck, Nicholson, Kondo, Van Schil, & Moran, 2011) men i WHO 2021-klassifikasjonen anbefales TNM8-klassifikasjonssystemet også for thymomer (Tabell 27 og Tabell 28).

Stadium	Beskrivelse
Stadium I	Makroskopisk og mikroskopisk komplett innkapslet
Stadium II	A) Mikroskopisk transkapsulær invasjon
	B) Makroskopisk invasjon til omgivende fettvev eller adherent til mediastinal pleura eller perikard
Stadium III	A) Makroskopisk invasjon i naboorgan, uten invasjon i store kar
	B) Makroskopisk invasjon i naboorgan, med invasjon i store kar
Stadium IV	A) Pleural eller perikardiell disseminering

	B) Lymfogen eller hematogen metastasering
--	---

Tabell 26 Masaokas stadielinndeling av thymom (anbefales erstattet med TNM)

I WHO 2021-klassifikasjonen anbefales TNM8-klassifikasjonssystemet også for thymomer.

Stadium		Beskrivelse
T1	a	Komplett eller inkomplett nnkapslet, ev. med innvekst i mediastinalt fettvev
	b	Innvekst i mediastinal pleura
T2		Innvekst i perikard
T3		Innvekst i lungevev, v. brachiocephalica, v. cava sup., brystvegg, n. phrenicus, hilære (ekstraperidkardielle) lungekar
T4		Innvekst i aorta, buekar, lungearterier, myokard, trakea eller øsofagus
N0		Ingen metastaser til lymfeknuter
N1		Metastaser til anteriore (perithymiske) lymfeknuter
N2		Metastaser til dype intratorakale eller cervikale lymfeknuter
M0		Inge metastaser til pleura, perikard eller fjernmetastaser
M1	a	Separate pleurale eller perikardielle metastaser
	b	Intraparenkymale lungemetastaser eller fjernmetastaser

Tabell 27 TNM8-klassifikasjon av thymomer

TNM	Subkategori	N0	N1	N2
T1	a	I	IVa	IVb
	b			
T2		II	IVa	IVb
T3		IIIa	IVa	IVb
T4		IIIB	IVa	IVb
M1	a	IVa	IVa	IVb
	b	IVb	IVb	IVb

Tabell 28 TNM8-stadielinndeling av thymomer

13.2 Utredning

Diagnostikk og behandlingsstrategi bør foregå i et tverrfaglig samarbeid mellom kirurg, onkolog, radiolog og patolog (Carter, Benveniste, Madan, Godoy, de Groot, et al., 2017). Ved behov skal andre spesialister som nevrologer involveres.

Om lag en tredel av alle thymus-svulster blir oppdaget tilfeldig, uten at pasienten har symptomer. Symptomer kan være hoste, brystmerter, kortpustethet, ødem i overkropp eller svelgvansker. Ved ca 50 % av thymus-svulstene (typisk B-subtypen) produseres antistoff bl.a. mot acetylkolin-reseptor (anti-AChR). Dette gir myastenia gravis, karakterisert ved muskelsvakheter, spesielt i øyemuskulatur (hengende øyelokk). Motsatt finner man hos ca 15 % av myasteni-pasientene en thymus-svulst (Romi, 2011). Thymom er også assosiert med andre autoimmune og hematologiske sykdomer, samt immunsviktilstander (hypo gamma globulinemi (Good syndrom) (Girard et al., 2015).

I tillegg til standard **blodprøvesett**, kan beta-HCG og AFP inkluderes med tanke på ekstragonadal germinalcelletumor.

Radiologisk utredning inkluderer CT med intravenøs kontrast, som er førstevalg ved utredning av oppfyllninger i nivå med thymus. MR toraks og PET-CT kan vurderes for å avklare spesifikke problemstillinger som vurdering av innvekst i naboorganer, eller utredning av mulige fjernmetastaser. MR toraks kan også utføres for å avgjøre om tumor representerer en cyste (Marom, 2013). Dessuten kan MR inn- og ut-av-fase brukes til differensiering mellom normalt thymusvev / thymus-hyperplasi og thymus-neoplasme. Normalt thymusvev og hyperplasi inneholder mikroskopisk fett som vises via inn- og ut-av-fase MR (Carter, Benveniste, Madan, Godoy, de Groot, et al., 2017).

Differensialdiagnoser omfatter andre svulster som lymfom, kimcellesvulster, og hyppigst metastaser, samt struma, cyster og aortaaneurysmer.

13.3 Myastenia gravis

Myasteni bør utredes av nevrolog og det kan gjøres med blant annet edrofoniumtest (Tensilon) og elektromyografi (EMG). Diagnosen bør bekreftes med påvisning av AChR-antistoff. Antistoff mot titin og RyR hos myasteni-pasienter yngre enn 60 år tyder på tilstedeværelse av thymus-svulst, mens fravær av disse antistoffene nærmest ekskluderer et thymus-neoplasme (Romi, Skeie, Aarli, & Gilhus, 2000).

Pasienter med thymomassosiert myastenia gravis blir vanligvis ikke helbredet for sin myasteni selv etter komplett reseksjon av thymomet. Videre synes thymomer som er kombinert med myastenia gravis å være mindre aggressive enn thymomer uten myasteni (Fujii, 2011). Preoperativ plasmaferese eller intravenøs immunoglobulinbehandling kan benyttes for å redusere risikoen for postoperativ myasteni krise (Romi, 2011).

13.4 Patologi

Histologisk undersøkelse av preoperativ nålebiopsi, evt cytologi, supplert med immunhistokjemi er vanligvis tilstrekkelig for diagnose, men i noen tilfeller kan subtyping være vanskelig i små biopsier. Dersom man etter radiologisk diagnostikk og tverrfaglig diskusjon konkluderer med operabilitet, er

invasiv preoperativ histopatologisk diagnostikk ikke nødvendig. Dersom man konkluderer med preoperativ onkologisk behandling bør man ta en biopsi før oppstart behandling.

13.4.1.1 Klassifikasjon og immunhistokjemi

De epiteliale thymussvulstene utgår fra epiteliale celler i mediastinalt eller ektopisk thymusvev og kjennetegnes ved thymus-lignende differensiering, med bl.a lobulært vekstmønster, perivaskulær oppklaring av stroma og tumorinfiltrerende, umodne T-lymfocytter. I WHO 2021 klassifikasjonen er det noen endringer i subtyping av epiteliale thymussvulster ift tidligere klassifikasjoner. I tillegg er diagnostiske kriterier for de ulike subtypene angitt som «essensielle», samt «ønskelige» (Marx et al., 2022). For klassifisering og diagnostiske kriterier, se Tabell 29 side 197.

Thymussvulster uttrykker cytokeratiner, alltid AE1 subtyper, oftest subtyper 5/6 og 7, varierende subtyper 14 og 19. Ekspresjonsmønsteret av subtyper korrelerer i noen grad med type thymom. Thymuskarsinomer er ofte positive for CD5 og CD117. Lymfocyttopulasjonene korrelerer i høy grad med thymomtype. Medullære thymocytter er T-celler som er CD3+, CD4+ eller CD8+, CD1a-, CD99- og TdT-, og B-celler som er CD20+. Kortikale thymocytter er T-celler som er CD3+, CD4+CD8+, CD1a+, CD99+ og TdT+.

Differensialdiagnoser avhenger av svulststype. Viktigste differensialdiagnose ved thymom type A, er thymom type B3, samt andre epiteliale, og mesenchymale svulster. En aktuell differensialdiagnose ved thymom type B1 er T-lymfoblastisk lymfom. Differensialdiagnose ved thymom type B3 er på den ene siden thymom type A, og på den andre thymuskarsinom. Som differensialdiagnose ved mistanke om thymuskarsinom må overveies metastase, først og fremst fra lungekarsinom.

Anbefalte immunhistokjemiske undersøkelser er et panel med pan-cytokeratin, CD3, CD4, CD8, TdT, CD20, CD5 og CD117. Ved differensialdiagnose mot T-lymfoblastisk lymfom, klonalitätsanalyse av T-cellereseptor genrearrangering. Ved differensialdiagnose mot metastase, immunhistokjemisk farging for cytokeratin subtyper og organspesifikke markører.

13.4.2 Molekylærpatologi

Genomiske data fra The Cancer Genome Atlas (TCGA) viser at GTF2I mutasjonen L424H er unik for thymomer (overall ca 38 %), med størst frekvens i thymom type A (nær 100 %) og AB (70 %) (Radovich et al., 2018). Andre gener som ofte er mutert i thymom, er HRAS, NRAS og TP53. Mutasjoner i HRAS forekommer overveiende i thymom type A og AB, mens mutasjoner i NRAS og TP53 er mere vanlig i thymom type B2 og B3, samt thymuskarsinom (Massoth et al., 2020). KMT2A-MAML2 fusjon er beskrevet i thymomer, men synes å være begrenset til type B2 og B3 (REF). YAP1-MAML2 fusjon er beskrevet i metaplastisk thymom. Forandringer i drivergener som er viktige ift behandlingsvalg er ikke detektert i thymom. Thymomer har lav tumor mutasjons byrde (Radovich et al., 2018), men har ofte utbredt og sterkt uttrykk av PD-L1 (Padda et al., 2015).

Genomisk er det få likheter mellom thymom og thymuskarsinom. Vanligste genforandring i thymuskarsinom er tap av kromosom 16q. Forandringer i drivergener som er viktige ift behandling er

heller ikke detektert i thymuskarsinom. I likhet med thymomene, er det ofte utbredt og sterkt uttrykk av PD-L1 (Padda et al., 2015).

Diagnose	Nødvendige kriterier	Ønskelige kriterier	Kommentarer
THYMOM			
Type A thymom (ca 11-12 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Monotone ovale eller spolformede celler • få polygonale epiteliale celler • vekstmønster: fasikulært, storformt, hemangiopericytomatøst • få/ ingen umodne TdT+ T-celler • lite nekroser • Lav mitoserate (<4 mitoser/2mm²) • Lav Ki67 proliferasjonsindeks • Atypisk type A thymom: Fokale nekroser, høyere mitoserate og høyere Ki67 	Sterkt uttrykk av epiteliale markører	<ul style="list-style-type: none"> • Komplett eller inkomplett fibrøs kapsel • Vanlig forekommende mutasjoner: GTF2I p.L424H, HRAS mutasjoner
Type AB thymom (ca 25 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Lobulært vekstmønster • Blandet cellebilde med spolformede celler, fokalt polygonale epiteliale celler og lymfocytter • ≥ 10 % av tumor med infiltrasjon av TdT+ celler 	TdT Ihk for vurdering av mengde TdT+ celler (utelukke type A, som er aktuell differensial diagnose)	<ul style="list-style-type: none"> • Blanding av type A og type B thymom (distinkt eller uskarpt avgresede komponenter) • Velavgrensede, ofte kapselkledde • Vanlig forekommende mutasjoner: GTF2I p.L424H (hos nær 100 %), HRAS mutasjoner
Type B1 thymom (ca 17 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Organoid/kortikomedullær arkitektur (kortikal dominerer) • Spredte epiteliale celler mellom lymfocyttrike områder 	<ul style="list-style-type: none"> • epiteliale celler: p63/p40+/CK+ flak av TdT+ umodne T-celler (kortikale områder) med spredte TdT-negative nodulære (medullære) områder 	<ul style="list-style-type: none"> • Epiteliale celler kan være vanskelig å identifisere i lymfocyttrike områder i HE snitt • CD20+ celler kan forekomme i områdene med TdT negative, medullære områder • GTF2I p.L424H (22–29 %)
Type B2 thymom (ca 26-28 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Lobulær arkitektur • Rikelige lymfocytter • Polygonale/ovale neoplastiske epiteliale celler – større mengde enn i normal cortex, ofte i clustre 	Keratin, p40, p63: Utheverden økte tettheten av epiteliale celler	<ul style="list-style-type: none"> • De epiteliale cellene er godt synlige i HE snitt • Ofte mutasjoner i NRAS og TP53 • GTF2I p.L424H (10-22 %) • KMT2A-AML2 fusjon kan forekomme
Type B3 thymom (ca 16-21 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Lobulær arkitektur • Flak av polygonale celler med lett/moderat atypi • Sparsomt med lymfocytter • Perivaskulær stromaoppklaring 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorcellene vanligvis positive for CK19, CK5/6, CK7, CK8 og CK10 • TdT Ihk uthever områder med umodne T-celler 	<ul style="list-style-type: none"> • Ofte mutasjoner i NRAS og TP53 • GTF2I p.L424H (10-21 %) • KMT2A-AML2 fusjon kan forekomme

Micronodulært thymom med lymfoid stroma (1-5 %)	<ul style="list-style-type: none"> Multiple små, diskret og/eller konfluerende knuter av spolfornede eller ovale epitelale celler adskilt av lymfocyttrikt stroma uten epiteliale celler 	CD20+/CD79a positive B-celler dominerer i lymfoid stroma	<ul style="list-style-type: none"> Tilnærmet fravær av keratinpositive celler i lymfoid stroma Også forekomst av lymfoide follikler med/uten germinalsentre
Metaplastisk thymom (< 40 rapporterte kasus i engelskspråklig litteratur)	<ul style="list-style-type: none"> Bifasisk Anastomoserende øyer av polygonale epiteliale celler med varierende grad av kjerneatypi Spolfornede celler i bakgrunnen 		<ul style="list-style-type: none"> YAP1-MAML2 rearrangering
Lipofibroadenom (sjelden, 6 rapporterte kasus)	<ul style="list-style-type: none"> Ligner fibroadenom i mamma Fibrøst vev dominerer Også ettvev og "tråder" av epiteliale celler 		
THYMUSKARSINOM (ca 20 % av epiteliale thymustumores)			
Plateepitelkarsinom (ca 70-80 % av thymuskarsinome)	<ul style="list-style-type: none"> Invasivt plateepitelkarsinom, ofte ledsaget av desmoplastisk og/eller sklerosert/hyalinisert stroma SCC of the thymus, often accompanied by desmoplastic to sclerohyaline stroma Metastase eller innvekst av plateepitelkarsinom fra annen lokalisasjon må utelukkes 	<ul style="list-style-type: none"> CD5+, KIT (CD117)+, FOXN1+, og/eller CD205+ 	<ul style="list-style-type: none"> Polyklonalt antistoff mot PAX8 positiv i ca 75 % Negative for PAX8-spesifikt monoklonalt antistoff KIT mutasjon: potensielt behandlingsmål
Basaloid karsinom (<5 % av thymuskarsinome)	<ul style="list-style-type: none"> Basaloide celler som vokser i reder eller langs cystiske hulrom Perifer palisadering 	P40+ og/eller KIT (CD117)+ Immunostainin g Negative for TTF1, nevroendokrine markører og NUT	<ul style="list-style-type: none"> Komedonekroser vanlig Mitosrate: 0-30 mitoser/2mm²
Lymfoepitelialt karsinom (1,3-6 % av thymuskarsinome)	<ul style="list-style-type: none"> Flak, reder og strenger av syncytiale celler med kjerner med vesikuløst kromatin og prominente nukleoler Rik tilblending med lymfocytter (T og B) og plasmaceller (polyklonale) 	EBER-ish ikke nødvendig for diagnose, men positiv EBER-ish støtter diagnosen	Tumorcellene er positive for pan-CK, p63 og p40. Varierende positivitet for CD5 og CD117.
NUT karsinom (andel NUT karsinom i mediastinum/thymus vanskelig å anslå siden disse også kan oppstå i lunge og vokse inn i mediastinum)	<ul style="list-style-type: none"> Forutsetter <ul style="list-style-type: none"> immunhistokjemisk uttrykk for NUT protein, eller påvist rearrangering av NUTM1 gen 		

Klarcellet karsinom (sjeldne; ca 25 rapporterte kasus)	<ul style="list-style-type: none"> Øyer og trabekler av karsinomcelle med klart cytoplasma Rikelig hyalisert troma kan forekomme 	<ul style="list-style-type: none"> Cytokeratiner+, p40+, p63+ <i>EWSR1</i> translokasjon i hyaliniserende variant 	<ul style="list-style-type: none"> Fokal plateepiteldifferensiering kan forekomme <i>EWSR1-ATF1</i> fusjon kan også forekomme i hyaliniserende klarcellet spyttkjertelkarsinom
Lavgradig papillært karsinom (ca 3 % av thymuskarsinomene)	<ul style="list-style-type: none"> Lavgradig adenoakrsinom med tubulopapillær vekst 	Ihk nødvendig for å utelukke metastase fra andre papillære svulster (lunge, pleura, gland. thyroidea mm)	
Mucoepidermoid karsinom (ca 2,5 % av thymuskarsinomene)	<ul style="list-style-type: none"> Blanding av slimproduserende celler, intermeidære og skvamoid celler Reder og cystiske strukturer Høygradig type: intracellulært slim fokalt 	Påvisning av <i>MAML2</i> rearrangering støtter diagnosen, men fravær av <i>MAML2</i> rearrangering utelukker ikke MEC	<ul style="list-style-type: none"> Samtidig forekomst med thymom er beskrevet Positive for pan-CK Negative for CD5, KIT (CD117), TTF1, og nevroendokrine markører
Thymuskarsinom med adenoid cystisk karsinom (ACC) lignende trekk (sjelden, < 10 rapporterte kasus)	<ul style="list-style-type: none"> Ligner adenoid cystisk karsinom i spyttkjertler, Ofte fravær av ekte kjertler i områder med kribriform vekst Metastase fra ACC i andre lokaliseringssteder (spyttkjertler, lunge, mamma) må utelukkes 	Ihk: <ul style="list-style-type: none"> Positive for pan-CK, p40, p63 og CK5/6 Negative for KIT (CD117) og myoepiteliale markører 	Vanligst lokalisasjon: Fremre mediastinum
Enterisk type adenokarsinom (<5 % av thymuskarsinomene)	<ul style="list-style-type: none"> Adenokarsinom som ligner kolorektale adenokarsinom 	Ihk: Uttrykk for minst en av flg markører: CK20, CDX2, MUC2.	Metastase fra kolorektalt adenokarsinom eller adenokarsinom i lunge (intestinal/enterisk type) må utelukkes
Adenokarsinom NOS (<5 % av adenokarsinomene)	<ul style="list-style-type: none"> Eksklusjonsdiagnose; må utelukke metastaser, lavgradig papillært karsinom og enterisk type adenokarsinom 	Ihk nødvendig for å ekskludere metastaser/andre adenokarsinom i thymus	Ihk: <ul style="list-style-type: none"> Positive for pan-CK Uttrykk av CD5, CK7, CEA og CA19-9 kan forekomme
Adenoskvamøst karsinom (insidens ukjent)	<ul style="list-style-type: none"> Komponent av plateepitelkarsinom og adenokarsinom (>10 % av hver komponent) Må utelukke mucoepidermoid karsinom 	Ihk: Uttrykk av p63/p40 og/eller CK5/6 i plateepitelkomponent	<ul style="list-style-type: none"> Lokalisasjon: Ofte fremre mediastinum Metastase fra andre lokaliseringssteder (i første rekke lunge) må utelukkes

Sarkomatoid karsinom (ca 2,5-10 % av thymuskarsioneme) Carcinosarkom	<ul style="list-style-type: none"> Thymisk epitelial tumor somdelvis eller helt består av atypiske spolformede celler Fokale epiteliale trekk Carcinosarkom: heterologe sarkomatøse elementer 	Ihk I noen tilfeller nødvendig (epiteliale markører, CD117)	<ul style="list-style-type: none"> Lokalisasjon: Ofremre mediastinum KIT (CD117) positiv i epitelioide områder Kan forekomme samtisi med type A thymom, metaplastisk thymom, andre thymiske karsinom eller multilokulære thymuscyster
Udifferensiert karsinom (2,5 % av thymuskarsinomene)	<ul style="list-style-type: none"> Viser kun epitelial differensiering (histologisk/immunhistokjemisk), men kan ikke klassifiseres nærmere Ihk og molekylære analyser nødvendig for å utelukke andre typer karsinom/metastaser 		Ihk/molekylære analyser må også inkludere uttrykk av NUT eller BRG1 (SMARCA4) eller forandringer i NUT1 (rearrangering) eller SMARCA4 (tap)
Thymus karsinom NOS	<ul style="list-style-type: none"> Heterogen gruppe karsinom som ikke kan kategoriseres som andre thymuskarsinom Andre typer thymuskarsinom må ekskluderes Subtyper inkluderer hepatoid karsinom, rhabdoid karsinom, udifferensiert storcellet karsinom med Castleman-lignende reaksjon og sebaceøst karsinom 		
NEUROENDOKRINE NEOPLASMER			
Typisk karsinoid	<ul style="list-style-type: none"> Nevroendokrin histologi Fravær av nekroser <2 mitoser/2mm² 	Ihk: <ul style="list-style-type: none"> Sterkt uttrykk av nevroendokrine markører TTF1 vanligvis negativ 	
Atypisk karsinoid	<ul style="list-style-type: none"> Histologi som typisk karsinoid, men med komedonekrose og/eller 2-10 mitoser/2mm² 		
Nevroendokrine karsinom			
Småcellet karsinom	<ul style="list-style-type: none"> Radiologisk evidens for utgangspunkt i thymus Spredning fra småcellet karsinom i lunge eller andre ekstrapulmonale lokaliasjoner må utelukkes Histologi: Som småcellet karsinom i lunge Kombinert småcellet karsinom/thymom eller andre typer thymuskarsinom kan forekomme 		

Storcellet neuroendokrint karsinom	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroendokrin morfologi • >10 mitoser/2mm² • Geografiske nekroer • Positiv for immunhistokjemiske neuroendokrine markører (minst en) i ≥ 10 % av tumorcellene 	Påvisning av inaktiverende TP53 mutasjon og/eller tap av RB1 kan være til diagnostisk hjelp i noen kasus	
--	--	--	--

Tabell 29 WHO 2021-klassifikasjonen av epiteliale thymussvulster og diagnostiske kriterier

13.4.2.1 Besvarelse av biopsier og operasjonsresektat med epiteliale thymussvulster

Ved thymektomi bør kirurg merke preparatet slik at orientering bevares og medfølgende strukturer som innominate vener (høyre og venstre brachiocephalicus), lungevev, perikard og nervus phrenicus er tydelig identifiserbare. Ved umerket preparat tusjer patolog reseksjonsflatene, ev. med flere farger dersom orientering fremgår av makropreparatet.

I patologiremissen bør følgende fremgå: Pasient- og rekvirentidentifikasjon, relevante opplysninger om sykehistorie, i tillegg til radiologisk beskrivelse.

Besvarelse av små biopsier skal inneholde følgende: Type prosedyre/materiale, tumortype og subtype iht siste WHO klassifikasjon. Besvarelse av operasjonsresektat skal inneholde følgende informasjon:

- Type prosedyre (thymektomi, partiel thymektomi, annet)
- Tumors største diameter
- Histologisk type med subtype (se tabell....)
- Hvis thymom: Infiltrasjon/vekst gjennom kapsel skal angis (opvist/ikke påvist)
- Relasjon til eventuelle andre stukturer (mediastinalt fettvev, lungevev, mediastinale pleura, perikard, diafragma, andre stukturer),
- Tumors relasjon til reseksjonsrender (ufri/fri med korteste avstand)
- Karinfiltrasjon
- Lymfeknutestatus: totalt antall og antall med metastaser
- pTN (event pM)
- Eventuelle andre funn som fibrose, follikulær/epitelail hyperplasi, cystiske forandringer i tumor og andre forandringer

ANBEFALING

UTREDNING AV THYMOM

CT med intravenøs kontrast er førstevalg ved utredning av oppfyllinger i nivå med thymus.

MR toraks og PET-CT kan vurderes for å avklare spesifikke problemstillinger.

TNM8-klassifikasjonssystemet anbefales også for thymomer.

Dersom man etter radiologisk diagnostikk og tverrfaglig diskusjon konkluderer med operabilitet, er invasiv preoperativ histopatologisk diagnostikk ikke nødvendig.

Histologisk undersøkelse av preoperativ nålebiopsi, evt cytologi, supplert med immunhistokjemi er vanligvis tilstrekkelig for diagnose, inkludert subtype.

13.5 Kirurgisk behandling

Som hovedregel skal alle thymomer fjernes kirurgisk. Det primære behandlingsmål er radikal kirurgisk reseksjon og hovedprinsippet er at hele thymus og omgivende fettvev skal fjernes selv om svulsten kun omfatter en mindre del av organet. Dette gjelder uavhengig om thymomet er ledsaget av myastenia gravis eller annet paraneoplastisk syndrom.

Median sternotomi er den mest benyttede kirurgiske tilgangen for thymektomi. Ved mindre svulster kan inngrepet utføres torakoskopisk.

Den nye TNM-8 klassifikasjonen bidrar til en klarere inndeling av hvilke thymussvulster som er tilgjengelig for reseksjon (Carter, Benveniste, Madan, Godoy, Groot, et al., 2017). T1–3 ansees resektabelt, mens T4 inkluderer ikke-resektable strukturer. Klassifikasjonen har også en anbefaling om lokoregional lymfadenektomi ved alle typer thymussvulster.

13.5.1 Behandlingsstrategi

Oftest er primær kirurgi å foretrekke, men ved stadium III og IV kan man vurdere preoperativ kjemoterapi, og ev. stråleterapi, dersom det er usikkert om tumor kan fjernes radikalt.

Postoperativ kjemoterapi er sjelden indikert ved thymomer, men kan vurderes ved thymuskarsinom stadium III og IV. Postoperativ stråleterapi kan være indisert, men man må da vurdere nytte vs risiko (se under).

TNM stadium	Anbefalt behandlingsstrategi
I	Kun kirurgi. Strålebehandling kan vurderes ved kontraindikasjoner for kirurgi
II	Kirurgi. Postoperativ strålebehandling kan vurderes for pasienter med R1- eller R2-reseksjon. Strålebehandling kan vurderes ved kontraindikasjoner for kirurgi. Vurder postoperativ strålebehandling ved tymuskarsinom.
III	Kirurgi. Preoperativ kjemoterapi, eventuelt stråleterapi, dersom det er usikkert om tumor kan fjernes radikalt. R0/R1: Vurder postoperativ strålebehandling. Drøft fordeler/ulemper med pasienten. R2: Vurder postoperativ radiokjemoterapi. Radiokjemoterapi vurderes ved uresektable svulster. Vurder postoperativ strålebehandling og kjemoterapi ved tymuskarsinom.
IVa	Kirurgi, hvis mulig etter preoperativ kjemoterapi. R0/R1: Vurder postoperativ strålebehandling. Drøft fordeler/ulemper med pasienten

	R2: Vurder postoperativ radiokjemoterapi Vurder postoperativ strålebehandling ved tymuskarsinom og kjemoterapi dersom det ikke er gitt preoperativt
IVb	Kjemoterapi.

Tabell 30 Behandlingsstrategier ved thymom

Dersom det ikke er mulig med radikal reseksjon av et thymom (WHO grad B1 eller lavere) er det rapportert at inkomplett reseksjon (debulking) kan bedre overlevelse (Falkson et al., 2009).

Ved residiv anbefaler Fujii at det skal opereres dersom residivet ser ut til å kunne fjernes kirurgisk (Fujii, 2011).

ANBEFALING

KIRURGI AV THYMOM

Som hovedregel skal alle thymomer fjernes kirurgisk.

Oftest er primær kirurgi å foretrekke, men ved stadium III og IV kan man vurdere preoperativ kjemoterapi, og ev. stråleterapi, dersom det er usikkert om tumor kan fjernes radikalt.

13.6 Onkologisk behandling

For radikalt opererte stadium III-IV kan postoperativ stråleterapi vurderes, men evidensgrunnlaget for dette er tynt (Komaki & Gomez, 2014). Sannsynlighet for økt lokal kontroll kan være til stede, men hjertetoksisitet må tas med i vurderingen, spesielt om hjertetoksisk kjemoterapi som antracykliner benyttes. Det er ikke endelig vist at postoperativ stråleterapi øker totaloverlevelsen, men ikke-randomiserte studier har likevel antydnet at dette kan gi overlevelsesgevinst etter radikal operasjon for tymuskarsinom (Ruffini et al., 2014). Thymomer, selv i stadium IV, har ofte et indolent forløp, og 5-års totaloverlevelse er rundt 65 % (men kun halvparten av denne mortaliteten kan tilskrives thymomet) (Huang, Detterbeck, Wang, & Loehrer, 2011). På basis av dette synes det rimelig å anbefale utelatelse av stråleterapi i slike situasjoner, men diskutere problemstillingen åpent med pasienten. Dersom bestråling gjennomføres, skal den preoperative tumorutbredelsen inkluderes i det kliniske målvolumet (CTV), men ikke normalt utseende («elektive») lymfeknuter. Aktuell stråledose er 2 Gy x 25, og oppstart innen 3 måneder. Total hjertedose bør være < 30 Gy. Postoperativ stråleterapi vil ikke være aktuelt ved R0 stadium I-II.

Ved ikke-radikalitet (R1-R2) etter kirurgi er det større grunnlag for postoperativ bestråling, men det er heller ikke her klarlagt om dette øker overlevelsen (Huang et al., 2011). Spesielt aktuelt kan det være ved R2 og tymuskarsinom, og her kan man vurdere konkomitant kjemoradiasjon (2 Gy x 30 med cisplatinholdig kjemoterapi, eksempelvis samme PV-regime som benyttes ved stadium III NSCLC). Slik adjuvant behandling bør igangsettes innen 3 måneder etter operasjonen.

Ved store, primært inoperable svulster kan neoadjuvant behandling med kjemoradiasjon vurderes (Huang et al., 2011). Det blir da anbefalt cisplatin-holdig kjemoterapi, så PV-kurer kombinert med 2 Gy x 25 kan være et alternativ også her (Korst et al., 2014). Dersom fortsatt inoperabel etter denne stråledose, kan man vurdere å gå opp til totalt 60-66 Gy, under forutsetning av tilfredsstillende hjertedose. Debulking kan være et alternativ i selekterte tilfeller av thymom etter kjemoterapi, hvor en for eksempel ønsker å gjøre evt øvrige restlesjoner tilgjengelig for definitiv strålebehandling, men er ikke ansett aktuelt ved thymuskarsinomer (Hamaji et al., 2015).

For pasienter med thymuskarsinom er indikasjonen for postoperativ strålebehandling sterkere enn for thymom, og bør vurderes spesielt etter kirurgi ved R0 reseksjon ved stadium III og IVa. For stadium II kan postoperativ strålebehandling vurderes ved R1 eller R2 reseksjon. Adjuvant kjemoterapi kan vurderes etter kirurgi ved stadium III og neoadjuvant kjemoterapi er anbefalt ved stadium IVa (Falkson et al., 2022).

ANBEFALING

ADJUVANT BEHANDLING AV THYMOM

Postoperativ strålebehandling bør vurderes ved thymuskarsinomer, og ved ikke-radikalt opererte thymomer.

Ved R0-R1 gis 2 Gy x 25, mens ved R2 gis 2 Gy x 30 med konkomitant kjemoterapi.

Neoadjuvant kjemoradioterapi kan vurderes ved primært inoperable svulster.

Postoperativ kjemoterapi kan vurderes ved thymuskarsinomer i stadium III.

13.6.1 Ikke-kurativ behandling

Ved avansert sykdom eller metastaser kan cisplatin-holdig kjemoterapi forsøkes, og de fleste vil også inkludere et antracyklin (Wei et al., 2013). En rekke regimer er forsøkt, men siden det ikke foreligger randomiserte studier kan man ikke anbefale ett regime over et annet. I Norge har man bl.a. benyttet EDP-kurer (etoposid, doksorubicin og cisplatin), men det såkalte ADOC-regimet (doksorubicin, cisplatin, vinkristin og syklofosfamid) er også en kombinasjon som er brukt internasjonalt, alternativt uten vinkristin. Siden antracykliner er hjertetoksisk, bør man vurdere å utelate dette om strålebehandling som involverer hjertet er gitt. Standard PV-kurer kan da være et alternativ. CT-basert evaluering bør gjøres etter 3 kurer, og antall kurer bestemmes av respons, toksistet, og ev. kumulativ cardiotoksisk dose for antracykliner.

Immunterapi med PD-1/PD-L1-hemmere ser ut til å gi betydelig bivirkningsrisiko, spesielt ved thymom type A, B og AB, og pasienter bør være godt informert om dette før eventuell oppstart. Ved progredierende thymuskarsinom der andre behandlingsmuligheter er uttømt, bør dette kunne forsøkes (J. Cho et al., 2018; Jakopovic et al., 2020; Zhao & Rajan, 2019).

Ved residiv kan monoterapi med pemetreksed (500 mg/m² hver 3. uke) eller paklitaksel (175 mg/m² hver 3. uke) forsøkes (Berardi et al., 2014). Det er også rapportert at thymus-svulster som viser opptak ved Octreotid-scan har hatt effekt av subkutant Octreotid sammen med prednisolon. Responser var sett hos 12 av 38 pasienter (32 %), men alvorlige bivirkninger var hyppige (grad 4/5 hos 21 %) (Loehrer et al.,

2004). Det er også lovende studier med antistoff-basert terapi, blant annet mot insulin-lignende vekstfaktor (Rajan et al., 2014).

Palliativ strålebehandling, inkludert stereotaksi, er aktuelt ved metastaser. Siden sykdommen kan ha et indolent forløp kan høyere stråledoser enn de man benytter ved lungekreft være fornuftig.

Molekylærpatologiske analyser er foreløpig ikke etablert del av diagnostikken. Det er likevel kasuistiske meddelelser og små ikke-randomiserte studier om genetiske aberrasjoner og tilhørende terapieffekter, slik at det kan vurderes å rekvirere slike analyser (f.eks. EGFR- og BRAF-mutasjonsbestemmelse) om annen terapi ikke er aktuell (Berardi et al., 2014).

13.6.1.1 EDP-kur

Behandlingsdag	Stoff	Dose
Dag 1	Doksorubicin	40 mg/m ² iv
Dag 2	Etoposid	100 mg/m ² iv
Dag 3	Etoposid	100 mg/m ² iv
	Cisplatin	40 mg/m ² iv
Dag 4	Etoposid	100 mg/m ² iv
	Cisplatin	40 mg/m ² iv
Ny kur dag 29		

Tabell 31 EDP-kur

13.6.1.2 ADOC-kur

Behandlingsdag	Stoff	Dose
Dag 1	Doksorubicin	40 mg/m ² iv
	Cisplatin	50 mg/m ² iv
Dag 2	Ingen behandling	
Dag 3	Vinkristin	0,6 mg/m ² iv
Dag 4	Syklofosamid	700 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 29. Obs! Ingen kjemo dag 2		

Tabell 32 ADOC-kur

13.7 Oppfølging

Etter radikaloperasjon med frie reseksjonsrender (R0) av stadium I/II-svulster er prognosen svært god, med 10-årsoverlevelse fra 70-90 % for thymomer, lavere for thymuskarsinomer (Masaoka, 2010). Men residiver kan komme etter lang tid, spesielt gjelder dette thymomer. Pasienter med inoperabel sykdom som har gjennomgått onkologisk behandling bør også følges regelmessig, og kan f.eks. vurderes for stereotaktisk stråleterapi mot metastaser. Gitt sykdommens sjeldenhet vil det trolig være fornuftig med en viss sentralisering også av kontrollvirksomheten.

ANBEFALING

OPPFØLGNING ETTER BEHANDLING FOR THYOMOM

De første 2 år anbefales halvårlig CT-undersøkelse med kontrast, deretter årlig i minimum totalt fem år for thymuskarsinomer og i minimum 10 år for thymomer.

14 Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner

Dette kapittel omtaler fire vanlige onkologiske hastesituasjoner som særlig rammer pasienter med lungekreft.

- Kompresjon av vena cava superior (VCSS), Stokes krage
- Kompresjon av sentrale luftveier
- Malign medullakompresjon
- Hyperkalsemi

Alle disse kliniske situasjoner krever rask medisinsk behandling, og det vil ikke alltid være mulig å stille en sikker diagnose før behandlingsstart (Walji, Chan, & Peake, 2008).

Intervensjoner i ulike øyeblikkelig hjelp situasjoner forutsetter følgende overveielser:

Ved kjent lungekreftdiagnose fra tidligere:

Dersom residiv/progresjon skjer mindre enn 2 år etter tidligere behandling av lungekreft, vil man kunne basere akuttbehandlingen på tidligere kjent histologi.

Ved ikke kjent lungekreftdiagnose:

Mistanken om underliggende lungekreft er større dersom pasienten har røykeanamnese og andre røykerelaterte sykdommer som KOLS og emfysem, samt høy alder.

Følgende kliniske karakteristika kan være veiledende i vurderingen av type lungekreft:

- SCLC: Sentral tumor, betydelig N2/N3, høy NSE eller proGRP
- NSCLC: Sentral eller perifer tumor, mindre grad av N2/N3, oftest normal NSE og proGRP

14.1 Vena cava superior syndrom (VCSS) - Stokes krage

Malign sykdom er årsak til mer enn 90 % av alle VCSS. Den venøse drenasjen av hode, hals, øvre toraks og armer foregår via vena cava. Selv om årens diameter er stor er veggene tynne og komprimeres lett. Det betyr at svulster som oppstår i mediastinum og øvre mediale del av høyre lunge lett kan komprimere vena cava. En gradvis/langsom avklemming medfører utvikling av kollateraler slik at det venøse blodet finner alternative veier. En raskere tumorvekst, derimot, gir ikke like stor kollateraldannelse. Pasienten får sine symptomer når den venøse blodsirkulasjonen, tross kollateraler, ikke er adekvat. Syndromet er hyppigere ved SCLC enn NSCLC. VCSS finnes på diagnostetidspunktet hos 10 % av SCLC pasientene, mot

1,7 % hos NSCLC-pasientene. Av alle med VCSS har 70-75 % lungekreft (L. D. Wilson, Detterbeck, & Yahalom, 2007).

14.1.1 Symptomer

Det er vanlig med ødem i ansikt, på hals og ut over armene. De aller fleste pasienter har dyspné, takypné og hoste. Mange pasienter har økt kartegning på brystet (kollateraler). Noen får Horner's syndrom med ensidig miose, ptose, enophthalmus og nedsatt svettesekresjon i ansiktet. Hodepine og synsforstyrrelse kan være tilstede. Brystsmerter og svelgbesvær er også nokså vanlig. Pasienten kan også ha kompresjon av sentrale luftveier med dyspné/stridor som ledsagende symptom.

14.1.2 Diagnostikk

Det er viktig med rask klinisk undersøkelse og uredning med rtg toraks og CT toraks. Hvis mulig bør histologi/cytologi sikres (bronkoskopi, lymfeknutebiopsi eller lignende) før behandlingsstart.

14.1.3 Behandling

Pasienter med vena cava superior syndrom har behov for rask behandling for å unngå sirkulasjonsvikt til vitale organer. Pasienten skal opp i sittende stilling og administreres O₂ etter behov. Det startes med høydose deksametason (4 mg x 4, eller 8 mg x 2) eller metylprednisolon (Medrol 16 mg x 4).

Ved bekreftet eller mistenkt SCLC gis primær kjemoterapi dersom pasienten er kjemonaiv. Ved kjemoresistent SCLC, ukjent histologi eller bekreftet NSCLC-histologi skal pasienten tilbys øyeblikkelig hjelp stenting av vena cava og/eller strålebehandling (Rowell & Gleeson, 2001). Stenting gjøres forut for strålebehandling ved betydelig klinikk for å oppnå en raskt forbedret blodsirkulasjon i området, deretter gis det strålebehandling. Ved lite symptomer tross betydelige rtg funn kan strålebehandling gjøres direkte uten forutgående stenting.

Strålefraksjonering ved vena cava superior kompresjon er 3 Gy x 10 eller 2,8 Gy x 15. De to første fraksjonene gis på to påfølgende dager.

Ved avansert sykdom med negative prognostiske faktorer og/eller sykdom utenom toraks kan hypofraksjonert behandling 8,5 Gy x 2 velges (S. Sundstrom et al., 2004).

ANBEFALING

VENA CAVA SUPERIOR-SYNDROM

Initialt skal pasienten opp i sittende stilling og administreres O₂ etter behov.

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart. Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

Ved bekreftet eller mistenkt SCLC gis primær kjemoterapi dersom pasienten er kjemo-naiv.

Ved kjemoresistent SCLC, ukjent histologi eller bekreftet NSCLC-histologi og betydelige klinisk plager skal pasienten vurderes for øyeblikkelig hjelp stenting av vena cava etterfulgt av strålebehandling.

Ved lite symptomer tross betydelige rtg-funn kan strålebehandling gjøres direkte uten

14.2 **Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier**

Tumorforandringer i mediastinum kan også komprimere sentrale luftveier (trakea, bronkier). Vel så ofte vil tumorvekst inne i luftveiene føre til en okklusjon og dermed plagsomme symptomer for pasienten.

14.2.1 **Symptomer**

Ved kompresjon og obstruksjon av sentrale luftveier vil tumor gi dyspné, stridor, takypné og ofte hoste. Disse symptomene kan ha utviklet seg gradvis og blir ikke sjelden mistolket som en forverring av obstruktiv lungesykdom.

14.2.2 **Diagnostikk**

Klinisk undersøkelse og utredning med rtg og CT toraks. Spirometri med karakteristisk flow-volum kurve kan gi mistanke om sentral obstruksjon. Hvis mulig bør histologi/cytologi sikres (bronkoskopi, lymfeknutebiopsi el). Dersom lymfom er en mulig differensialdiagnose (lav alder, høy LD, normal NSE), er det avgjørende å få en histologisk avklaring. Som følge av alvorlig, truende dyspné er det viktig med rask behandlingsstart.

14.2.3 **Behandling**

Det startes med høydose deksametason (4 mg x 4, eller 8 mg x 2) eller metylprednisolon (Medrol 16 mg x 4). Pasienter som har kjent NSCLC eller uavklart histologi bør først vurderes for intervensjonsbronkoskopi med laserbehandling og/eller stenting. Dette gjøres pr i dag på Haukeland universitetssjukehus, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og St. Olavs hospital. Deretter gis strålebehandling med oppstart etter få dager. Fraksjonering etter generell sykdomstilstand og målvolumstørrelse, 3 Gy x 10 eller 8,5 Gy x 2 (S. Sundstrom et al., 2004). Pasienter som har kjent SCLC behandles primært med kjemoterapi. Det kan gis strålebehandling om kjemoterapi ikke er egnet, for eksempel ved nyresvikt eller ved tidligere progresjon på aktuell kjemoterapi.

For pasienter som får residiv i et område som tidligere er eksternt strålebehandlet vurderes intervensjonsbronkoskopi med stenting og/eller laserbehandling. Endobronkial stråleterapi har ikke vist noen effekt utover hhv. eksternt stråleterapi og laserbehandling (Reveiz, Rueda, & Cardona, 2012).

ANBEFALING

KOMPRESJON AV SENTRALE LUFTVEIER

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart. Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

Ved kjent NSCLC eller uavklart histologi bør det vurderes intervensjonsbronkoskopi med laserbehandling og/eller stenting, deretter strålebehandling.

Ved kjent SCLC gis primært kjemoterapi. Det kan gis strålebehandling om kjemoterapi er kontraindisert.

Ved residiv i tidligere bestrålt område vurderes intervensjonsbronkoskopi med stenting og/eller laserbehandling.

14.3 Malign medullakompresjon

Malign medullakompresjon er en tilstand med kompresjon av medulla spinalis og/eller cauda equina som følge av tumorvekst inn i spinalkanalen og/eller intramedullære metastaser (Ropper & Ropper, 2017). Symptomene kan utvikle seg langsomt i løpet av uker eller akutt i løpet av få dager. Vel 60 % av tilfellene skyldes lunge-, prostata- eller brystkreft. Livskvalitet og prognose endres dramatisk (R. George, Jeba, Ramkumar, Chacko, & Tharyan, 2015).

14.3.1 Symptomer

Redusert kraft og/eller sensibilitet i ekstremiteter, smerter i ryggraden, inkontinens, urinretensjon, svekket koordinasjon.

14.3.2 Diagnostikk

Grundig anamnese inkl. varighet av symptomer er essensielt. Hvor raskt tilstanden har utviklet seg vil påvirke undersøkelser som skal gjøres (MR, evt CT) og behandlingsstrategi. Rask diagnostikk og behandlingstart kan være avgjørende for hvilke funksjoner som kan bevares/bedres siden paralyse som har vedvart over 24 timer sjelden er reverserbar.

14.3.3 Behandling

Det startes med høydose deksametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (Medrol 16 mg x 4) (Kumar et al., 2017; S. Sørensen, Helweg-Larsen, Mouridsen, & Hansen, 1994). Henvising som øyeblikkelig hjelp til sykehus med multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) for vurdering av de ulike behandlingalternativ. Dersom steroidbehandling gir bedring av symptomene (mindre parese), eller hvis pasienten ikke oppfattes som operabel, velges strålebehandling som primærbehandling med oppstart innen 24 timer (R. George et al., 2015; Patchell et al., 2005).

Valg av fraksjonering avhenger av pasientens allmenntilstand og forventet levetid. For pasienter med forventet levetid på mindre enn seks måneder, anbefales endosert strålebehandling, hvor 8 Gy x 1 er best dokumentert. Slik hypofraksjonert strålebehandling har i randomiserte studier vist å gi samme gevinst når det gjelder fysisk funksjon og smertelindring som mer fraksjonert behandling, men behov for rebestråling forekommer oftere ved singel-fraksjonert behandling.

Randomiserte studier har vist samme funksjonsresultat og overlevelse med 4 Gy x 5 som med 3 Gy x 10 hos pasienter med forventet levetid under 1 år. Ved forventet levetid mellom ½ og 1 år anbefales derfor 4 Gy x 5, mens 3 Gy x 10 forbeholdes pasienter med forventet levetid over 1 år. Strålebehandling tilstrebes startet med minimum to påfølgende dager, noe som iblant vil medføre behandling i helg. Ved progresjon av nevrologiske symptomer under pågående strålebehandling, bør man vurdere om nevrokirurg/ortoped skal konsulteres på nytt med hensyn på dekompresjon eller om iverksatt behandling skal avbrytes.

Det vises til Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen, og Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer.

ANBEFALING

MALIGN MEDULLAKOMPRESJON

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart. Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

Henvising øhj. til multidisplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped).

Ved steroideffekt eller om pasienten er medisinsk inoperabel, velges strålebehandling som primærbehandling.

Fraksjonering bør velges utfra forventet levetid:

<6 mndr: 8 Gy x 1

6-12 mndr: 4 Gy x 5

>12 mndr: 3 Gy x 10

Ved forverring under pågående strålebehandling, bør man vurdere om nevrokirurg/ortoped skal konsulteres på nytt med tanke på kirurgisk dekompresjon eller om iverksatt behandling skal avbrytes.

14.4 Hyperkalsemi

Hyperkalsemi opptrer hos 1,5 % av alle pasienter med maligne sykdommer, også uten kjente skjelettmetastaser (paraneoplasi). Tilstanden er vanskelig å diagnostisere idet den kan arte seg som generell sykdomsprogresjon. Ubehandlet kan hyperkalsemi være livstruende.

14.4.1 Typiske symptomer

Konfusjon, somnolens, kvalme og brekninger, muskelsmerter, poliuri, tørste, obstipasjon, dehydrering, medtatthet.

14.4.2 Diagnostikk

S-kalsium, albuminkorrigert kalsium, (ev ionisert kalsium), ALP, Na, K, kreatinin.

14.4.3 Differensialdiagnose

Dersom pasientens CNS symptomer ikke bedrer seg under behandlingen, bør MR caput gjøres for å utelukke hjernemetastaser.

14.4.4 Behandling

Rehydrering med 2000 ml NaCl/24t. Etter rehydrering administreres et av bisfosfonatene zoledronsyre (Zometa®) 4 mg, eventuelt pamidronat 90 mg. Biokjemisk respons sees etter 2-4 dager, med laveste verdi 7-10 dager etter bisfosfanat-behandling. 90 % av de som behandles blir normokalsemiske, og effekten opprettholdes i opp til 3 uker. Ved manglende respons kan en ny dose bisfosfanat gis etter 7-10 dager etter forrige dose (Saunders, Ross, Broadley, Edmonds, & Patel, 2004).

ANBEFALING

HYPERKALSEMI

Rehydrering med 2000 ml NaCl/døgn.

Bisfosfonat i form av zoledronat 4 mg eller pamidronat 90 mg.

Ved manglende respons kan en ny dose bisfosfonat gis etter 7-10 dager.

14.5 Tromboembolisk sykdom hos kreftpasienter

Dyp venetrombose og lungeembolisme forekommer jevnlig hos lungekreftpasienter, og anbefales behandlet med direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) som apiksaban, edoksaban eller rivaroksaban (Desai et al., 2020; Li, Garcia, Lyman, & Carrier, 2019). Apiksaban (10 mg x2 første 7 dager, deretter 5 mg x2) oppfattes å ha best dokumentasjon hos lungekreftpasienter basert på den nylig publiserte Caravaggio-studien med 1155 inkluderte kreftpasienter (200 med lungekreft) som hadde en nylig tromboembolisk hendelse. Studien randomiserte mellom apiksaban eller lavmolekylærvækt heparin (LMVH) (Agnelli et al., 2020). Studien konkluderte med lik frekvens av re-trombosering (5,6 % med apiksaban og 7,9 % med dalteparin), og lik frekvens av alvorlig blødning (3,8 % mot 4,0 %). Det er verdt å legge merke til at pasienter med hjernemetastaser ikke var inkludert i studien, og i slike tilfeller kan LMVH vurderes brukt. Antikoagulasjonsbehandling bør være livsvarig ved ikke-kurabel sykdom (Schindewolf & Weitz, 2020). Se også retningslinjer fra Norsk selskap for trombose og hemostase (<https://app.magicapp.org/#/guideline/jOpV9L>).

14.6 Infeksjonsbehandling og vaksinerings

Penicillin (2 mill x 4) er førstevalg ved pneumoni også hos lungekreftpasienter. Andrevalg bør være ciprofloksacin (400 mg x 2 i.v. eller 500 mg x 2 p.o). Absorpsjonen er 100 %, så hvis pasienten er i stand til å ta tabletter, kan tablettbehandling startes umiddelbart (langt lavere kostnad). Unntak vil være pasienter med tumorforandringer som klemmer av bronkier med risiko for postobstruksjonspneumoni og abscess-utvikling, piperacillin/tazobaktam (4 gram/0,5 g x 3) bør benyttes ved terapivikt på penicillin hos disse. Ved infeksjon ved neutropeni skal antibiotikabehandling iverksettes raskt. Adekvat prøvetaking og første dose antibiotika (penicillin/aminoglykosid – obs! aminoglykosid skal unngås dersom cisplatin er gitt) bør være gjennomført innen én time etter ordinerings. Se for øvrig spesiallitteratur.

Pasienter med lungekreft bør anbefales årlig influensavaksine, også under pågående kjemo- eller immunterapi. Se også avsnitt 8.6.3 Vaksinerings, kortisonbruk og komorbiditet relatert til immunterapi side 148.

Pneumokokkvaksine (23-valent, polysakkarid-basert) bør tilbys ved diagnose eller senere, og repeteres hvert 10. år (www.fhi.no). Levende vaksiner bør unngås under pågående kjemo- eller immunterapi pga risiko for vaksine-indusert infeksjon (Rubin et al., 2014).

14.7 Ekstravasering av cellegift

Både taksaner (docetaxel) og vinka-alkaloider (vinorelbin, vinkristin) ansees å være vevstoksiske. Mens det ved ekstravasering av taksaner anbefales nedkjøling, skal det ved vinka-ekstravasering benyttes varmepakninger for å begrense vevsskaden. Ved ACO-kurer skal man være spesielt oppmerksom på dette; dersom doksorubicin er gått ekstravasalt skal det nedkjøles, mens det ved vinkristin benyttes oppvarming. De andre kjemoterapeutika som brukes ved lungekreft (platiner, pemetreksed, gemcitabin, cyklofosamid og etoposid) er i mindre grad vevstoksiske.

Denne versjonen er godkjent av Helsedir., men ennå ikke publisert der

15 Palliasjon

15.1 Definisjon

Palliasjon er et medisinsk spesialområde hvor hovedfokuset er god livskvalitet for pasienter og deres familier (<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>). Kunnskap om grunnsykdommen, ulike behandlingsmetoder, grundig kartlegging og symptomlindring samt samarbeid på tvers av spesialiteter, profesjoner og nivå i helsetjenesten samt ivaretagelse av pårørende, står sentralt for å kunne tilby optimal behandling.

På engelsk benyttes ofte begrepene «supportive og palliative care». I følge European Society for Medical Oncology (ESMO) skal «supportive care» tilbys på alle stadier i kreftsykdommen, mens «palliative care» befatter seg med pasienter som ikke kan bli kurert (Cherny, Catane, Kosmidis, & Care, 2003). American Society for Clinical Oncology (ASCO) opererer ikke med dette skillet (Ferris et al., 2009) og ingen av de to organisasjonene beskriver forskjeller i innhold.

Verdens helseorganisasjon (WHO) fremhever at palliasjon er av betydning i hele sykdomsforløpet og ikke bare i livets slutfase: « [Palliative care] is applicable early in the course of illness, in conjunction with other therapies that are intended to prolong life, such as chemotherapy or radiation therapy, and includes those investigations needed to better understand and manage distressing clinical complications.»

Livskvaliteten er vist å være generelt lavere hos pasienter med lungekreft enn ved annen kreft (Polanski, Jankowska-Polanska, Rosinczuk, Chabowski, & Szymanska-Chabowska, 2016). Tidlig oppstart (fra dag 1) av god palliativ behandling parallelt med tumorrettet behandling, kan øke både overlevelse og livskvalitet ved lungekreft. Dette ble vist i en egen studie i 2010 (Temel et al., 2010) og har blitt replikert i en rekke senere randomiserte studier (Hui & Bruera, 2016). Betydningen av integrasjon mellom onkologi og palliasjon ble fremhevet i et nylig publisert spesialnummer av Lancet Oncology (Kaasa et al., 2018). For ytterligere detaljer om palliasjon vises det til Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen og spesial-litteratur.

15.2 Systematisk kartlegging av symptomer

Subjektive symptomer bør måles på en systematisk måte og rapporteres av pasienten selv. På engelsk, og ofte på norsk, benyttes begrepet «patient-reported outcome measures» (PROMs) (Calvert et al., 2013). Det er godt dokumentert at helsepersonells vurdering av pasientens plager ikke sammenfaller med hva pasientene selv rapporterer, og at pasientene ofte underreporterer dersom de ikke blir spurt systematisk. Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) er et kartleggings skjema som anbefales brukt i daglig praksis; det er oversatt til en rekke språk (Watanabe, Nekolaichuk, & Beaumont, 2012).

15.3 Vanlige tilstander og symptomer hos lungekreftpasienter

For detaljer om kartlegging og behandling av en rekke tilstander og symptomer hos kreftpasienter vises det til [Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen](#), Kaasa og Loge: Palliasjon. En nordisk lærebok. Gyldendal 2016, [Norsk Legemiddelhåndbok kap 21](#) og spesial-litteratur.

15.3.1 Ernæring

Anoreksi og kakeksi er hyppig ved lungekreft. Begge tilstandene er negative prognostiske faktorer både ved kirurgi og kjemoterapi. Nyere studier antyder at ernæringsintervensjon kan ha en positiv effekt på vekt, muskelmasse og livskvalitet (Payne, Larkin, McIlpatrick, Dunwoody, & Gracey, 2013). Tidlig og gjentatt kartlegging av ernæringsstatus anbefales (Chandrasekar, Tribett, & Ramchandran, 2016). Pasientene bør i tidlig fase oppfordres til inntak av kalori- og proteinrik kost. Ved langt kommet sykdom og kakeksi som ikke responderer på ernæringsbehandling, er det viktig å bidra til å tone ned fokus på ernæring. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) har utarbeidet retningslinjer for kreftpasienter (Arends et al., 2017).

15.3.2 Fysisk aktivitet

I en norsk studie ble det funnet at fysisk trening etter kirurgisk behandling av lungekreft førte til bedre kondisjon, muskelmasse og livskvalitet (Edvardsen et al., 2015). For pasienter med avansert lungekreft er det også funnet bedring av livskvalitet og at fysisk aktivitet er assosiert med bedre prognose. Denne effekten ser ut til å være størst ved tidlig igangsetting. Studier på dette feltet er få, små og med kort oppfølgingstid (Chandrasekar et al., 2016; Payne et al., 2013).

15.3.3 Smerte

Smerte er vanlig hos pasienter med lungekreft. Smerte kan ha svært mange årsaker og behandlingen må være årsaksrettet. Tumorrettet behandling inkludert strålebehandling bør alltid vurderes. For detaljer om medikamentell smertebehandling og palliativ strålebehandling vises det til [Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen](#) og [Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer](#).

Vær spesielt oppmerksom på kjøretøyforskriftens helsekrav vedrørende medikamentbruk. For detaljer vises det til [Helsedirektoratets førerkortveileder](#).

15.3.4 Pustebesvær

Pasienter med lungekreft opplever ofte pustebesvær eller dyspné. Også her er årsaksrettet behandling sentralt som for eksempel tumorrettet behandling og tapping av pleuravæske. Flere ikke-medikamentelle og medikamentelle tiltak kan være aktuelle (D. J. Brown, 2006). Opioider kan bidra til indirekte reduksjon av oksygenbehovet og reduksjon av åndedrettssenterets følsomhet for karbondioksyd og anbefales for god symptomlindring (Jennings, Davies, Higgins, Gibbs, & Broadley, 2002).

15.3.5 Angst

En viss grad av angst er normalt i enkelte situasjoner, men kan ofte bli svært plagsomt hos pasienter med lungekreft. Angst kan forverre pustebesvær og vise versa. Kartlegging av utløsende årsaker og lindrende faktorer samt miljøtiltak og tilbud om samtalepartner er viktig. Benzodiazepiner anbefales som

medikamentell symptomlindring. Antidepressiva bør vurderes hos pasienter med uttalt angst (for eksempel mirtazapin eller escitalopram) (Grassi, Nanni, Rodin, Li, & Caruso, 2018).

15.4 Omsorg ved livets slutt

God omsorg og lindring ved livets slutt er sentralt både for den døende pasienten og de pårørende som skal leve videre. Det er viktig at leger og sykepleiere erkjenner at pasienten er i ferd med å dø. Målsetting med alle tiltak skal da være best mulig lindring og å unngå uhensiktsmessig medisinsk utredning og behandling. Å dø er en irreversibel fysiologisk prosess. Som regel inntreffer en gradvis funksjonsforverring og pasienten blir mer og mer sengeliggende, slutter å ta til seg mat og drikke og mister gradvis interessen for omgivelsene. Bevissthetsnivået fluktuerer ofte og pusten endrer seg. Urinproduksjonen avtar, men blærekateter er som regel indisert for å unngå uro. Alt unødvendig utstyr bør tas ut av rommet og oksygen og intravenøse tilganger som regel fjernes. Pårørende trenger informasjon om hva som skjer med den døende pasienten og hva de kan forvente. Noen uker etter dødsfallet bør de etterlatte tilbys samtale.

Helsedirektoratet har nylig publisert [nasjonale faglige råd for lindrende behandling i livets slutfase](#).

Peroral medikasjon er som regel ikke mulig og subkutan administrasjon av medikamenter er anbefalt. Følgende fire medikamenter er sentrale for å oppnå god lindring i livets slutfase: morfin, midazolam, haldol og glykopyrrolat. Detaljert informasjon om bruken av disse medikamentene finnes på hjemmesiden til [Kompetansenter i lindrende behandling i Helse Vest](#).

16 Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene

16.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007-2010) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

16.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft 103 Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger. Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere.

16.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I dette handlingsprogrammet har man anvendt gradering av evidensnivå (A–D) for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

Tabell 33 Gradering av kunnskapsgrunnlag

Kunnskapsgrunnlaget i disse retningslinjene er gradert i henhold til tabellen over. I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert.

For å indikere kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene, er det brukt gradering A–D. En anbefaling som er anført med D behøver derfor ikke å være en svakere anbefaling enn en som er anført A, B eller C. Det henspiller kun til kunnskapsgrunnlaget anbefalingen er basert på. I enkelte sammenhenger vil klinisk erfaring og gjeldende praksis være et godt grunnlag for anbefalingen. I andre sammenhenger er det

uttrykk for at det ikke finnes tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for anbefalingen, selv om det hadde vært ønskelig.

16.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (335) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft - Nasjonal Kreftstrategi 2013–2017 (336). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

De nasjonale onkologiske faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum hadde tidligere utviklet behandlingsveiledere for ulike krefttyper. Da arbeidet med de nasjonale handlingsprogrammene på kreftområdet startet i 2006, tok Helsedirektoratet utgangspunkt i disse.

16.4.1 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (03/2013)

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (forlenget til 2011)*. Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft- Nasjonal Kreftstrategi 2013-2017*. Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med – og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet rettet i juli 2006 en henvendelse til Norsk Lunge Cancer Gruppe og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppens sammensetning. RHF-ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, i henhold til tidligere Oppdragsdokument fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Kunnskapssenteret har bistått gruppen med metodestøtte, søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

Norsk Lunge Cancer Grupperuppe har hatt handlingsprogrammet til vurdering og gitt innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen i 2013 et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeförening og Kreftforeningen og Norsk Lunge Cancer Gruppe primo 2013 Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helsedirektoratet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet i mars 2013.

Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St Olavs Hospital
Bach-Gansmo, Tore, Haukeland Universitetssykehus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål
Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital
Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset Nord-Norge
Rostad, Hans, Kreftregisteret
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital
Sörenson, Sverre, Linköping Universitetssjukhus, Sverige
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

Redaksjonskomite:

Frem til 31.12.11:

Christian von Plessen (leder)

Kjersti Hornslie

Stein Sundstrøm

Anne Naalsund

Ulf Aasebø

Roy Bremnes

Paal Brunsvig

Nina Helbekkmo

01.01.12-30.06.17:

Odd Terje Brustugun (leder)

Kristian Bartnes

Roy Bremnes
Lars Fjellbirkeland
Øystein Fløtten
Ellinor Heitmann
Kristin Nesgård
Elin Richardsen

Fra 01.07.17:

Odd Terje Brustugun (leder)
Sveinung Sørhaug
Terje Tollåli
Nina Helbekkmo
Mette Sprauten
Sverre Fluge
Sissel Wahl
Per Magnus Haram
Haseem Ashraf
Mohammad Moda Saad Al-Zubaydi
Anne Kari Knudsen
Ellen Anita Fagerberg
Line Cecilie Christiansen

Lene Juvet fra daværende Nasjonalt kunnskapssenteret for helsetjenesten bistod gruppen med metodestøtte, litteratursøk og gradering av kunnskapsgrunnlaget ved den første utgivelsen av handlingsprogrammet. Espen Thiis-Evensen ga faglig bidrag til kapitlet om karsinoider.

16.4.2 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (01/2014)

Arbeidsgruppe – andre utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St Olavs Hospital
Bach-Gansmo, Tore, Haukeland Universitetssykehus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital
Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset Nord-Norge
Rostad, Hans, Kreftregisteret
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital
Sörenson, Sverre, Linkjøping Universitetsjukehus, Sverige
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)

Kristian Bartnes

Roy Bremnes

Lars Fjellbirkeland

Øystein Fløtten

Ellinor Heitmann

Kristin Nesgård

Elin Richardsen

16.4.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 3. utgave (09/2014)

Arbeidsgruppe – tredje utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St Olavs Hospital
Bach-Gansmo, Tore, Haukeland Universitetssykehus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål
Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital

Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset Nord-Norge
Rostad, Hans, Kreftregisteret
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital
Sörenson, Sverre, Linkjøping Universitetsjukehus, Sverige
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)
Kristian Bartnes
Roy Bremnes
Lars Fjellbirkeland
Øystein Fløtten
Ellinor Heitmann
Kristin Nesgård
Elin Richardsen

16.4.4 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 4. utgave (12/2014)

Arbeidsgruppe – fjerde utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital
Bach-Gansmo, Tore, Oslo Universitetssykehus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål
Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital

Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)

Kristian Bartnes

Roy Bremnes

Lars Fjellbirkeland

Øystein Fløtten

Ellinor Heitmann

Kristin Nesgård

Elin Richardsen

Tore Amundsen

16.4.5 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 5. utgave (05/2015)

Arbeidsgruppe – femte utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital

Ashraf, Haseem, Ahus

Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus

Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital

Haram, Per Magnus, St. Olavs Hospital

Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus

Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Helvoirt, Rene van, Sørlandet Sykehus

Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus

Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital

Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital

Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)

Haseem Ashraf

Roy Bremnes

Lars Fjellbirkeland

Øystein Fløtten
Per Magnus Haram
Ellinor Heitmann
Rene van Helvoirt
Ellen Richardsen

16.4.6 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 6. utgave (06/2016)

Arbeidsgruppe – sjettede utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital
Ashraf, Haseem, Ahus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital
Haram, Per Magnus, St. Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Helvoirt, Rene van, Sørlandet Sykehus
Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital
Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

Redkasjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)
Haseem Ashraf
Roy Bremnes
Lars Fjellbirkeland
Øystein Fløtten
Per Magnus Haram
Ellinor Heitmann
Rene van Helvoirt
Elin Richardsen

16.4.7 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 7. utgave (10/2016)

Arbeidsgruppe – sjuende utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital
Ashraf, Haseem, Ahus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital
Haram, Per Magnus, St. Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Helvoirt, Rene van, Sørlandet Sykehus
Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital
Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)

Haseem Ashraf

Roy Bremnes

Lars Fjellbirkeland

Øystein Fløtten

Per Magnus Haram

Ellinor Heitmann

Rene van Helvoirt

Elin Richardsen

16.4.8 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 8. utgave (08/2017)

Arbeidsgruppe – åttende utgave av handlingsprogrammet

Ashraf, Haseem, Ahus

Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus

Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital

Haram, Per Magnus, St. Olavs Hospital

Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Helvoirt, Rene van, Sørlandet Sykehus
Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital
Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)
Mohammed Modar Saad Al-Zubaydi
Haseem Ashraf
Line Cecilie Christiansen
Ellen Anita Fagerberg
Sverre Fluge
Per Magnus Haram
Nina Helbekkmo
Anne Kari Knudsen
Mette Sprauten
Sveinung Sørhaug
Terje Tollåli
Sissel Gyrid Freim Wahl

16.4.9 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 9. utgave (02/2018)

Arbeidsgruppe – fra niende utgave av handlingsprogrammet

Odd Terje Brustugun (leder)
Mohammed Modar Saad Al-Zubaydi
Haseem Ashraf
Line Cecilie Christiansen
Ellen Anita Fagerberg
Sverre Fluge
Per Magnus Haram
Nina Helbekkmo
Anne Kari Knudsen
Mette Sprauten
Sveinung Sørhaug
Terje Tollåli
Sissel Gyrid Freim Wahl

16.4.10 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 10. utgave (05/2018)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende 1: godkjenning av krizotinib for pasienter med ROS1-positiv sykdom, og 2: godkjenning av krizotinib til pasienter som av ulik grunn startet med kjemoterapi i påvente av ALK-svar.

16.4.11 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 11. utgave (07/2018)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende om at Alektinib (Alecensa®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

16.4.12 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 12. utgave (12/2018)

Handlingsprogrammet ble 3.12 2018 oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum om at ceritinib (Zykadia ®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft. I tillegg er det i denne oppdateringen gitt anbefalinger om behandlingsvarighet av immunterapi og kontroll-opplegg etter avsluttet immunterapi.

16.4.13 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 13. utgave (09/2019)

I denne oppdateringen er det gjort en generell gjennomgang av hele handlingsprogrammet. Spesielt er det gjort revisjon av omtalen av molekylær utredning, nukleærmedisinsk utredning av nevroendokrine svulster samt inkorporering av aktuelle vedtak fra Beslutningsforum, inkludert innføring av kombinasjonsbehandling med immunterapi.

16.4.14 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 14. utgave (10/2019)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende innføring av durvalumab etter kjemoradiasjon for NSCLC stadium III, og innføring av brigatinib etter krizotinib for ALK-positive pasienter.

16.4.15 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 15. utgave (12/2019)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende innføring av nivolumab som andrelinjes behandling for pasienter i stadium IV med plateepitelkarsinom med PD-L1-negativ sykdom, og innføring av dakomitinib for EGFR-positive pasienter.

16.4.16 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 16. utgave (04/2020)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende innføring av atezolizumab som andrelinjes behandling for pasienter i stadium IV med plateepitelkarsinom med PD-L1-negativ sykdom.

16.4.17 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 17. utgave (09/2020)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende innføring av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaxel og karboplatin for pasienter med EGFR- eller ALK-positive NSCLC som ikke lenger har nytte av målrettet behandling – med innføringsdato 1. oktober 2020. Videre er nytten av postoperativ stråleterapi revidert i henhold til nye data (avsnitt 7.2.2.).

16.4.18 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 18. utgave (11/2020)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum om at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50 %. Behandlingen kan tas i bruk fra 15. november 2020.

16.4.19 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 19. utgave (01/2021)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum den 14.12.2020 vedrørende Lornatinib. Lorlatinib (Lorviqua) innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. januar 2021.

16.4.20 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 20. utgave (04/2021)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende Brigatinib (Alunbrig) den 15.02.2021 og beslutning vedrørende Osimertinib (Tagrisso) den 22.03.2021.

Brigatinib (Alunbrig) innføres til førstlinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Legemiddelet skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra avtalestart som er 01.07.2021. (Se avsnitt 8.4.2).

Osimertinib (Tagrisso) innføres til behandling av voksne pasienter med lokalavanser etter metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato. (Se avsnitt 8.4.2)

I tillegg gjør nye resultater med økt stråledose ved småcellet lungekreft, begrenset sykdom, at standardbehandling for denne sykdomskategorien nå er endret fra 1,5 Gy x 2 x 15 til 1,5 Gy x 2 x 20. Det gis altså fire uker stråleterapi i stedet for tre, med start ved andre cellegiftkur (Se avsnitt 9.3.2).

Videre er det gjort noen semantiske endringer og oppklaringer i dokumentet, spesielt innen postoperativ strålebehandling NSCLC, samt mesoteliom og thymom. Terminologien for småcellet lungekreft er endret til det som er mest brukt internasjonalt, hhv LS-SCLC og ES-SCLC for begrenset og utbredt sykdom respektivt.

16.4.21 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 21. utgave (10/2021)

Immunterapi ved småcellet lungekreft utbredt sykdom er omtalt, etter at dette ble vedtatt innført av Beslutningsforum med start fra 1/11-21.

Kapitlet om preoperativ lungefunksjonsvurdering, samt patologi-kapitlet er gjennomgått og oppdatert.

Noen presiseringer angående kontrollopplegg (bl.a. at binyrer bør inkluderes i CT-opptak) er utført. Nye studier vedrørende adjuvant behandling er omtalt, men disse behandlingene er ennå ikke implementert.

Videre er det gjort noen semantiske endringer og oppklaringer i dokumentet, inkludert oppdatert epidemiologidata, og enkelte foreldede referanser er enten fjernet eller oppdatert.

16.4.22 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 22. utgave (12/2021)

Entrektinib som førstelinjebehandling ved ROS1-positiv lungekreft er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 15. januar 2022. Entrektinib som behandlingsalternativ for NTRK-positiv lungekreft uten andre tilfredsstillende behandlingsalternativer er også omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 15. januar 2022.

16.4.23 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 23. utgave (12/2022)

Se Oppsummering side 17 for detaljer omkring denne revisjonen, som ble utført november/desember 2022. Arbeidsgruppen besto av:

Odd Terje Brustugun (leder)
Mohammed Modar Saad Al-Zubaydi
Haseem Ashraf
Maria Moksnes Bjaanæs
Per Magnus Haram
Nina Helbekkmo
Mariane Olesen Myrthue
Terje Tollåli
Sissel Gyrid Freim Wahl

16.4.24 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 24. utgave (5/2023)

Se Oppsummering side 17 for detaljer omkring denne revisjonen, som ble utført mai 2023. Arbeidsgruppen besto av:

Odd Terje Brustugun (leder)
Mohammed Modar Saad Al-Zubaydi
Haseem Ashraf
Maria Moksnes Bjaanæs
Per Magnus Haram
Nina Helbekkmo
Mariane Olesen Myrthue
Terje Tollåli
Sissel Gyrid Freim Wahl

16.5 Habilitet

Arbeidsgruppens medlemmer har i forbindelse med arbeidet blitt bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til arbeid med dette nasjonale handlingsprogrammet.

16.6 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene og Helsedirektoratet. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeid med oppdatering av handlingsprogrammet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på helsedirektoratet.no og helsebiblioteket.no (web-versjon).

17 Referanser

- Aberle, D. R., Adams, A. M., Berg, C. D., Black, W. C., Clapp, J. D., Fagerstrom, R. M., . . . Team, N. L. S. T. R. (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, *365*(5), 395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
- Aberle, D. R., DeMello, S., Berg, C. D., Black, W. C., Brewer, B., Church, T. R., . . . Team, N. L. S. T. R. (2013). Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*, *369*(10), 920-931. doi:10.1056/NEJMoa1208962
- Adabag, A. S., Wassif, H. S., Rice, K., Mithani, S., Johnson, D., Bonawitz-Conlin, J., . . . Kelly, R. F. (2010). Preoperative pulmonary function and mortality after cardiac surgery. *Am Heart J*, *159*(4), 691-697. doi:10.1016/j.ahj.2009.12.039
- Adams, R. F., Gray, W., Davies, R. J., & Gleeson, F. V. (2001). Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest*, *120*(6), 1798-1802.
- Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., . . . Investigators, C. (2020). Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*, *382*(17), 1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103
- Aguilar, E., Gainor, J., Kravets, S., Khosrowjerdi, S., Lydon, C., Adeni, A., . . . Awad, M. (2018). Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-Line Pembrolizumab and a PD-L1 TPS of 50-74% vs 75-100% or 0-89% vs 90-100%. *J Thorac Oncol*, *13*(10), S367-S368.
- Al-Sahaf, M., & Lim, E. (2015). The association between surgical volume, survival and quality of care. *J Thorac Dis*, *7*(Suppl 2), S152-155. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.08
- Albain, K. S., Swann, R. S., Rusch, V. W., Turrisi, A. T., Shepherd, F. A., Smith, C., . . . Cox, J. D. (2009). Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, *374*(9687), 379-386. doi:10.1016/S0140-6736(09)60737-6
- Alberts, W. M., & Physicians, A. C. o. C. (2007). Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest*, *132*(3 Suppl), 1S-19S. doi:10.1378/chest.07-1860
- Aldea, M., Marinello, A., Duruisseaux, M., Zrafi, W., Conci, N., Massa, G., . . . Besse, B. (2023). RET-MAP: An International Multicenter Study on Clinicobiologic Features and Treatment Response in Patients With Lung Cancer Harboring a RET Fusion. *J Thorac Oncol*, *18*(5), 576-586. doi:10.1016/j.jtho.2022.12.018
- Ambrosini, V., Nicolini, S., Caroli, P., Nanni, C., Massaro, A., Marzola, M. C., . . . Fanti, S. (2012). PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview. *Eur J Radiol*, *81*(5), 988-1001. doi:10.1016/j.ejrad.2011.03.020
- Anderson, G., & Takahama, Y. (2012). Thymic epithelial cells: working class heroes for T

cell development and repertoire selection. *Trends Immunol*, 33(6), 256-263.
doi:10.1016/j.it.2012.03.005

- Anderson, K. L., Mulvihill, M. S., Speicher, P. J., Yerokun, B. A., Gulack, B. C., Nussbaum, D. P., . . . Hartwig, M. G. (2017). Adjuvant Chemotherapy Does Not Confer Superior Survival in Patients With Atypical Carcinoid Tumors. *Ann Thorac Surg*, 104(4), 1221-1230. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.05.011
- Ando, K., Akimoto, K., Sato, H., Manabe, R., Kishino, Y., Homma, T., . . . Sagara, H. (2020). Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 12(4). doi:10.3390/cancers12040942
- Annema, J. T., van Meerbeeck, J. P., Rintoul, R. C., Doms, C., Deschepper, E., Dekkers, O. M., . . . Tournoy, K. G. (2010). Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*, 304(20), 2245-2252. doi:10.1001/jama.2010.1705
- Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., . . . Investigators, P. (2018). Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*, 379(24), 2342-2350. doi:10.1056/NEJMoa1809697
- Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., . . . Investigators, P. (2017). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 377(20), 1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
- Arbour, K. C., Mezquita, L., Long, N., Rizvi, H., Auclin, E., Ni, A., . . . Hellmann, M. D. (2018). Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 36(28), 2872-2878. doi:10.1200/JCO.2018.79.0006
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., . . . Preiser, J. C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*, 36(1), 11-48. doi:10.1016/j.clnu.2016.07.015
- Arrieta, O., Cardona, A. F., Lara-Mejía, L., Heredia, D., Barrón, F., Zatarain-Barrón, Z. L., . . . Rosell, R. (2020). Recommendations for detection, prioritization, and treatment of thoracic oncology patients during the COVID-19 pandemic: the THOCOoP cooperative group. *Crit Rev Oncol Hematol*, 153, 103033. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103033
- Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J., Goldstraw, P., Rusch, V. W., Vansteenkiste, J. F., . . . International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, A. v. B. M., and Participating Institutions. (2015). The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 10(12), 1675-1684. doi:10.1097/JTO.0000000000000678
- Ashraf, H., Dirksen, A., Loft, A., Bertelsen, A. K., Bach, K. S., Hansen, H., . . . Mortensen, J. (2011). Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax*, 66(4), 315-319. doi:10.1136/thx.2010.136747
- Auperin, A., Arriagada, R., Pignon, J. P., Le Pechoux, C., Gregor, A., Stephens, R. J., . . . Aisner, J. (1999). Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung

cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*, 341(7), 476-484.

- Aupérin, A., Le Péchoux, C., Rolland, E., Curran, W. J., Furuse, K., Fournel, P., . . . Pignon, J. P. (2010). Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 28(13), 2181-2190. doi:10.1200/JCO.2009.26.2543
- Awad, M. M., Oxnard, G. R., Jackman, D. M., Savukoski, D. O., Hall, D., Shivdasani, P., . . . Sholl, L. M. (2016). MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2015.63.4600
- Azzoli, C. G., Baker, S., Temin, S., Pao, W., Aliff, T., Brahmer, J., . . . Giaccone, G. (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 27(36), 6251-6266.
- Baas, P., Scherpereel, A., Nowak, A. K., Fujimoto, N., Peters, S., Tsao, A. S., . . . Zalcman, G. (2021). First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 397(10272), 375-386. doi:10.1016/S0140-6736(20)32714-8
- Baize, N., Monnet, I., Greillier, L., Geier, M., Lena, H., Janicot, H., . . . investigators, G. F. d. P.-C. (2020). Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 21(9), 1224-1233. doi:10.1016/S1470-2045(20)30461-7
- Bankier, A. A., MacMahon, H., Goo, J. M., Rubin, G. D., Schaefer-Prokop, C. M., & Naidich, D. P. (2017). Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*, 285(2), 584-600. doi:10.1148/radiol.2017162894
- Barlesi, F., Vansteenkiste, J., Spigel, D., Ishii, H., Garassino, M., de Marinis, F., . . . Park, K. (2018). Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. doi:10.1016/S1470-2045(18)30673-9
- Bastarriga, G., García-Velloso, M. J., Lozano, M. D., Montes, U., Torre, W., Spiteri, N., . . . Zulueta, J. J. (2005). Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(12), 1378-1383. doi:10.1164/rccm.200411-1479OC
- Baudin, E., Caplin, M., Garcia-Carbonero, R., Fazio, N., Ferolla, P., Filosso, P. L., . . . clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2021). Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 32(4), 439-451. doi:10.1016/j.annonc.2021.01.003
- Baumann, P., Nyman, J., Hoyer, M., Gagliardi, G., Lax, I., Wennberg, B., . . . Lewensohn, R. (2008). Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer - a first report of toxicity related to COPD/CVD in a non-randomized prospective phase II study. *Radiother Oncol*, 88(3), 359-367. doi:10.1016/j.radonc.2008.07.019
- Baumann, P., Nyman, J., Hoyer, M., Wennberg, B., Gagliardi, G., Lax, I., . . . Lewensohn, R. (2009). Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I

non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*, 27(20), 3290-3296.

- Belli, C., Anand, S., Gainor, J. F., Penault-Llorca, F., Subbiah, V., Drilon, A., . . . Curigliano, G. (2020). Progresses Toward Precision Medicine in RET-altered Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 26(23), 6102-6111. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-1587
- Benna, M., Guy, J. B., Bosacki, C., Jmour, O., Ben Mrad, M., Ogorodniitchouk, O., . . . Vallard, A. (2020). Chemoradiation and granulocyte-colony or granulocyte macrophage-colony stimulating factors (G-CSF or GM-CSF): time to think out of the box? *Br J Radiol*, 93(1109), 20190147. doi:10.1259/bjr.20190147
- Berardi, R., De Lisa, M., Pagliaretta, S., Onofri, A., Morgese, F., Savini, A., . . . Cascinu, S. (2014). Thymic neoplasms: An update on the use of chemotherapy and new targeted therapies. A literature review. *Cancer Treat Rev*, 40(4), 495-506. doi:10.1016/j.ctrv.2013.11.003
- Berry, M. F., D'Amico, T. A., Onaitis, M. W., & Kelsey, C. R. (2014). Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer does not compromise oncologic efficacy. *Ann Thorac Surg*, 98(1), 197-202. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.03.018
- Bhattacharya, S., Bairagya, T. D., Das, A., Mandal, A., & Das, S. K. (2012). Closed pleural biopsy is still useful in the evaluation of malignant pleural effusion. *J Lab Physicians*, 4(1), 35-38. doi:10.4103/0974-2727.98669
- Bi, N., & Wang, L. (2015). Superiority of concomitant chemoradiation over sequential chemoradiation in inoperable, locally advanced non-small cell lung cancer: challenges in the selection of appropriate chemotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 25(2), 122-132. doi:10.1016/j.semradonc.2014.11.003
- Bilski, M., Mertowska, P., Mertowski, S., Sawicki, M., Hymos, A., Niedźwiedzka-Rystwej, P., & Grywalska, E. (2021). The Role of Conventionally Fractionated Radiotherapy and Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Carcinoid Tumors and Large-Cell Neuroendocrine Cancer of the Lung. *Cancers (Basel)*, 14(1). doi:10.3390/cancers14010177
- Bischof, M., Debus, J., Herfarth, K., Muley, T., Kappes, J., Storz, K., & Hoffmann, H. (2007). Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-II with or without radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 183(12), 679-684.
- Bissett, D., Macbeth, F. R., & Cram, I. (1991). The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 3(6), 315-317.
- Bolliger, C. T., Sutudja, T. G., Strausz, J., & Freitag, L. (2006). Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J*, 27(6), 1258-1271.
- Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., . . . Brahmer, J. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 373(17), 1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643
- Bossé, Y., & Amos, C. I. (2018). A Decade of GWAS Results in Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 27(4), 363-379. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0794
- Boyar Cetinkaya, R., Aagnes, B., Thiis-Evensen, E., Tretli, S., Bergestuen, D. S., & Hansen, S. (2017). Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A

Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology*, 104(1), 1-10. doi:10.1159/000442207

- Bradbury, P., Sivajohanathan, D., Chan, A., Kulkarni, S., Ung, Y., & Ellis, P. M. (2016). Postoperative Adjuvant Systemic Therapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. doi:10.1016/j.clcc.2016.07.002
- Bradley, J., & Movsas, B. (2004). Radiation esophagitis: Predictive factors and preventive strategies. *Semin Radiat Oncol*, 14(4), 280-286. doi:10.1016/j.semradonc.2004.06.003
- Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., . . . Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 373(2), 123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627
- Brahmer, J. R., Abu-Sbeih, H., Ascierto, P. A., Brufsky, J., Cappelli, L. C., Cortazar, F. B., . . . Ernstoff, M. S. (2021). Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*, 9(6). doi:10.1136/jitc-2021-002435
- Brcic, L., & Kern, I. (2020). Clinical significance of histologic subtyping of malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*, 9(3), 924-933. doi:10.21037/tlcr.2020.03.38
- Brokx, H. A. P., Risse, E. K., Paul, M. A., Grunberg, K., Golding, R. P., Kunst, P. W. A., . . . Sutedja, T. G. (2007). Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133(4), 973-978.
- Brown, D. J. (2006). Palliation of breathlessness. *Clin Med (Lond)*, 6(2), 133-136. doi:10.7861/clinmedicine.6-2-133
- Brown, P. D., Ballman, K. V., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Whitton, A. C., . . . Roberge, D. (2017). Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(8), 1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(17)30441-2
- Brunelli, A., Belardinelli, R., Pompili, C., Xiumé, F., Refai, M., Salati, M., & Sabbatini, A. (2012). Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*, 93(6), 1802-1806. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.03.022
- Brunelli, A., Charloux, A., Bolliger, C. T., Rocco, G., Sculier, J. P., Varela, G., . . . therapy, E. R. S. a. E. S. o. T. S. j. t. f. o. f. f. r. (2009). ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*, 34(1), 17-41. doi:10.1183/09031936.00184308
- Brunelli, A., Pompili, C., & Salati, M. (2010). Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates. *Monaldi Arch Chest Dis*, 73(2), 72-78.
- Brustugun, O. T., Grønberg, B. H., Fjellbirkeland, L., Helbekkmo, N., Aanerud, M., Grimrud, T. K., . . . Solberg, S. K. (2018). Substantial nation-wide improvement in lung cancer relative survival in Norway from 2000 to 2016. *Lung Cancer*, 122, 138-145.

- Brustugun, O. T., Helland, Å., Fjellbirkeland, L., Kleinberg, L., Ariansen, S., Jebsen, P., . . . Helgeland, L. (2012). Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 132(8), 952-955.
- Brustugun, O. T., Møller, B., & Helland, A. (2014). Years of life lost as a measure of cancer burden on a national level. *Br J Cancer*, 111(5), 1014-1020. doi:10.1038/bjc.2014.364
- Brustugun, O. T., Nilssen, Y., & Eide, I. J. Z. (2021). Epidemiology and outcome of peritoneal and pleural mesothelioma subtypes in Norway. A 20 year nation-wide study. *Acta Oncol*, 60(10), 1250-1256. doi:10.1080/0284186X.2021.1955971
- Bugge, A. S., Lund, M. B., Valberg, M., Brustugun, O. T., Solberg, S., & Kongerud, J. (2018). Cause-specific death after surgical resection for early-stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 53(1), 221-227. doi:10.1093/ejcts/ezx274
- Bunn, P. A., Crowley, J., Kelly, K., Hazuka, M. B., Beasley, K., Upchurch, C., . . . Gandara, D. R. (1995). Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*, 13(7), 1632-1641.
- Bunyaviroch, T., & Coleman, R. E. (2006). PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med*, 47(3), 451-469.
- Butts, C. A., Ding, K., Seymour, L., Twumasi-Ankrah, P., Graham, B., Gandara, D., . . . Shepherd, F. A. (2010). Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*, 28(1), 29-34. doi:10.1200/JCO.2009.24.0333
- Bydder, S., Phillips, M., Joseph, D. J., Cameron, F., Spry, N. A., DeMelker, Y., & Musk, A. W. (2004). A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer*, 91(1), 9-10.
- Bydder, S., Spry, N. A., Christie, D. R. H., Roos, D., Burmeister, B. H., Krawitz, H., . . . Berry, M. (2003). A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. *Australasian Radiology*, 47(3), 284-288. doi:doi:10.1046/j.1440-1673.2003.01177.x
- Callister, M. E., Baldwin, D. R., Akram, A. R., Barnard, S., Cane, P., Draffan, J., . . . Committee, B. T. S. S. o. C. (2015). British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*, 70 Suppl 2, ii1-ii54. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207168
- Calvert, M., Blazeby, J., Altman, D. G., Revicki, D. A., Moher, D., Brundage, M. D., & Group, C. P. (2013). Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA*, 309(8), 814-822. doi:10.1001/jama.2013.879
- Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C., Han, J. Y., Lee, J. S., . . . Papat, S. (2018). Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 379(21), 2027-2039. doi:10.1056/NEJMoa1810171
- Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C. H., Han, J. Y., Hochmair, M. J., . . . Papat, S. (2020). Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*, 38(31), 3592-3603. doi:10.1200/JCO.20.00505

- Camidge, D. R., Pabani, A., Miller, R. M., Rizvi, N. A., & Bazhenova, L. (2019). Management Strategies for Early-Onset Pulmonary Events Associated with Brigatinib. *J Thorac Oncol*, *14*(9), 1547-1555. doi:10.1016/j.jtho.2019.04.028
- Cannon, D. M., Mehta, M. P., Adkison, J. B., Khuntia, D., Traynor, A. M., Tomé, W. A., . . . Cannon, G. M. (2013). Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, *31*(34), 4343-4348. doi:10.1200/JCO.2013.51.5353
- Cao, C. Q., Yan, T. D., Bannon, P. G., & McCaughan, B. C. (2010). A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*, *5*(10), 1692-1703. doi:10.1097/JTO.0b013e3181ed0489
- Caplin, M. E., Baudin, E., Ferolla, P., Filosso, P., Garcia-Yuste, M., Lim, E., . . . participants, E. c. c. (2015). Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. doi:10.1093/annonc/mdv041
- Cardillo, G., Sera, F., Di Martino, M., Graziano, P., Giunti, R., Carbone, L., . . . Martelli, M. (2004). Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg*, *77*(5), 1781-1785. doi:10.1016/j.athoracsur.2003.10.089
- Carter, B. W., Benveniste, M. F., Madan, R., Godoy, M. C., de Groot, P. M., Truong, M. T., . . . Marom, E. M. (2017). ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masses. *Radiographics*, *37*(2), 413-436. doi:10.1148/rg.2017160095
- Carter, B. W., Benveniste, M. F., Madan, R., Godoy, M. C., Groot, P. M., Truong, M. T., . . . Marom, E. M. (2017). IASLC/ITMIG Staging System and Lymph Node Map for Thymic Epithelial Neoplasms. *Radiographics*, *37*(3), 758-776. doi:10.1148/rg.2017160096
- Cavaliere, S., Venuta, F., Foccoli, P., Toninelli, C., & La Face, B. (1996). Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest*, *110*(6), 1536-1542.
- Cañizares, M. A., Matilla, J. M., Cueto, A., Algar, J., Muguruza, I., Moreno-Mata, N., . . . Members, E.-S. (2014). Atypical carcinoid tumours of the lung: prognostic factors and patterns of recurrence. *Thorax*, *69*(7), 648-653. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204102
- Chalian, H., Töre, H. G., Horowitz, J. M., Salem, R., Miller, F. H., & Yaghmai, V. (2011). Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics*, *31*(7), 2093-2105. doi:10.1148/rg.317115050
- Chandrasekar, D., Tribett, E., & Ramchandran, K. (2016). Integrated Palliative Care and Oncologic Care in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol*, *17*(5), 23. doi:10.1007/s11864-016-0397-1
- Chang, J. Y., Senan, S., Paul, M. A., Mehran, R. J., Louie, A. V., Balter, P., . . . Roth, J. A. (2015). Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3
- Chapel, D. B., Schulte, J. J., Husain, A. N., & Krausz, T. (2020). Application of immunohistochemistry in diagnosis and management of malignant mesothelioma.

- 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. (1995). *BMJ*, 311(7010), 899-909.
- Chen, G., Huynh, M., Chen, A., Fehrenbacher, L., Gandara, D., & Lau, D. (2008). Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 9(1), 35-38.
- Chen, G., Huynh, M., Fehrenbacher, L., West, H., Lara, P. N., Yavorkovsky, L. L., . . . Lau, D. (2009). Phase II trial of irinotecan and carboplatin for extensive or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 27(9), 1401-1404. doi:10.1200/JCO.2008.20.2127
- Chen, L., Shen, C., Redmond, K. J., Page, B. R., Kummerlowe, M., Mcnutt, T., . . . Kleinberg, L. (2017). Use of Stereotactic Radiosurgery in Elderly and Very Elderly Patients With Brain Metastases to Limit Toxicity Associated With Whole Brain Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 98(4), 939-947. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.031
- Cheng, S., Evans, W. K., Stys-Norman, D., & Shepherd, F. A. (2007). Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*, 2(4), 348-354.
- Cherny, N. I., Catane, R., Kosmidis, P., & Care, E. T. o. S. a. P. (2003). ESMO takes a stand on supportive and palliative care. *Ann Oncol*, 14(9), 1335-1337. doi:10.1093/annonc/mdg379
- Chiu, C. H., Chern, M. S., Wu, M. H., Hsu, W. H., Wu, Y. C., Huang, M. H., & Chang, S. C. (2003). Usefulness of low-dose spiral CT of the chest in regular follow-up of postoperative non-small cell lung cancer patients: Preliminary report. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 125(6), 1300-1305.
- Cho, B. C., Kim, D. W., Bearz, A., Laurie, S. A., McKeage, M., Borra, G., . . . Wrona, A. (2017). ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*, 12(9), 1357-1367. doi:10.1016/j.jtho.2017.07.005
- Cho, J., Kim, H. S., Ku, B. M., Choi, Y. L., Cristescu, R., Han, J., . . . Ahn, M. J. (2018). Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*, JCO2017773184. doi:10.1200/JCO.2017.77.3184
- Cho, J. H., Lim, S. H., An, H. J., Kim, K. H., Park, K. U., Kang, E. J., . . . Ahn, M. J. (2020). Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*, 38(5), 488-495. doi:10.1200/JCO.19.00931
- Christensen, N. L., Jekunen, A., Heinonen, S., Dalton, S. O., & Rasmussen, T. R. (2017). Lung cancer guidelines in Sweden, Denmark, Norway and Finland: a comparison. *Acta Oncol*, 56(7), 943-948. doi:10.1080/0284186X.2017.1315172
- Chung, H. C., Piha-Paul, S. A., Lopez-Martin, J., Schellens, J. H. M., Kao, S., Miller, W. H., . . . Ott, P. A. (2020). Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol*, 15(4), 618-627.

doi:10.1016/j.jtho.2019.12.109

- Chung, J. H., Choe, G., Jheon, S., Sung, S. W., Kim, T. J., Lee, K. W., . . . Lee, C. T. (2009). Epidermal growth factor receptor mutation and pathologic-radiologic correlation between multiple lung nodules with ground-glass opacity differentiates multicentric origin from intrapulmonary spread. *J Thorac Oncol*, *4*(12), 1490-1495. doi:10.1097/JTO.0b013e3181bc9731
- Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicenias, S., Miliauskas, S., Grigorescu, A. C., Hillenbach, C., . . . Gonzalez, E. E. (2012). Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, *13*(3), 300-308. doi:10.1016/S1470-2045(11)70385-0
- Colt, H. G., Murgu, S. D., Korst, R. J., Slatore, C. G., Unger, M., & Quadrelli, S. (2013). Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *143*(5 Suppl), e437S-454S. doi:10.1378/chest.12-2365
- Corso, C. D., Rutter, C. E., Wilson, L. D., Kim, A. W., Decker, R. H., & Husain, Z. A. (2015). 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. *J Thorac Oncol*, *10*(1), 148-155. doi:10.1097/JTO.0000000000000406
- Crona, J., Fanola, I., Lindholm, D. P., Antonodimitrakis, P., Öberg, K., Eriksson, B., & Granberg, D. (2013). Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*, *98*(2), 151-155. doi:10.1159/000354760
- Cuffe, S., Booth, C. M., Peng, Y., Darling, G. E., Li, G., Kong, W., . . . Shepherd, F. A. (2012). Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol*, *30*(15), 1813-1821. doi:10.1200/JCO.2011.39.3330
- D'Urso, V., Doneddu, V., Marchesi, I., Collodoro, A., Pirina, P., Giordano, A., & Bagella, L. (2013). Sputum analysis: non-invasive early lung cancer detection. *J Cell Physiol*, *228*(5), 945-951. doi:10.1002/jcp.24263
- Dagogo-Jack, I., Moonsamy, P., Gainor, J. F., Lennerz, J. K., Piotrowska, Z., Lin, J. J., . . . Heist, R. S. (2021). A Phase 2 Study of Capmatinib in Patients With MET-Altered Lung Cancer Previously Treated With a MET Inhibitor. *J Thorac Oncol*, *16*(5), 850-859. doi:10.1016/j.jtho.2021.01.1605
- de Alencar, V. T. L., Formiga, M. N., & de Lima, V. C. C. (2020). Inherited lung cancer: a review. *Ecancermedicalscience*, *14*, 1008. doi:10.3332/ecancer.2020.1008
- de Hoop, B., van Ginneken, B., Gietema, H., & Prokop, M. (2012). Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology*, *265*(2), 611-616. doi:10.1148/radiol.12112351
- de Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A., Scholten, E. T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M. A., . . . Oudkerk, M. (2020). Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*, *382*(6), 503-513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
- de Langen, A. J., Raijmakers, P., Riphagen, I., Paul, M. A., & Hoekstra, O. S. (2006). The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, *29*(1), 26-29.

doi:10.1016/j.ejcts.2005.10.002

- De Leyn, P., Dooms, C., Kuzdzal, J., Lardinois, D., Passlick, B., Rami-Porta, R., . . . Zielinski, M. (2014). Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, *45*(5), 787-798. doi:10.1093/ejcts/ezu028
- de Perrot, M., Feld, R., Cho, B. C., Bezjak, A., Anraku, M., Burkes, R., . . . Johnston, M. R. (2009). Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, *27*(9), 1413-1418. doi:10.1200/JCO.2008.17.5604
- De Ruyscher, D., Botterweck, A., Dirx, M., Pijls-Johannesma, M., Wanders, R., Hochstenbag, M., . . . Lambin, P. (2009). Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol*, *20*(1), 98-102. doi:10.1093/annonc/mdn559
- De Ruyscher, D., Nakagawa, K., & Asamura, H. (2014). Surgical and nonsurgical approaches to small-size nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*, *44*(2), 483-494. doi:10.1183/09031936.00020214
- De Ruyscher, D., & Slotman, B. (2003). Treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey. *Radiotherapy and Oncology*, *68*(3), 299-302.
- De Wever, W., Stroobants, S., Coolen, J., & Verschakelen, J. A. (2009). Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*, *33*(1), 201-212. doi:10.1183/09031936.00035108
- Desai, R., Koipallil, G. K., Thomas, N., Mhaskar, R., Visweshwar, N., Laber, D., . . . Jaglal, M. (2020). Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for secondary prevention of cancer associated thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*, *10*(1), 18945. doi:10.1038/s41598-020-75863-3
- Detterbeck, F. C. (2010). Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*, *89*(3), 998-1005. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.07.097
- Detterbeck, F. C., Nicholson, A. G., Franklin, W. A., Marom, E. M., Travis, W. D., Girard, N., . . . Institutions, P. (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol*, *11*(5), 639-650. doi:10.1016/j.jtho.2016.01.024
- Detterbeck, F. C., Nicholson, A. G., Kondo, K., Van Schil, P., & Moran, C. (2011). The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol*, *6*(7 Suppl 3), S1710-1716. doi:10.1097/JTO.0b013e31821e8cff
- Doebele, R. C., Drlon, A., Paz-Ares, L., Siena, S., Shaw, A. T., Farago, A. F., . . . investigators, t. (2020). Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*, *21*(2), 271-282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6
- Doebele, R. C., Perez, L., Trinh, H., Martinec, M., Martina, R., Riehl, T., . . . Crane, G. (2021). Comparative effectiveness analysis between entrectinib clinical trial and crizotinib real-world data in. *J Comp Eff Res*, *10*(17), 1271-1282. doi:10.2217/cer-2021-0131

- Dominioni, L., Rotolo, N., Mantovani, W., Poli, A., Pisani, S., Conti, V., . . . Imperatori, A. (2012). A population-based cohort study of chest x-ray screening in smokers: lung cancer detection findings and follow-up. *BMC Cancer*, *12*, 18. doi:10.1186/1471-2407-12-18
- Drilon, A., Oxnard, G. R., Tan, D. S. W., Loong, H. H. F., Johnson, M., Gainor, J., . . . Subbiah, V. (2020). Efficacy of Selpercatinib in in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, *383*(9), 813-824. doi:10.1056/NEJMoa2005653
- Drilon, A., Siena, S., Dziadziuszko, R., Barlesi, F., Krebs, M. G., Shaw, A. T., . . . investigators, t. (2020). Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*, *21*(2), 261-270. doi:10.1016/S1470-2045(19)30690-4
- Drilon, A., Siena, S., Ou, S. I., Patel, M., Ahn, M. J., Lee, J., . . . De Braud, F. G. (2017). Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*, *7*(4), 400-409. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1237
- Drilon, A., Subbiah, V., Gautschi, O., Tomasini, P., de Braud, F., Solomon, B. J., . . . Besse, B. (2023). Selpercatinib in Patients With RET fusion–positive non–small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol*, *41*(2), 385-394. doi:10.1200/JCO.22.00393
- Du Rand, I. A., Barber, P. V., Goldring, J., Lewis, R. A., Mandal, S., Munavvar, M., . . . Group, B. T. S. I. B. G. (2011). British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*, *66 Suppl 3*, iii1-21. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200713
- Dziadziuszko, R., Krebs, M. G., De Braud, F., Siena, S., Drilon, A., Doebele, R. C., . . . Barlesi, F. (2021). Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic. *J Clin Oncol*, *39*(11), 1253-1263. doi:10.1200/JCO.20.03025
- Eblan, M. J., Corradetti, M. N., Lukens, J. N., Xanthopoulos, E., Mitra, N., Christodouleas, J. P., . . . Apisarnthanarax, S. (2013). Brachial plexopathy in apical non-small cell lung cancer treated with definitive radiation: dosimetric analysis and clinical implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *85*(1), 175-181. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.051
- Edvardsen, E., Skjønsberg, O. H., Holme, I., Nordsletten, L., Borchsenius, F., & Anderssen, S. A. (2015). High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax*, *70*(3), 244-250. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205944
- Eguren-Santamaria, I., Sanmamed, M. F., Goldberg, S. B., Kluger, H. M., Idoate, M. A., Lu, B. Y., . . . Gil-Bazo, I. (2020). PD-1/PD-L1 Blockers in NSCLC Brain Metastases: Challenging Paradigms and Clinical Practice. *Clin Cancer Res*, *26*(16), 4186-4197. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0798
- Eide, I. J. Z., Stensgaard, S., Helland, Å., Ekman, S., Mellempgaard, A., Hansen, K. H., . . . Brustugun, O. T. (2022). Osimertinib in non-small cell lung cancer with uncommon EGFR-mutations: a post-hoc subgroup analysis with pooled data from two phase II clinical trials. *Transl Lung Cancer Res*, *11*(6), 953-963. doi:10.21037/tlcr-21-995
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., . . .

Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

- Ellis, P., Davies, A. M., Evans, W. K., Haynes, A. E., Lloyd, N. S., & Care, L. C. D. S. G. o. C. C. O. s. P. i. E.-b. (2006). The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*, 1(6), 591-601.
- Ernst, A., Feller-Kopman, D., Becker, H. D., & Mehta, A. C. (2004). Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 169(12), 1278-1297.
- Eze, C., Käsmann, L., & Manapov, F. (2019). Redefining the Role of Prophylactic Cranial Irradiation in the Modern Era of Active Surveillance in Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*, 5(1), 11-12. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4833
- Fairchild, A., Harris, K., Barnes, E., Wong, R., Lutz, S., Bezjak, A., . . . Chow, E. (2008). Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*, 26(24), 4001-4011.
- Falcoz, P. E., Puyraveau, M., Thomas, P. A., Decaluwe, H., Hürtgen, M., Petersen, R. H., . . . Group, E. D. C. a. E. M. I. I. (2015). Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg*. doi:10.1093/ejcts/ezv154
- Falk, S. J., Girling, D. J., White, R. J., Hopwood, P., Harvey, A., Qian, W., & Stephens, R. J. (2002). Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*, 325(7362), 465-465.
- Falkson, C. B., Bezjak, A., Darling, G., Gregg, R., Malthaner, R., Maziak, D. E., . . . Care, L. C. D. S. G. o. C. C. O. s. P. i. E.-B. (2009). The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*, 4(7), 911-919.
- Falkson, C. B., Vella, E. T., Ellis, P. M., Maziak, D. E., Ung, Y. C., & Yu, E. (2022). Surgical, Radiation, and Systemic Treatments of Patients with Thymic Epithelial Tumours: A Clinical Practice Guideline. *J Thorac Oncol*. doi:10.1016/j.jtho.2022.08.007
- Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M., Kowanzet, M., Vansteenkiste, J., Mazieres, J., . . . Group, P. S. (2016). Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*, 387(10030), 1837-1846. doi:10.1016/S0140-6736(16)00587-0
- Felip, E., Altorki, N., Zhou, C., Csösz, T., Vynnychenko, I., Goloborodko, O., . . . Investigators, I. (2021). Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(21)02098-5
- Fennell, D. A., Ewings, S., Ottensmeier, C., Califano, R., Hanna, G. G., Hill, K., . . . investigators, C. t. (2021). Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22(11), 1530-1540. doi:10.1016/S1470-2045(21)00471-X
- Ferguson, M. K., & Lehman, A. G. (2003). Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal

management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg*, 76(6), 1782-1788.

- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. doi:10.1002/ijc.33588
- Fernandez-Cuesta, L., Peifer, M., Lu, X., Sun, R., Ozretić, L., Seidel, D., . . . Thomas, R. K. (2014). Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun*, 5, 3518. doi:10.1038/ncomms4518
- Ferrara, M. G., Stefani, A., Simbolo, M., Pilotto, S., Martini, M., Lococo, F., . . . Bria, E. (2021). Large Cell Neuro-Endocrine Carcinoma of the Lung: Current Treatment Options and Potential Future Opportunities. *Front Oncol*, 11, 650293. doi:10.3389/fonc.2021.650293
- Ferris, F. D., Bruera, E., Cherny, N., Cummings, C., Currow, D., Dudgeon, D., . . . Von Roenn, J. H. (2009). Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 27(18), 3052-3058. doi:10.1200/JCO.2008.20.1558
- Filosso, P. L., Oliaro, A., Ruffini, E., Bora, G., Lyberis, P., Asioli, S., . . . Guerrero, F. (2013). Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol*, 8(10), 1282-1288. doi:10.1097/JTO.0b013e31829f097a
- Filosso, P. L., Yao, X., Ruffini, E., Ahmad, U., Antonicelli, A., Huang, J., . . . Korst, R. (2016). Comparison of outcomes between neuroendocrine thymic tumours and other subtypes of thymic carcinomas: a joint analysis of the European Society of Thoracic Surgeons and the International Thymic Malignancy Interest Group. *Eur J Cardiothorac Surg*, 50(4), 766-771. doi:10.1093/ejcts/ezw107
- Fink, G., Krelbaum, T., Yellin, A., Bendayan, D., Saute, M., Glazer, M., & Kramer, M. R. (2001). Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*, 119(6), 1647-1651.
- Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Brown, K. A., Calkins, H., Chaikof, E., Fleischmann, K. E., . . . Surgery, S. f. V. (2007). ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*, 116(17), e418-499. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185699
- Fogh, S., & Yom, S. S. (2014). Symptom management during the radiation oncology treatment course: a practical guide for the oncology clinician. *Semin Oncol*, 41(6), 764-775. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.09.020
- Foster, C. C., Rusthoven, C. G., Sher, D. J., Feldman, L., Pasquinelli, M., Spiotto, M. T., & Koshy, M. (2019). Adjuvant chemotherapy following stereotactic body radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer is associated with lower overall: A National Cancer Database Analysis. *Lung Cancer*, 130, 162-168. doi:10.1016/j.lungcan.2019.02.023

- Francis, S., Orton, A., Stoddard, G., Tao, R., Hitchcock, Y. J., Akerley, W., & Kokeny, K. E. (2017). Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, *JCO2017744771*. doi:10.1200/JCO.2017.74.4771
- Fruh, M., Rolland, E., Pignon, J.-P., Seymour, L., Ding, K., Tribodet, H., . . . Shepherd, F. A. (2008). Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, *26*(21), 3573-3581.
- Früh, M., De Ruyscher, D., Popat, S., Crinò, L., Peters, S., Felip, E., & Group, E. G. W. (2013). Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *24 Suppl 6*, vi99-105. doi:10.1093/annonc/mdt178
- Fujii, Y. (2011). Published guidelines for management of thymoma. *Thorac Surg Clin*, *21*(1), 125-129, viii. doi:10.1016/j.thorsurg.2010.08.002
- Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., Esteban, E., Felip, E., Dómine, M., . . . Garassino, M. C. (2020). Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, *38*(14), 1505-1517. doi:10.1200/JCO.19.03136
- Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A., Camidge, D. R., . . . Ou, S. I. (2016). Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, *34*(34), 4079-4085. doi:10.1200/JCO.2016.68.4639
- Gainor, J. F., Curigliano, G., Kim, D. W., Lee, D. H., Besse, B., Baik, C. S., . . . Subbiah, V. (2021). Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*, *22*(7), 959-969. doi:10.1016/S1470-2045(21)00247-3
- Gandhi, L., & Garassino, M. C. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *N Engl J Med*, *379*(11), e18. doi:10.1056/NEJMc1808567
- Garassino, M. C., Mazieres, J., Reck, M., Chouaid, C., Bischoff, H., Reinmuth, N., . . . Faivre-Finn, C. (2022). Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy in Stage III, Unresectable NSCLC: The Phase 2 PACIFIC-6 Trial. *J Thorac Oncol*. doi:10.1016/j.jtho.2022.07.1148
- Garon, E. B., Ciuleanu, T. E., Arrieta, O., Prabhaskar, K., Syrigos, K. N., Goksel, T., . . . Pérol, M. (2014). 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*, *384*(9944), 665-673. doi:10.1016/S0140-6736(14)60845-X
- Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A. S., Eder, J. P., . . . Investigators, K.-. (2015). Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, *372*(21), 2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824
- Genova, C., Rijavec, E., & Grossi, F. (2016). Hematopoietic growth factors in lung cancer. *Curr Opin Oncol*, *28*(2), 135-144. doi:10.1097/CCO.0000000000000268
- George, J., Walter, V., Peifer, M., Alexandrov, L. B., Seidel, D., Leenders, F., . . . Thomas, R. K. (2018). Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas

reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun*, 9(1), 1048. doi:10.1038/s41467-018-03099-x

- George, R., Jeba, J., Ramkumar, G., Chacko, A. G., & Tharyan, P. (2015). Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(9), CD006716. doi:10.1002/14651858.CD006716.pub3
- Gettinger, S., Horn, L., Jackman, D., Spigel, D., Antonia, S., Hellmann, M., . . . Brahmer, J. (2018). Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol*, 36(17), 1675-1684. doi:10.1200/JCO.2017.77.0412
- Gibson, A. J. W., Pabani, A., Dean, M. L., Martos, G., Cheung, W. Y., & Navani, V. (2023). Real-World Treatment Patterns and Effectiveness of Targeted and Immune Checkpoint Inhibitor-Based Systemic Therapy in. *JTO Clin Res Rep*, 4(3), 100460. doi:10.1016/j.jtocrr.2022.100460
- Girard, N., Ruffini, E., Marx, A., Faivre-Finn, C., Peters, S., & Committee, E. G. (2015). Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v40-55. doi:10.1093/annonc/mdv277
- Godoy, M. C., & Naidich, D. P. (2012). Overview and strategic management of subsolid pulmonary nodules. *J Thorac Imaging*, 27(4), 240-248. doi:10.1097/RTI.0b013e31825d515b
- Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M., Griesinger, F., . . . Society, G. C. (2011). Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie*, 65(1), 39-59. doi:10.1055/s-0030-1255961
- Gollard, R., Jhatakia, S., Elliott, M., & Kosty, M. (2010). Large cell/neuroendocrine carcinoma. *Lung Cancer*, 69(1), 13-18. doi:10.1016/j.lungcan.2009.12.011
- Gomez, D. R., Tang, C., Zhang, J., Blumenschein, G. R., Hernandez, M., Lee, J. J., . . . Heymach, J. V. (2019). 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. *J Clin Oncol*, 37(18), 1558-1565. doi:10.1200/JCO.19.00201
- Gorenberg, M., Bar-Shalom, R., & Israel, O. (2008). Patterns of FDG uptake in post-thoracotomy surgical scars in patients with lung cancer. *Br J Radiol*, 81(970), 821-825. doi:10.1259/bjr/26210052
- Gould, M. K., Donington, J., Lynch, W. R., Mazzone, P. J., Midthun, D. E., Naidich, D. P., & Wiener, R. S. (2013). Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e93S-120S. doi:10.1378/chest.12-2351
- Granberg, D., Eriksson, B., Wilander, E., Grimfjård, P., Fjällskog, M. L., Oberg, K., & Skogseid, B. (2001). Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol*, 12(10), 1383-1391.
- Grassi, L., Nanni, M. G., Rodin, G., Li, M., & Caruso, R. (2018). The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. *Ann Oncol*, 29(1), 101-111. doi:10.1093/annonc/mdx526

- Gray, S. G., & Mutti, L. (2020). Immunotherapy for mesothelioma: a critical review of current clinical trials and future perspectives. *Transl Lung Cancer Res*, 9(Suppl 1), S100-S119. doi:10.21037/tlcr.2019.11.23
- Gridelli, C., Ardizzoni, A., Ciardiello, F., Hanna, N., Heymach, J. V., Perrone, F., . . . De Marinis, F. (2008). Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 3(4), 430-440.
- Griesinger, F., Curigliano, G., Thomas, M., Subbiah, V., Baik, C. S., Tan, D. S. W., . . . Mazières, J. (2022). Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol*, 33(11), 1168-1178. doi:10.1016/j.annonc.2022.08.002
- Griffin, A. C., Schwartz, L. E., & Baloch, Z. W. (2011). Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens. *Cytojournal*, 8, 20. doi:10.4103/1742-6413.90081
- Gronberg, B. H., Bremnes, R. M., Flotten, O., Amundsen, T., Brunsvig, P. F., Hjelde, H. H., . . . Sundstrom, S. (2009). Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 27(19), 3217-3224.
- Groome, P. A., Bolejack, V., Crowley, J. J., Kennedy, C., Krasnik, M., Sobin, L. H., & Goldstraw, P. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2(8), 694-705.
- Grønberg, B. H., Halvorsen, T. O., Fløtten, Ø., Brustugun, O. T., Brunsvig, P. F., Aasebø, U., . . . Group, N. L. C. S. (2016). Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol*, 55(5), 591-597. doi:10.3109/0284186X.2015.1092584
- Grønberg, B. H., Killingberg, K. T., Fløtten, Ø., Brustugun, O. T., Hornslien, K., Madebo, T., . . . Halvorsen, T. O. (2021). 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. *Lancet Oncol*, 22(3), 321-331. doi:10.1016/S1470-2045(20)30742-7
- Guckenberger, M., Mantel, F., Gerszten, P. C., Flickinger, J. C., Sahgal, A., Létourneau, D., . . . Kersh, R. (2014). Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol*, 9, 226. doi:10.1186/s13014-014-0226-2
- Guerra, L., De Ponti, E., Elisei, F., Bettinardi, V., Landoni, C., Picchio, M., . . . Messa, C. (2012). Respiratory gated PET/CT in a European multicentre retrospective study: added diagnostic value in detection and characterization of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39(9), 1381-1390. doi:10.1007/s00259-012-2148-2
- Guisier, F., Dubos-Arvis, C., Viñas, F., Doubre, H., Ricordel, C., Ropert, S., . . . Bylicki, O. (2020). Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol*, 15(4), 628-636. doi:10.1016/j.jtho.2019.12.129
- Gulstene, S., Ruwanpura, T., Palma, D., & Joseph, N. (2022). Stereotactic Ablative

Radiotherapy in the Treatment of Early-Stage Lung Cancer - A Done Deal? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 34(11), 733-740. doi:10.1016/j.clon.2022.08.027

- Gunluoglu, M. Z., Melek, H., Medetoglu, B., Demir, A., Kara, H. V., & Dincer, S. I. (2011). The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40(2), 287-290. doi:10.1016/j.ejcts.2010.11.030
- Ha, D., Mazzone, P. J., Ries, A. L., Malhotra, A., & Fuster, M. (2016). The Utility of Exercise Testing in Patients with Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 11(9), 1397-1410. doi:10.1016/j.jtho.2016.04.021
- Hallifax, R. J., Talwar, A., Wrightson, J. M., Edey, A., & Gleeson, F. V. (2017). State-of-the-art: Radiological investigation of pleural disease. *Respir Med*, 124, 88-99. doi:10.1016/j.rmed.2017.02.013
- Hamaji, M., Kojima, F., Omasa, M., Sozu, T., Sato, T., Chen, F., . . . Date, H. (2015). A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 47(4), 602-607. doi:10.1093/ejcts/ezu277
- Hansell, D. M., Bankier, A. A., MacMahon, H., McLoud, T. C., Müller, N. L., & Remy, J. (2008). Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 246(3), 697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712
- Haratake, N., & Seto, T. (2021). NTRK Fusion-positive Non-small-cell Lung Cancer: The Diagnosis and Targeted Therapy. *Clin Lung Cancer*, 22(1), 1-5. doi:10.1016/j.clcc.2020.10.013
- Harpole, D. H., Feldman, J. M., Buchanan, S., Young, W. G., & Wolfe, W. G. (1992). Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg*, 54(1), 50-54; discussion 54-55.
- Hassan, R., Morrow, B., Thomas, A., Walsh, T., Lee, M. K., Gulsuner, S., . . . Churpek, J. E. (2019). Inherited predisposition to malignant mesothelioma and overall survival following platinum chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116(18), 9008-9013. doi:10.1073/pnas.1821510116
- Helbekkmo, N., Sundstrom, S. H., Aasebo, U., Brunsvig, P. F., von Plessen, C., Hjelde, H., . . . Bremnes, R. M. (2007). Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer*, 97(3), 283-289. doi:6603869 [pii] 10.1038/sj.bjc.6603869
- Helland, Å., Solberg, S., & Brustugun, O. T. (2012). Incidence and survival of malignant pleural mesothelioma in norway: a population-based study of 1686 cases. *J Thorac Oncol*, 7(12), 1858-1861. doi:10.1097/JTO.0b013e318275b346
- Hendriks, L. E., Hermans, B. C., van den Beuken-van Everdingen, M. H., Hochstenbag, M. M., & Dingemans, A. M. (2016). Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review. *J Thorac Oncol*, 11(2), 155-173. doi:10.1016/j.jtho.2015.10.001
- Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. Y., . . . Garon, E. B. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 387(10027), 1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- Herbst, R. S., Giaccone, G., de Marinis, F., Reinmuth, N., Vergnenegre, A., Barrios, C. H.,

. . . Spigel, D. R. (2020). Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*, 383(14), 1328-1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346

- Herder, G. J., van Tinteren, H., Golding, R. P., Kostense, P. J., Comans, E. F., Smit, E. F., & Hoekstra, O. S. (2005). Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*, 128(4), 2490-2496. doi:10.1378/chest.128.4.2490
- Hermes, A., Bergman, B., Bremnes, R., Ek, L., Fluge, S., Sederholm, C., . . . Sorenson, S. (2008). Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 26(26), 4261-4267.
- Herth, F., Becker, H. D., & Ernst, A. (2004). Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*, 125(1), 322-325.
- Herth, F. J., Eberhardt, R., Krasnik, M., & Ernst, A. (2008). Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*, 133(4), 887-891. doi:10.1378/chest.07-2535
- Herth, F. J., Ernst, A., Eberhardt, R., Vilmann, P., Dienemann, H., & Krasnik, M. (2006). Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*, 28(5), 910-914. doi:10.1183/09031936.06.00124905
- Hillerdal, G., Sorensen, J. B., Sundstrom, S., Riska, H., Vikstrom, A., & Hjerpe, A. (2008). Treatment of malignant pleural mesothelioma with carboplatin, liposomized doxorubicin, and gemcitabine: a phase II study. *J Thorac Oncol*, 3(11), 1325-1331.
- Hishida, T., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Ishii, G.-i., Iwasaki, M., & Nishiwaki, Y. (2006). Is surgical resection indicated for a solitary non-small cell lung cancer recurrence? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131(4), 838-842.
- Hochmair, M., Weinlinger, C., Schwab, S., Naber, J., Setinek, U., Krenbek, D., . . . Burghuber, O. C. (2019). Treatment of ALK-rearranged non-small-cell lung cancer with brigatinib as second or later lines: real-world observations from a single institution. *Anticancer Drugs*, 30(7), e0787. doi:10.1097/CAD.0000000000000787
- Hollevoet, K., Reitsma, J. B., Creaney, J., Grigoriu, B. D., Robinson, B. W., Scherpereel, A., . . . van Meerbeeck, J. P. (2012). Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*, 30(13), 1541-1549. doi:10.1200/JCO.2011.39.6671
- Holsti, L. R., Pyrhonen, S., Kajanti, M., Mantyla, M., Mattson, K., Maasilta, P., & Kivisaari, L. (1997). Altered fractionation of hemithorax irradiation for pleural mesothelioma and failure patterns after treatment. *Acta Oncol*, 36(4), 397-405.
- Hong, D. S., DuBois, S. G., Kummar, S., Farago, A. F., Albert, C. M., Rohrberg, K. S., . . . Drlon, A. (2020). Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*, 21(4), 531-540. doi:10.1016/S1470-2045(19)30856-3
- Horn, L., Mansfield, A. S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M. J., . . . Group, I. S. (2018). First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 379(23), 2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064

- Hotta, K., Matsuo, K., Ueoka, H., Kiura, K., Tabata, M., & Tanimoto, M. (Writers). (2004). Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. In.
- Huang, J., Detterbeck, F. C., Wang, Z., & Loehrer, P. J. (2011). Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol*, 6(7 Suppl 3), S1691-1697. doi:10.1097/JTO.0b013e3182254ac1
- Huber, R. M., Hansen, K. H., Paz-Ares Rodríguez, L., West, H. L., Reckamp, K. L., Leigh, N. B., . . . Camidge, D. R. (2020). Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol*, 15(3), 404-415. doi:10.1016/j.jtho.2019.11.004
- Hui, D., & Bruera, E. (2016). Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*, 13(3), 159-171. doi:10.1038/nrclinonc.2015.201
- Ignatius Ou, S. H., & Zell, J. A. (2009). The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM Edition. *J Thorac Oncol*, 4(3), 300-310. doi:10.1097/JTO.0b013e318194a355
- Iyoda, A., Hiroshima, K., Moriya, Y., Iwadate, Y., Takiguchi, Y., Uno, T., . . . Yoshino, I. (2009). Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(2), 446-453. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.12.037
- Jakopovic, M., Bitar, L., Seiwert, F., Marusic, A., Krpina, K., & Samarzija, M. (2020). Immunotherapy for thymoma. *J Thorac Dis*, 12(12), 7635-7641. doi:10.21037/jtd-2019-thym-12
- Janni, W., Kiechle, M., Sommer, H., Rack, B., Gauger, K., Heinrigs, M., . . . Group, A. S. (2006). Study participation improves treatment strategies and individual patient care in participating centers. *Anticancer Res*, 26(5B), 3661-3667.
- Jennings, A. L., Davies, A. N., Higgins, J. P., Gibbs, J. S., & Broadley, K. E. (2002). A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*, 57(11), 939-944. doi:10.1136/thorax.57.11.939
- Jensen, L. H., Osterlind, K., & Rytter, C. (2008). Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer*, 62(1), 85-91.
- Johnson, D. B., Chandra, S., & Sosman, J. A. (2018). Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA*, 320(16), 1702-1703. doi:10.1001/jama.2018.13995
- Johnson, M. L., De Langen, J., Waterhouse, D. M., Mazieres, J., Dingemans, A. C., Mountzios, G., . . . Paz-Ares, L. (2022). Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreakK 200 phase III study. *Ann Oncol*, 33, S808-S869.
- Johnson, P. T., Horton, K. M., & Fishman, E. K. (2009). Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics*, 29(5), 1333-1351. doi:10.1148/rg.295095027
- Kaasa, S., Loge, J. H., Aapro, M., Albrecht, T., Anderson, R., Bruera, E., . . . Lundebj, T. (2018). Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*, 19(11), e588-e653. doi:10.1016/S1470-2045(18)30415-7
- Kadota, K., Suzuki, K., Colovos, C., Sima, C. S., Rusch, V. W., Travis, W. D., & Adusumilli, P. S. (2012). A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epithelioid

diffuse malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol*, 25(2), 260-271.
doi:10.1038/modpathol.2011.146

- Kann, B. H., Miccio, J. A., Stahl, J. M., Ross, R., Verma, V., Dosoretz, A. P., . . . Decker, R. H. (2019). Stereotactic body radiotherapy with adjuvant systemic therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: A multi-institutional analysis. *Radiother Oncol*, 132, 188-196. doi:10.1016/j.radonc.2018.10.017
- Kantor, T., & Wakeam, E. (2021). Landmark Trials in the Surgical Management of Mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. doi:10.1245/s10434-021-09589-5
- Kauczor, H. U., Bonomo, L., Gaga, M., Nackaerts, K., Peled, N., Prokop, M., . . . (ERS), E. R. S. (2015). ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J*, 46(1), 28-39. doi:10.1183/09031936.00033015
- Kelly, R. J., Sharon, E., & Hassan, R. (2011). Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma. *Lung Cancer*, 73(3), 256-263. doi:10.1016/j.lungcan.2011.04.014
- Kenmotsu, H., Yamamoto, N., Yamanaka, T., Yoshiya, K., Takahashi, T., Ueno, T., . . . Tsuboi, M. (2020). Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 38(19), 2187-2196. doi:10.1200/JCO.19.02674
- Kennedy, L. C., Bhatia, S., Thompson, J. A., & Grivas, P. (2019). Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*, 17(6), 750-757. doi:10.6004/jnccn.2019.7310
- Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E., Chow, L. Q., Camidge, D. R., . . . Shaw, A. T. (2016). Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. doi:10.1016/S1470-2045(15)00614-2
- Kim, D. W., Tiseo, M., Ahn, M. J., Reckamp, K. L., Hansen, K. H., Kim, S. W., . . . Camidge, D. R. (2017). Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 35(22), 2490-2498. doi:10.1200/JCO.2016.71.5904
- Kodama, K., Doi, O., Higashiyama, M., & Yokouchi, H. (1997). Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114(3), 347-353.
- Komaki, R., & Gomez, D. R. (2014). Radiotherapy for Thymic Carcinoma: Adjuvant, Inductive, and Definitive. *Front Oncol*, 3, 330. doi:10.3389/fonc.2013.00330
- Komiya, T., Ravindra, N., & Powell, E. (2021). Role of Immunotherapy in Stage IV Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Asian Pac J Cancer Prev*, 22(2), 365-370. doi:10.31557/APJCP.2021.22.2.365
- Konge, L., Vilmann, P., Clementsen, P., Annema, J. T., & Ringsted, C. (2012). Reliable and valid assessment of competence in endoscopic ultrasonography and fine-needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Endoscopy*, 44(10), 928-933. doi:10.1055/s-0032-1309892
- Korse, C. M., Taal, B. G., Vincent, A., van Velthuisen, M. L., Baas, P., Buning-Kager, J. C., . . . Bonfrer, J. M. (2012). Choice of tumour markers in patients with

neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer*, 48(5), 662-671.
doi:10.1016/j.ejca.2011.08.012

- Korst, R. J., Bezjak, A., Blackmon, S., Choi, N., Fidas, P., Liu, G., . . . Keshavjee, S. (2014). Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147(1), 36-44, 46.e31. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.08.061
- Kozower, B. D., Larner, J. M., Detterbeck, F. C., & Jones, D. R. (2013). Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e369S-e399S. doi:10.1378/chest.12-2362
- Kreuter, M., Vansteenkiste, J., Fischer, J. R., Eberhardt, W., Zabeck, H., Kollmeier, J., . . . investigators, T. (2013). Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol*, 24(4), 986-992.
doi:10.1093/annonc/mds578
- Krug, L. M., Pass, H. I., Rusch, V. W., Kindler, H. L., Sugarbaker, D. J., Rosenzweig, K. E., . . . Vogelzang, N. J. (2009). Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 27(18), 3007-3013.
doi:10.1200/JCO.2008.20.3943
- Kulke, M. H., Lenz, H. J., Meropol, N. J., Posey, J., Ryan, D. P., Picus, J., . . . Fuchs, C. S. (2008). Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 26(20), 3403-3410. doi:10.1200/JCO.2007.15.9020
- Kumar, A., Weber, M. H., Gokaslan, Z., Wolinsky, J. P., Schmidt, M., Rhines, L., . . . Fisher, C. G. (2017). Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment: A Systematic Review. *Clin Spine Surg*, 30(4), 156-163.
doi:10.1097/BSD.0000000000000528
- Lad, T., Piantadosi, S., Thomas, P., Payne, D., Ruckdeschel, J., & Giaccone, G. (1994). A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*, 106(6 Suppl), 320S-323S.
- Lakha, S., Gomez, J. E., Flores, R. M., & Wisnivesky, J. P. (2014). Prognostic significance of visceral pleural involvement in early-stage lung cancer. *Chest*, 146(6), 1619-1626. doi:10.1378/chest.14-0204
- Lamba, N., Muskens, I. S., DiRisio, A. C., Meijer, L., Briceno, V., Edrees, H., . . . Broekman, M. L. (2017). Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*, 12(1), 106. doi:10.1186/s13014-017-0840-x
- Le Péchoux, C., Dunant, A., Senan, S., Wolfson, A., Quoix, E., Faivre-Finn, C., . . . Group, P. C. I. P. C. (2009). 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. *Lancet Oncol*, 10(5), 467-474. doi:10.1016/S1470-2045(09)70101-9

- Le Pécoux, C., Laplanche, A., Faivre-Finn, C., Ciuleanu, T., Wanders, R., Lerouge, D., . . . Group, P. C. I. P. C. (2011). Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol*, 22(5), 1154-1163. doi:10.1093/annonc/mdq576
- Le Treut, J., Sault, M. C., Lena, H., Souquet, P. J., Vergnenegre, A., Le Caer, H., . . . Chouaid, C. (2013). Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol*, 24(6), 1548-1552. doi:10.1093/annonc/mdt009
- Lee, H. S., Lee, G. K., Kim, M. S., Lee, J. M., Kim, H. Y., Nam, B. H., . . . Hwangbo, B. (2008). Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest*, 134(2), 368-374. doi:10.1378/chest.07-2105
- Lee, T. H., Marcantonio, E. R., Mangione, C. M., Thomas, E. J., Polanczyk, C. A., Cook, E. F., . . . Goldman, L. (1999). Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 100(10), 1043-1049.
- Leonardi, G. C., Gainor, J. F., Altan, M., Kravets, S., Dahlberg, S. E., Gedmintas, L., . . . Awad, M. M. (2018). Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol*, 36(19), 1905-1912. doi:10.1200/JCO.2017.77.0305
- Li, A., Garcia, D. A., Lyman, G. H., & Carrier, M. (2019). Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 173, 158-163. doi:10.1016/j.thromres.2018.02.144
- Liao, Z., Lee, J. J., Komaki, R., Gomez, D. R., O'Reilly, M. S., Fossella, F. V., . . . Mohan, R. (2018). Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 36(18), 1813-1822. doi:10.1200/JCO.2017.74.0720
- Lim, E., Baldwin, D., Beckles, M., Duffy, J., Entwisle, J., Faivre-Finn, C., . . . Ireland, S. f. C. S. i. G. B. a. (2010). Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*, 65 Suppl 3, iii1-27. doi:10.1136/thx.2010.145938
- Lim, S. M., Kim, H. R., Lee, J. S., Lee, K. H., Lee, Y. G., Min, Y. J., . . . Cho, B. C. (2017). Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol*, 35(23), 2613-2618. doi:10.1200/JCO.2016.71.3701
- Limonnik, V., Abel, S., Finley, G. G., Long, G. S., & Wegner, R. E. (2020). Factors associated with treatment receipt and overall survival for patients with locally advanced large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A National Cancer Database analysis. *Lung Cancer*, 150, 107-113. doi:10.1016/j.lungcan.2020.10.001
- Lindberg, K., Grozman, V., Karlsson, K., Lindberg, S., Lax, I., Wersäll, P., . . . Lewensohn, R. (2021). The HILUS-Trial-a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Thorac Oncol*, 16(7), 1200-1210. doi:10.1016/j.jtho.2021.03.019

- Lisberg, A., Cummings, A., Goldman, J. W., Bornazyan, K., Reese, N., Wang, T., . . . Garon, E. B. (2018). A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*, 13(8), 1138-1145. doi:10.1016/j.jtho.2018.03.035
- Liu, X., Jia, Y., Stoopler, M. B., Shen, Y., Cheng, H., Chen, J., . . . Borczuk, A. C. (2015). Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2015.62.0674
- Lock, M. I., Hoyer, M., Bydder, S. A., Okunieff, P., Hahn, C. A., Vichare, A., & Dawson, L. A. (2012). An international survey on liver metastases radiotherapy. *Acta Oncol*, 51(5), 568-574. doi:10.3109/0284186X.2012.681700
- Loehrer, P. J., Wang, W., Johnson, D. H., Aisner, S. C., Ettinger, D. S., & Trial, E. C. O. G. P. I. (2004). Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 22(2), 293-299. doi:10.1200/JCO.2004.02.047
- Lou, F., Huang, J., Sima, C. S., Dycoco, J., Rusch, V., & Bach, P. B. (2013). Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145(1), 75-81; discussion 81-72. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.030
- Louw, A., Panou, V., Szejniuk, W. M., Meristoudis, C., Chai, S. M., van Vliet, C., . . . Røe, O. D. (2022). BAP1 Loss by Immunohistochemistry Predicts Improved Survival to First-Line Platinum and Pemetrexed Chemotherapy for Patients With Pleural Mesothelioma: A Validation Study. *J Thorac Oncol*, 17(7), 921-930. doi:10.1016/j.jtho.2022.04.008
- Lund-Iversen, M., Grøholt, K. K., Helland, Å., Borgen, E., & Brustugun, O. T. (2015). NUT expression in primary lung tumours. *Diagn Pathol*, 10, 156. doi:10.1186/s13000-015-0395-9
- Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., . . . Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350(21), 2129-2139.
- Mackley, H. B., & Videtic, G. M. (2006). Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. *Oncology (Williston Park)*, 20(12), 1537-1543; discussion 1544-1535, 1549.
- MacMahon, H., Naidich, D. P., Goo, J. M., Lee, K. S., Leung, A. N. C., Mayo, J. R., . . . Bankier, A. A. (2017). Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*, 284(1), 228-243. doi:10.1148/radiol.2017161659
- MacManus, M., Nestle, U., Rosenzweig, K. E., Carrio, I., Messa, C., Belohlavek, O., . . . Jeremic, B. (2009). Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*, 91(1), 85-94.
- Manhire, A., Charig, M., Clelland, C., Gleeson, F., Miller, R., Moss, H., . . . BTS. (2003). Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*, 58(11), 920-936.
- Manhire, A. R., Richardson, C. M., & Gleeson, F. V. (2003). Lung biopsy guidelines--for the obedience of fools and guidance of wise men. *Thorax*, 58(11), 913-914.

- Manohar, S., Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Markovic, S. N., & Herrmann, S. M. (2020). Systematic Review of the Safety of Immune Checkpoint Inhibitors Among Kidney Transplant Patients. *Kidney Int Rep*, 5(2), 149-158. doi:10.1016/j.ekir.2019.11.015
- Mao, J., Kocak, Z., Zhou, S., Garst, J., Evans, E. S., Zhang, J., . . . Marks, L. B. (2007). The impact of induction chemotherapy and the associated tumor response on subsequent radiation-related changes in lung function and tumor response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(5), 1360-1369. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.003
- Marinaccio, A., Binazzi, A., Cauzillo, G., Cavone, D., Zotti, R. D., Ferrante, P., . . . Tumino, R. (2007). Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register. *Eur J Cancer*, 43(18), 2722-2728. doi:S0959-8049(07)00748-4 [pii] 10.1016/j.ejca.2007.09.018
- Marom, E. M. (2013). Advances in thymoma imaging. *J Thorac Imaging*, 28(2), 69-80; quiz 81-63. doi:10.1097/RTI.0b013e31828609a0
- Martinou, M., & Gaya, A. (2013). Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol*, 40(2), 178-185. doi:10.1053/j.seminoncol.2013.01.007
- Marx, A., Chan, J. K. C., Chalabreysse, L., Dacic, S., Detterbeck, F., French, C. A., . . . Ströbel, P. (2022). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? *J Thorac Oncol*, 17(2), 200-213. doi:10.1016/j.jtho.2021.10.010
- Masaoka, A. (2010). Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol*, 5(10 Suppl 4), S304-312. doi:10.1097/JTO.0b013e3181f20c05
- Massoth, L. R., Hung, Y. P., Dias-Santagata, D., Onozato, M., Shah, N., Severson, E., . . . Williams, E. A. (2020). Pan-Cancer Landscape Analysis Reveals Recurrent KMT2A- MAML2 Gene Fusion in Aggressive Histologic Subtypes of Thymoma. *JCO Precis Oncol*, 4. doi:10.1200/PO.19.00288
- Matheos, T., Ram, L., & Canelli, R. (2020). Preoperative Evaluation for Thoracic Surgery. *Thorac Surg Clin*, 30(3), 241-247. doi:10.1016/j.thorsurg.2020.04.003
- Matsumoto, R., Takamori, S., Yokoyama, S., Hashiguchi, T., Murakami, D., Yoshiyama, K., . . . Akagi, Y. (2018). Lung function in the late postoperative phase and influencing factors in patients undergoing pulmonary lobectomy. *J Thorac Dis*, 10(5), 2916-2923. doi:10.21037/jtd.2018.05.27
- McKenna, R. J., Mahtabifard, A., Yap, J., McKenna, R., Fuller, C., Merhadi, A., & Hakimian, B. (2008). Wedge resection and brachytherapy for lung cancer in patients with poor pulmonary function. *Ann Thorac Surg*, 85(2), 733-736.
- Mehta, V. (2005). Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63(1), 5-24. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.047
- Mesko, S., & Gomez, D. (2018). Proton Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 19(12), 76. doi:10.1007/s11864-018-0588-z
- Moertel, C. G., & Hanley, J. A. (1979). Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials*, 2(4), 327-334.
- Moertel, C. G., Kvols, L. K., O'Connell, M. J., & Rubin, J. (1991). Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of

major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*, 68(2), 227-232.

- Mok, T. S., Wu, Y. L., Ahn, M. J., Garassino, M. C., Kim, H. R., Ramalingam, S. S., . . . Investigators, A. (2017). Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 376(7), 629-640. doi:10.1056/NEJMoa1612674
- Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T., Saijo, N., . . . Fukuoka, M. (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361(10), 947-957.
- Mok, T. S. K., Wu, Y. L., Kudaba, I., Kowalski, D. M., Cho, B. C., Turna, H. Z., . . . Investigators, K.-. (2019). Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 393(10183), 1819-1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
- Mollberg, N. M., & Ferguson, M. K. (2013). Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach. *Ann Thorac Surg*, 95(3), 1112-1121. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.09.075
- Moore, W., Freiberg, E., Bishawi, M., Halbreiner, M. S., Matthews, R., Baram, D., & Bilfinger, T. V. (2013). FDG-PET imaging in patients with pulmonary carcinoid tumor. *Clin Nucl Med*, 38(7), 501-505. doi:10.1097/RLU.0b013e318279f0f5
- Mulvenna, P., Nankivell, M., Barton, R., Faivre-Finn, C., Wilson, P., McColl, E., . . . Langley, R. E. (2016). 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*, 388(10055), 2004-2014. doi:10.1016/S0140-6736(16)30825-X
- Munavvar, M., Khan, M. A., Edwards, J., Waqaruddin, Z., & Mills, J. (2007). The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease? *Eur Respir J*, 29(3), 571-574. doi:10.1183/09031936.00101706
- Naidich, D. P., Bankier, A. A., MacMahon, H., Schaefer-Prokop, C. M., Pistolesi, M., Goo, J. M., . . . Travis, W. D. (2013). Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*, 266(1), 304-317. doi:10.1148/radiol.12120628
- Naidoo, J., Santos-Zabala, M. L., Iyriboz, T., Woo, K. M., Sima, C. S., Fiore, J. J., . . . Pietanza, M. C. (2016). Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer*, 17(5), e121-e129. doi:10.1016/j.clcc.2016.01.003
- Nantavithya, C., Gomez, D. R., Wei, X., Komaki, R., Liao, Z., Lin, S. H., . . . Chang, J. Y. (2018). Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Body Proton Therapy for High-Risk, Medically Inoperable, Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 101(3), 558-563. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.02.022
- Narayan, S., & Thomas, C. R., Jr. (2006). Multimodality therapy for Pancoast tumor. *Nat Clin Pract Oncol*, 3(9), 484-491.
- Neyman, K., Sundset, A., Naalsund, A., Espinoza, A., Solberg, S., Kongerud, J., & Fosse, E. (2012). Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical

resection: a retrospective study. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 19(1), 29-34.
doi:10.1097/LBR.0b013e3182446b52

- Nezu, K., Kushibe, K., Tojo, T., Takahama, M., & Kitamura, S. (1998). Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest*, 113(6), 1511-1516.
- Ng, T. L., Narasimhan, N., Gupta, N., Venkatakrishnan, K., Kerstein, D., & Camidge, D. R. (2020). Early-Onset Pulmonary Events Associated With Brigatinib Use in Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*, 15(7), 1190-1199. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.011
- Nguyen, Q. N., Chun, S. G., Chow, E., Komaki, R., Liao, Z., Zacharia, R., . . . Lewis, V. O. (2019). Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0192
- Nishino, M., Giobbie-Hurder, A., Gargano, M., Suda, M., Ramaiya, N. H., & Hodi, F. S. (2013). Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*, 19(14), 3936-3943. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0895
- Noonan, C. W. (2017). Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma. *Ann Transl Med*, 5(11), 234. doi:10.21037/atm.2017.03.74
- Nussbaum, D. P., Speicher, P. J., Gulack, B. C., Hartwig, M. G., Onaitis, M. W., D'Amico, T. A., & Berry, M. F. (2015). Defining the role of adjuvant chemotherapy after lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*, 99(2), 428-434. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.08.030
- O'Brien, M. E., Ciuleanu, T. E., Tsekov, H., Shparyk, Y., Cuceviá, B., Juhasz, G., . . . Crofts, T. (2006). Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 24(34), 5441-5447. doi:10.1200/JCO.2006.06.5821
- O'Brien, M. E., Watkins, D., Ryan, C., Priest, K., Corbishley, C., Norton, A., . . . Sayer, R. (2006). A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol*, 17(2), 270-275. doi:10.1093/annonc/mdj073
- O'Rourke, N., Garcia, J. C., Paul, J., Lawless, C., McMenemin, R., & Hill, J. (2007). A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol*, 84(1), 18-22.
- Oh, J. R., Seo, J. H., Chong, A., Min, J. J., Song, H. C., Kim, Y. C., & Bom, H. S. (2012). Whole-body metabolic tumour volume of 18F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39(6), 925-935. doi:10.1007/s00259-011-2059-7
- Oken, M. M., Hocking, W. G., Kvale, P. A., Andriole, G. L., Buys, S. S., Church, T. R., . . . Team, P. P. (2011). Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*, 306(17), 1865-1873. doi:10.1001/jama.2011.1591
- Ou, S. H., Ahn, J. S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J. C., Hughes, B., . . . Kim, D. W. (2016). Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*, 34(7), 661-668. doi:10.1200/jco.2015.63.9443

- Ou, S. I., Nishio, M., Ahn, M. J., Mok, T., Barlesi, F., Zhou, C., . . . Kim, E. S. (2022). Efficacy of Brigatinib in Patients With Advanced ALK-Positive NSCLC Who Progressed on Alectinib or Ceritinib: ALK in Lung Cancer Trial of brigAtinib-2 (ALTA-2). *J Thorac Oncol*. doi:10.1016/j.jtho.2022.08.018
- Owen, D. H., Benner, B., Wei, L., Sukrithan, V., Goyal, A., Zhou, Y., . . . Konda, B. (2022). A phase 2 clinical trial of nivolumab and temozolomide for neuroendocrine neoplasms. *Clin Cancer Res*. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-1552
- Padda, S. K., Riess, J. W., Schwartz, E. J., Tian, L., Kohrt, H. E., Neal, J. W., . . . Wakelee, H. A. (2015). Diffuse high intensity PD-L1 staining in thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol*, 10(3), 500-508. doi:10.1097/JTO.0000000000000429
- Page, S., Milner-Watts, C., Perna, M., Janzic, U., Vidal, N., Kaudeer, N., . . . O'Brien, M. (2020). Systemic treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 132, 187-198. doi:10.1016/j.ejca.2020.03.006
- Paik, P. K., Felip, E., Veillon, R., Sakai, H., Cortot, A. B., Garassino, M. C., . . . Le, X. (2020). Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*, 383(10), 931-943. doi:10.1056/NEJMoa2004407
- Palussière, J., Cazayus, M., Cousin, S., Cabart, M., Chomy, F., Catena, V., & Buy, X. (2021). Is There a Role for Percutaneous Ablation for Early Stage Lung Cancer? What Is the Evidence? *Curr Oncol Rep*, 23(7), 81. doi:10.1007/s11912-021-01072-4
- Pancoast, H. (1932). Superior pulmonary sulcus tumor. *JAMA*, 99, 1391-1396.
- Park, C. M., Goo, J. M., Kim, T. J., Lee, H. J., Lee, K. W., Lee, C. H., . . . Im, J. G. (2008). Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers: what is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions? *Chest*, 133(6), 1402-1409. doi:10.1378/chest.07-2568
- Park, E. A., Goo, J. M., Lee, J. W., Kang, C. H., Lee, H. J., Lee, C. H., . . . Im, J. G. (2009). Efficacy of computer-aided detection system and thin-slab maximum intensity projection technique in the detection of pulmonary nodules in patients with resected metastases. *Invest Radiol*, 44(2), 105-113. doi:10.1097/RLI.0b013e318190fcdc
- Park, K., Haura, E. B., Leighl, N. B., Mitchell, P., Shu, C. A., Girard, N., . . . Cho, B. C. (2021). Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*, 39(30), 3391-3402. doi:10.1200/JCO.21.00662
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Payne, R., Saris, S., Kryscio, R. J., . . . Young, B. (2005). Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*, 366(9486), 643-648.
- Patel, A., Roshkovan, L., McNulty, S., Alley, E., Torigian, D. A., Nachiappan, A. C., . . . Katz, S. I. (2021). Delayed-Phase Enhancement for Evaluation of Malignant Pleural Mesothelioma on Computed Tomography: A Prospective Cohort Study. *Clin Lung Cancer*, 22(3), 210-217.e211. doi:10.1016/j.clc.2020.06.002
- Patel, N. V., Yu, N. Y., Koroulakis, A., Diwanji, T., Sawant, A., Sio, T. T., & Mohindra, P. (2021). Proton therapy for thoracic malignancies: a review of oncologic outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*, 21(2), 177-191. doi:10.1080/14737140.2021.1844567
- Patel, S. H., Robbins, J. R., Gore, E. M., Bradley, J. D., Gaspar, L. E., Germano, I., . . .

- Metastases, E. P. o. R. O. B. (2012). ACR Appropriateness Criteria® follow-up and retreatment of brain metastases. *Am J Clin Oncol*, 35(3), 302-306. doi:10.1097/COC.0b013e31824be246
- Payne, C., Larkin, P. J., McIlfratrick, S., Dunwoody, L., & Gracey, J. H. (2013). Exercise and nutrition interventions in advanced lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol*, 20(4), e321-337. doi:10.3747/co.20.1431
- Paz-Ares, L., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., . . . investigators, C. (2019). 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*, 394(10212), 1929-1939. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
- Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., . . . Investigators, K.-. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 379(21), 2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865
- Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., Robinson, A., Soto Parra, H., Mazières, J., . . . Halmos, B. (2020). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*, 15(10), 1657-1669. doi:10.1016/j.jtho.2020.06.015
- Pedersen, J. H., Sørensen, J. B., Saghir, Z., Fløtten, Ø., Brustugun, O. T., Ashraf, H., . . . Gudbjartsson, T. (2017). Implementation of lung cancer CT screening in the Nordic countries. *Acta Oncol*, 56(10), 1249-1257. doi:10.1080/0284186X.2017.1329592
- Pelayo Alvarez, M., Gallego Rubio, O., Bonfill Cosp, X., & Agra Varela, Y. (2009). Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD001990. doi:10.1002/14651858.CD001990.pub2
- Perigaud, C., Bridji, B., Roussel, J. C., Sagan, C., Mugniot, A., Duveau, D., . . . Despins, P. (2009). Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 36(4), 731-736. doi:10.1016/j.ejcts.2009.05.044
- Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S., Kim, D. W., . . . Investigators, A. T. (2017). Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1704795
- Pignon, J. P., Arriagada, R., Ihde, D. C., Johnson, D. H., Perry, M. C., Souhami, R. L., . . . Lebeau, B. (1992). A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 327(23), 1618-1624.
- Pijls-Johannesma, M. C. G., De Ruyscher, D., Lambin, P., Rutten, I., & Vansteenkiste, J. F. (2005). Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(1).
- Planchard, D., Besse, B., Groen, H. J., Souquet, P. J., Quoix, E., Baik, C. S., . . . Johnson, B. E. (2016). Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17(7), 984-993. doi:10.1016/S1470-2045(16)30146-2
- Planchard, D., Besse, B., Groen, H. J. M., Hashemi, S. M. S., Mazieres, J., Kim, T. M., . . .

- Johnson, B. E. (2022). Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol*, 17(1), 103-115. doi:10.1016/j.jtho.2021.08.011
- Planchard, D., Smit, E. F., Groen, H. J. M., Mazieres, J., Besse, B., Helland, Å., . . . Johnson, B. E. (2017). Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 18(10), 1307-1316. doi:10.1016/S1470-2045(17)30679-4
- Polanski, J., Jankowska-Polanska, B., Rosinczuk, J., Chabowski, M., & Szymanska-Chabowska, A. (2016). Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*, 9, 1023-1028. doi:10.2147/OTT.S100685
- Poldermans, D., Bax, J. J., Boersma, E., De Hert, S., Eeckhout, E., Fowkes, G., . . . (ESA), E. S. o. A. (2010). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*, 27(2), 92-137. doi:10.1097/EJA.0b013e328334c017
- Popat, S., Curioni-Fontecedro, A., Dafni, U., Shah, R., O'Brien, M., Pope, A., . . . Stahel, R. A. (2020). A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol*, 31(12), 1734-1745. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.009
- Postmus, P. E., Kerr, K. M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D. A., Vansteenkiste, J., . . . Committee, E. G. (2017). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28(suppl_4), iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
- Pozzessere, C., Lazor, R., Jumeau, R., Peters, S., Prior, J. O., & Beigelman-Aubry, C. (2021). Imaging Features of Pulmonary Immune-related Adverse Events. *J Thorac Oncol*, 16(9), 1449-1460. doi:10.1016/j.jtho.2021.05.017
- Prelaj, A., Pircher, C. C., Massa, G., Martelli, V., Corrao, G., Lo Russo, G., . . . Rebutzi, S. E. (2021). Beyond First-Line Immunotherapy: Potential Therapeutic Strategies Based on Different Pattern Progressions: Oligo and Systemic Progression. *Cancers (Basel)*, 13(6). doi:10.3390/cancers13061300
- Pujol, J. L., Greillier, L., Audigier-Valette, C., Moro-Sibilot, D., Uwer, L., Hureau, J., . . . Souquet, P. J. (2019). A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol*, 14(5), 903-913. doi:10.1016/j.jtho.2019.01.008
- Radovich, M., Pickering, C. R., Felau, I., Ha, G., Zhang, H., Jo, H., . . . Network, C. G. A. (2018). The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors. *Cancer Cell*, 33(2), 244-258.e210. doi:10.1016/j.ccell.2018.01.003
- Rajan, A., Carter, C. A., Berman, A., Cao, L., Kelly, R. J., Thomas, A., . . . Giaccone, G. (2014). Cixutumumab for patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumours: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15(2), 191-200. doi:10.1016/S1470-2045(13)70596-5

- Ramalingam, S. S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B. C., Gray, J. E., Ohe, Y., . . . Investigators, F. (2020). Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, *382*(1), 41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
- Raman, V., Jawitz, O. K., Yang, C. J., Tong, B. C., D'Amico, T. A., Berry, M. F., & Harpole, D. H. (2019). Adjuvant Therapy for Patients With Early Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer: A National Analysis. *Ann Thorac Surg*, *108*(2), 377-383. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.03.053
- Raman, V., Jawitz, O. K., Yang, C. J., Voigt, S. L., Tong, B. C., D'Amico, T. A., & Harpole, D. H. (2019). Outcomes for Surgery in Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer. *J Thorac Oncol*, *14*(12), 2143-2151. doi:10.1016/j.jtho.2019.09.005
- Reck, M., Kaiser, R., Mellemegaard, A., Douillard, J. Y., Orlov, S., Krzakowski, M., . . . Group, L.-L. S. (2014). 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. *Lancet Oncol*, *15*(2), 143-155. doi:10.1016/S1470-2045(13)70586-2
- Reck, M., Mok, T. S. K., Nishio, M., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., . . . Group, I. S. (2019). 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. *Lancet Respir Med*, *7*(5), 387-401. doi:10.1016/S2213-2600(19)30084-0
- Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., De Ruyscher, D., Kerr, K. M., Peters, S., & Group, E. G. W. (2014). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *25* Suppl 3, iii27-39. doi:10.1093/annonc/mdu199
- Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., . . . Investigators, K.-. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, *375*(19), 1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
- Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P., Ramlau, R., Gorbounova, V., Hirsh, V., . . . Group, B. S. (2010). Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*, *21*(9), 1804-1809. doi:10.1093/annonc/mdq020
- Refai, M., Brunelli, A., Salati, M., Pompili, C., Xiumè, F., & Sabbatini, A. (2011). Efficacy of anterior fissureless technique for right upper lobectomies: a case-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, *39*(6), 1043-1046. doi:10.1016/j.ejcts.2010.09.039
- Rekhtman, N. (2010). Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*, *134*(11), 1628-1638. doi:10.5858/2009-0583-RAR.1
- Rekhtman, N., Desmeules, P., Litvak, A. M., Pietanza, M. C., Santos-Zabala, M. L., Ni, A., . . . Lai, W. C. (2019). Stage IV lung carcinoids: spectrum and evolution of proliferation rate, focusing on variants with elevated proliferation indices. *Mod Pathol*, *32*(8), 1106-1122. doi:10.1038/s41379-019-0248-2
- Reveiz, L., Rueda, J. R., & Cardona, A. F. (2012). Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, *12*, CD004284. doi:10.1002/14651858.CD004284.pub3

- Rheinheimer, S., Heussel, C. P., Mayer, P., Gaissmaier, L., Bozorgmehr, F., Winter, H., . . . Christopoulos, P. (2020). Oligoprogressive Non-Small-Cell Lung Cancer under Treatment with PD-(L)1 Inhibitors. *Cancers (Basel)*, 12(4). doi:10.3390/cancers12041046
- Ricciuti, B., Dahlberg, S. E., Adeni, A., Sholl, L. M., Nishino, M., & Awad, M. M. (2019). Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*, JCO1900189. doi:10.1200/JCO.19.00189
- Rieber, J., Schmitt, J., Warth, A., Muley, T., Kappes, J., Eichhorn, F., . . . Rieken, S. (2015). Outcome and prognostic factors of multimodal therapy for pulmonary large-cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Med Res*, 20, 64. doi:10.1186/s40001-015-0158-9
- Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J., . . . Group, O. S. (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 389(10066), 255-265. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
- Robert, C., Ribas, A., Hamid, O., Daud, A., Wolchok, J. D., Joshua, A. M., . . . Hodi, F. S. (2018). Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*, 36(17), 1668-1674. doi:10.1200/JCO.2017.75.6270
- Romi, F. (2011). Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis*, 2011, 474512. doi:10.4061/2011/474512
- Romi, F., Skeie, G. O., Aarli, J. A., & Gilhus, N. E. (2000). Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol*, 247(5), 369-375.
- Ropper, A. E., & Ropper, A. H. (2017). Acute Spinal Cord Compression. *N Engl J Med*, 376(14), 1358-1369. doi:10.1056/NEJMra1516539
- Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., . . . Toracica, S. L. C. G. i. c. w. G. F. d. P.-C. a. A. I. O. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13(3), 239-246. doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X
- Rossi, G., Cavazza, A., Marchioni, A., Longo, L., Migaldi, M., Sartori, G., . . . Brambilla, E. (2005). Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 23(34), 8774-8785. doi:10.1200/JCO.2005.02.8233
- Rostad, H., Naalsund, A., Jacobsen, R., Strand, T. E., Scott, H., Heyerdahl Strøm, E., & Norstein, J. (2004). Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg*, 26(4), 782-786. doi:10.1016/j.ejcts.2004.06.011
- Roth, K., Hardie, J. A., Andreassen, A. H., Leh, F., & Eagan, T. M. (2008). Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques. *BMC Pulm Med*, 8, 2. doi:10.1186/1471-2466-8-2
- Roth, K., Hardie, J. A., Andreassen, A. H., Leh, F., & Eagan, T. M. (2009). Cost minimization analysis for combinations of sampling techniques in bronchoscopy of

endobronchial lesions. *Respir Med*, 103(6), 888-894.
doi:10.1016/j.rmed.2008.12.012

- Rowell, N. P., & Gleeson, F. V. (2001). Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD001316.
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., . . . America, I. D. S. o. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*, 58(3), e44-100.
doi:10.1093/cid/cit684
- Rubins, J., Unger, M., Colice, G. L., & Physicians, A. C. o. C. (2007). Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 355S-367S. doi:10.1378/chest.07-1390
- Rudin, C. M., Awad, M. M., Navarro, A., Gottfried, M., Peters, S., Csőszi, T., . . . Investigators, K.-. (2020). Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*, 38(21), 2369-2379.
doi:10.1200/JCO.20.00793
- Rudin, C. M., Ismaila, N., Hann, C. L., Malhotra, N., Movsas, B., Norris, K., . . . Giaccone, G. (2015). Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol*, 33(34), 4106-4111. doi:10.1200/JCO.2015.63.7918
- Rudin, C. M., Poirier, J. T., Byers, L. A., Dive, C., Dowlati, A., George, J., . . . Gazdar, A. F. (2019). Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer*, 19(5), 289-297. doi:10.1038/s41568-019-0133-9
- Ruffini, E., Detterbeck, F., Van Raemdonck, D., Rocco, G., Thomas, P., Weder, W., . . . Venuta, F. (2014). Thymic Carcinoma: A Cohort Study of Patients from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Oncol*, 9, 541-548.
- Rusch, V. W. (2006). Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol*, 7(12), 997-1005.
- Rusch, V. W., Chansky, K., Kindler, H. L., Nowak, A. K., Pass, H. I., Rice, D. C., . . . IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, a. b., and participating institutions. (2016). The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 11(12), 2112-2119.
doi:10.1016/j.jtho.2016.09.124
- Rusch, V. W., Giroux, D. J., Kraut, M. J., Crowley, J., Hazuka, M., Winton, T., . . . Gandara, D. (2007). Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*, 25(3), 313-318.
- Rusthoven, C. G., Yamamoto, M., Bernhardt, D., Smith, D. E., Gao, D., Serizawa, T., . . . Robin, T. P. (2020). Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol*, 6(7), 1028-1037. doi:10.1001/jamaoncol.2020.1271
- Sabari, J. K., Leonardi, G. C., Shu, C. A., Umeton, R., Montecalvo, J., Ni, A., . . . Drilon, A. (2018). PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to

immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*, 29(10), 2085-2091. doi:10.1093/annonc/mdy334

Sadikov, E., Bezjak, A., Yi, Q. L., Wells, W., Dawson, L., Millar, B. A., & Laperriere, N. (2007). Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 19(7), 532-538. doi:10.1016/j.clon.2007.06.001

Sagerup, C. M., Småstuen, M., Johannesen, T. B., Helland, Å., & Brustugun, O. T. (2011). Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases. *Thorax*, 66(4), 301-307. doi:thx.2010.151621 [pii] 10.1136/thx.2010.151621

Saghir, Z., Dirksen, A., Ashraf, H., Bach, K. S., Brodersen, J., Clementsen, P. F., . . . Pedersen, J. H. (2012). CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*, 67(4), 296-301. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200736

Saji, H., Tsuboi, M., Matsubayashi, J., Miyajima, K., Shimada, Y., Imai, K., . . . Ikeda, N. (2010). Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anticancer Drugs*, 21(1), 89-93. doi:10.1097/CAD.0b013e328330fd79

Salati, M., & Brunelli, A. (2012). Preoperative assessment of patients for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med*, 18(4), 289-294. doi:10.1097/MCP.0b013e3283539776

Salati, M., & Brunelli, A. (2016). Risk Stratification in Lung Resection. *Curr Surg Rep*, 4(11), 37. doi:10.1007/s40137-016-0158-x

Salazar, M. C., Rosen, J. E., Wang, Z., Arnold, B. N., Thomas, D. C., Herbst, R. S., . . . Boffa, D. J. (2017). Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol*, 3(5), 610-619. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5829

Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A., . . . Johnson, D. H. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 355(24), 2542-2550.

Santoro, A., O'Brien, M. E., Stahel, R. A., Nackaerts, K., Baas, P., Karthaus, M., . . . Manegold, C. (2008). Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*, 3(7), 756-763. doi:10.1097/JTO.0b013e31817c73d6

Saunders, Y., Ross, J. R., Broadley, K. E., Edmonds, P. M., & Patel, S. (Writers). (2004). Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. In

Scherpereel, A., Astoul, P., Baas, P., Berghmans, T., Clayson, H., de Vuyst, P., . . . Force, E. R. S. E. S. o. T. S. T. (2010). Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*, 35(3), 479-495. doi:10.1183/09031936.00063109

Schild, S. E., Bonner, J. A., Shanahan, T. G., Brooks, B. J., Marks, R. S., Geyer, S. M., . . . Jett, J. R. (2004). Long-term results of a phase III trial comparing once-daily

radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59(4), 943-951.

- Schild, S. E., Sio, T. T., Daniels, T. B., Chun, S. G., & Rades, D. (2017). Prophylactic Cranial Irradiation for Extensive Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract*, 13(11), 732-738. doi:10.1200/JOP.2017.026765
- Schindewolf, M., & Weitz, J. I. (2020). Broadening the Categories of Patients Eligible for Extended Venous Thromboembolism Treatment. *Thromb Haemost*, 120(1), 14-26. doi:10.1055/s-0039-3400302
- Schmidt-Hansen, M., Baldwin, D. R., & Hasler, E. (2012). What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review. *J Thorac Oncol*, 7(5), 821-824. doi:10.1097/JTO.0b013e31824afc55
- Schneider, B. J., Ismaila, N., Aerts, J., Chiles, C., Daly, M. E., Detterbeck, F. C., . . . Altorki, N. (2020). Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 38(7), 753-766. doi:10.1200/JCO.19.02748
- Schneider, B. J., Saxena, A., & Downey, R. J. (2011). Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 9(10), 1132-1139.
- Schneider, J. (2006). Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem*, 42, 1-41.
- Schoenfeld, A. J., Arbour, K. C., Rizvi, H., Iqbal, A. N., Gadgeel, S. M., Girshman, J., . . . Hellmann, M. D. (2019). Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*, 30(5), 839-844. doi:10.1093/annonc/mdz077
- Schoenmaekers, J. J. A. O., Dingemans, A. C., & Hendriks, L. E. L. (2018). Brain imaging in early stage non-small cell lung cancer: still a controversial topic? *J Thorac Dis*, 10(Suppl 18), S2168-S2171. doi:10.21037/jtd.2018.06.68
- Schoser, B., Eymard, B., Datt, J., & Mantegazza, R. (2017). Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol*, 264(9), 1854-1863. doi:10.1007/s00415-017-8541-9
- Schreiber, D., Rineer, J., Weedon, J., Vongtama, D., Wortham, A., Kim, A., . . . Rotman, M. (2010). Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*, 116(5), 1350-1357. doi:10.1002/cncr.24853
- Schultheiss, T. E. (2008). The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(5), 1455-1459. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.075
- Sculier, J. P., Berghmans, T., Castaigne, C., Luce, S., Sotiriou, C., Vermylen, P., & Paesmans, M. (1998). Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer*, 19(2), 141-151.
- Sechi, E., & Zekeridou, A. (2021). Neurologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors in Thoracic Malignancies. *J Thorac Oncol*, 16(3), 381-394. doi:10.1016/j.jtho.2020.11.005
- Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., O'Byrne, K., Hirsh, V., Mok, T., . . . Schuler, M. (2013). Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3327-3334. doi:10.1200/JCO.2012.44.2806
- Sezer, A., Kilickap, S., Gümüş, M., Bondarenko, I., Özgüroğlu, M., Gogishvili, M., . . .

- Rietschel, P. (2021). Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*, 397(10274), 592-604. doi:10.1016/S0140-6736(21)00228-2
- Shaw, A. T., Bauer, T. M., de Marinis, F., Felip, E., Goto, Y., Liu, G., . . . Investigators, C. T. (2020). First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383(21), 2018-2029. doi:10.1056/NEJMoa2027187
- Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J., West, H., . . . investigators, s. (2016). Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17(2), 234-242. doi:10.1016/S1470-2045(15)00488-X
- Shaw, A. T., Ou, S. H., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Salgia, R., . . . Iafrate, A. J. (2014). Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 371(21), 1963-1971. doi:10.1056/NEJMoa1406766
- Shaw, A. T., Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Lin, C. C., Soo, R. A., . . . Martini, J. F. (2019). Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 37(16), 1370-1379. doi:10.1200/JCO.18.02236
- Shaw, A. T., Solomon, B. J., Chiari, R., Riely, G. J., Besse, B., Soo, R. A., . . . Ou, S. I. (2019). Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. doi:10.1016/S1470-2045(19)30655-2
- Shaw, P., & Agarwal, R. (2004). Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev*(1).
- Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., Mattson, K., Gralla, R., O'Rourke, M., . . . Berille, J. (2000). Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 18(10), 2095-2103.
- Shirvani, S. M., Komaki, R., Heymach, J. V., Fossella, F. V., & Chang, J. Y. (2012). Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(1), e91-97. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.072
- Silvestri, G. A., Gould, M. K., Margolis, M. L., Tanoue, L. T., McCrory, D., Toloza, E., . . . Physicians, A. C. o. C. (2007). Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 178S-201S. doi:10.1378/chest.07-1360
- Simon, G. R., Turrisi, A., & Physicians, A. C. o. C. (2007). Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 324S-339S. doi:10.1378/chest.07-1385
- Simone, C. B. (2017). Thoracic Radiation Normal Tissue Injury. *Semin Radiat Oncol*, 27(4), 370-377. doi:10.1016/j.semradonc.2017.04.009
- Singh, D., Chen, Y., Cummings, M. A., & Milano, M. T. (2019). Inoperable Pulmonary Carcinoid Tumors: Local Control Rates With Stereotactic Body Radiotherapy/Hypofractionated RT With Image-Guided Radiotherapy. *Clin Lung Cancer*, 20(3), e284-e290. doi:10.1016/j.clcc.2019.02.003

- Skoulidis, F., Li, B. T., Dy, G. K., Price, T. J., Falchook, G. S., Wolf, J., . . . Govindan, R. (2021). Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutations. *N Engl J Med*, 384(25), 2371-2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
- Skov, B. G., & Skov, T. (2017). Paired Comparison of PD-L1 Expression on Cytologic and Histologic Specimens From Malignancies in the Lung Assessed With PD-L1 IHC 28-8pharmDx and PD-L1 IHC 22C3pharmDx. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 25(7), 453-459. doi:10.1097/PAI.0000000000000540
- Skulberg, A. K., Mathisen, L. C., & Vaagbø, G. (2016). [Treatment of air embolisms]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 136(12-13), 1070. doi:10.4045/tidsskr.16.0455
- Slotman, B. J., van Tinteren, H., Praag, J. O., Kneijens, J. L., El Sharouni, S. Y., Hatton, M., . . . Senan, S. (2015). Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 385(9962), 36-42. doi:10.1016/S0140-6736(14)61085-0
- Socinski, M. A., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., Nogami, N., . . . Group, I. S. (2018). Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*, 378(24), 2288-2301. doi:10.1056/NEJMoa1716948
- Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A., Camidge, D. R., . . . Shaw, A. T. (2018). Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*, 19(12), 1654-1667. doi:10.1016/S1470-2045(18)30649-1
- Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., . . . Investigators, P. (2014). First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 371(23), 2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1408440
- Song, W. A., Zhou, N. K., Wang, W., Chu, X. Y., Liang, C. Y., Tian, X. D., . . . Dai, W. M. (2010). Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*, 5(4), 510-516. doi:10.1097/JTO.0b013e3181cd3345
- Sonobe, M., Yamada, T., Sato, M., Menju, T., Aoyama, A., Sato, T., . . . Date, H. (2014). Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*, 21(8), 2546-2554. doi:10.1245/s10434-014-3630-9
- Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., . . . Investigators, F. (2018). Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378, 113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
- Soria, J. C., Tan, D. S., Chiari, R., Wu, Y. L., Paz-Ares, L., Wolf, J., . . . de Castro, G. (2017). 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*, 389(10072), 917-929. doi:10.1016/S0140-6736(17)30123-X
- Soria, J. C., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Kim, S. W., Yang, J. J., Ahn, M. J., . . . Mok, T. S. (2015). Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 16(8), 990-998. doi:10.1016/S1470-2045(15)00121-7
- Spigel, D., McLeod, M., Hussein, M., Waterhouse, D., Einhorn, L., Horn, L., . . . Jotte, R.

- (2017). Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*, 28, v460-v496.
- Spigel, D. R., Vicente, D., Ciuleanu, T. E., Gettinger, S., Peters, S., Horn, L., . . . Reck, M. (2021). Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol*, 32(5), 631-641. doi:10.1016/j.annonc.2021.01.071
- Spiro, S. G. (2012). Screening for lung cancer: we still need to know more. *Thorax*, 67(4), 283-285. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201541
- Stahel, R. A., Weder, W., Lievens, Y., Felip, E., & Group, E. G. W. (2010). Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5, v126-128. doi:10.1093/annonc/mdq173
- Stanic, S., Paulus, R., Timmerman, R. D., Michalski, J. M., Barriger, R. B., Bezjak, A., . . . Bradley, J. (2014). No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 88(5), 1092-1099. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.050
- Stovold, R., Blackhall, F., Meredith, S., Hou, J., Dive, C., & White, A. (2012). Biomarkers for small cell lung cancer: neuroendocrine, epithelial and circulating tumour cells. *Lung Cancer*, 76(3), 263-268. doi:10.1016/j.lungcan.2011.11.015
- Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifar, A., Yao, J., Chasen, B., . . . Investigators, N.-T. (2017). Phase 3 Trial of. *N Engl J Med*, 376(2), 125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427
- Strøm, H. H., Bremnes, R. M., Sundstrøm, S. H., Helbekkmo, N., Fløtten, O., & Aasebø, U. (2013). 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. *Br J Cancer*, 109(6), 1467-1475. doi:10.1038/bjc.2013.466
- Sugarbaker, D. J., Flores, R. M., Jaklitsch, M. T., Richards, W. G., Strauss, G. M., Corson, J. M., . . . Mentzer, S. J. (1999). Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117(1), 54-63.
- Suh, J. H. (2010). Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med*, 362(12), 1119-1127. doi:10.1056/NEJMct0806951
- Sun, J. M., Ahn, M. J., Ahn, J. S., Um, S. W., Kim, H., Kim, H. K., . . . Park, K. (2012). Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*, 77(2), 365-370. doi:10.1016/j.lungcan.2012.04.009
- Sun, L., Davis, C. W., Hwang, W. T., Jeffries, S., Sulyok, L. F., Marmarelis, M. E., . . . Aggarwal, C. (2020). Outcomes in Patients With Non-small-cell Lung Cancer With Brain Metastases Treated With Pembrolizumab-based Therapy. *Clin Lung Cancer*. doi:10.1016/j.clcc.2020.10.017
- Sundstrom, S., Bremnes, R., Aasebo, U., Aamdal, S., Hatlevoll, R., Brunsvig, P., . . . Kaasa, S. (2004). Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J Clin Oncol*, 22(5), 801-

- Sundstrom, S., Bremnes, R., Brunsvig, P., Aasebo, U., Olbjorn, K., Fayers, P. M., & Kaasa, S. (2005). Immediate or delayed radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? Data from a prospective randomised study. *Radiother Oncol*, *75*(2), 141-148.
- Sundstrom, S., Bremnes, R. M., Kaasa, S., Aasebo, U., Hatlevoll, R., Dahle, R., . . . Aamdal, S. (2002). Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*, *20*(24), 4665-4672.
- Sørensen, M., Pijls-Johannesma, M., Felip, E., & Group, E. G. W. (2010). Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *21 Suppl 5*, v120-125. doi:10.1093/annonc/mdq172
- Sørensen, S., Helweg-Larsen, S., Mouridsen, H., & Hansen, H. H. (1994). Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer*, *30A*(1), 22-27.
- Takamochi, K., Yoshida, J., Murakami, K., Niho, S., Ishii, G., Nishimura, M., . . . Nagai, K. (2005). Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, *47*(2), 235-242. doi:10.1016/j.lungcan.2004.08.004
- Takenaka, D., Ohno, Y., Koyama, H., Nogami, M., Onishi, Y., Matsumoto, K., . . . Sugimura, K. (2010). Integrated FDG-PET/CT vs. standard radiological examinations: comparison of capability for assessment of postoperative recurrence in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Radiol*, *74*(3), 458-464. doi:10.1016/j.ejrad.2009.03.007
- Tan, B. B., Flaherty, K. R., Kazerooni, E. A., Iannettoni, M. D., & Physicians, A. C. o. C. (2003). The solitary pulmonary nodule. *Chest*, *123*(1 Suppl), 89S-96S.
- Tassinari, D., Scarpi, E., Sartori, S., Tamburini, E., Santelmo, C., Tombesi, P., & Lazzari-Agli, L. (2009). Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest*, *135*(6), 1596-1609.
- Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. A., . . . Lynch, T. J. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, *363*(8), 733-742. doi:10.1056/NEJMoa1000678
- Teraoka, S., Fujimoto, D., Morimoto, T., Kawachi, H., Ito, M., Sato, Y., . . . Tomii, K. (2017). Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*, *12*(12), 1798-1805. doi:10.1016/j.jtho.2017.08.022
- Thatcher, N., Nicolson, M., Groves, R. W., Steele, J., Eaby, B., Dunlop, J., . . . Ukachukwu, I. (2009). Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the u.k. *Oncologist*, *14*(8), 840-847.
- Travis, W. D. (2014). Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin*, *24*(3), 257-266. doi:10.1016/j.thorsurg.2014.04.001

- Travis, W. D., Asamura, H., Bankier, A. A., Beasley, M. B., Detterbeck, F., Flieder, D. B., . . . Members, I. A. f. t. S. o. L. C. S. a. P. F. C. a. A. B. (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, *11*(8), 1204-1223. doi:10.1016/j.jtho.2016.03.025
- Travis, W. D., Brambilla, E., Rami-Porta, R., Vallières, E., Tsuboi, M., Rusch, V., . . . Committee, I. S. (2008). Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*, *3*(12), 1384-1390. doi:10.1097/JTO.0b013e31818e0d9f
- Treasure, T., Lang-Lazdunski, L., Waller, D., Bliss, J. M., Tan, C., Entwisle, J., . . . trialists, M. (2011). Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*, *12*(8), 763-772. doi:10.1016/S1470-2045(11)70149-8
- Truong, M. T., Ko, J. P., Rossi, S. E., Rossi, I., Viswanathan, C., Bruzzi, J. F., . . . Erasmus, J. J. (2014). Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics*, *34*(6), 1658-1679. doi:10.1148/rg.346130092
- Tsuruoka, K., Horinouchi, H., Goto, Y., Kanda, S., Fujiwara, Y., Nokihara, H., . . . Ohe, Y. (2017). PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer*, *108*, 115-120. doi:10.1016/j.lungcan.2017.03.006
- Tsuya, A., Kurata, T., Tamura, K., & Fukuoka, M. (2007). Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer*, *57*(2), 229-232.
- Turner, M. C., Andersen, Z. J., Baccarelli, A., Diver, W. R., Gapstur, S. M., Pope, C. A., . . . Cohen, A. (2020). Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. doi:10.3322/caac.21632
- Turrisi, A. T., Kim, K., Blum, R., Sause, W. T., Livingston, R. B., Komaki, R., . . . Johnson, D. H. (1999). Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*, *340*(4), 265-271.
- Vallieres, E., Shepherd, F. A., Crowley, J., Van Houtte, P., Postmus, P. E., Carney, D., . . . Goldstraw, P. (2009). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*, *4*(9), 1049-1059.
- van Loon, J., De Ruyscher, D., Wanders, R., Boersma, L., Simons, J., Oellers, M., . . . Lambin, P. (2010). Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *77*(2), 329-336. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.075
- van Meerbeeck, J. P., Gaafar, R., Manegold, C., Van Klaveren, R. J., Van Marck, E. A., Vincent, M., . . . Giaccone, G. (2005). Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*, *23*(28), 6881-6889.

- van Meerbeeck, J. P., Kramer, G. W., Van Schil, P. E., Legrand, C., Smit, E. F., Schramel, F., . . . Group, E. O. f. R. a. T. o. C.-L. C. (2007). Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, *99*(6), 442-450. doi:10.1093/jnci/djk093
- van Thiel, E. R., Surmont, V. F., & van Meerbeeck, J. P. (2011). Malignant pleural mesothelioma: when is radiation therapy indicated? *Expert Rev Anticancer Ther*, *11*(4), 551-560. doi:10.1586/era.10.169
- Vellayappan, B., Tan, C. L., Yong, C., Khor, L. K., Koh, W. Y., Yeo, T. T., . . . Sahgal, A. (2018). Diagnosis and Management of Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases. *Front Oncol*, *8*, 395. doi:10.3389/fonc.2018.00395
- Vergnon, J. M., Huber, R. M., & Moghissi, K. (2006). Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J*, *28*(1), 200-218.
- Veronesi, G., Morandi, U., Alloisio, M., Terzi, A., Cardillo, G., Filosso, P., . . . Spaggiari, L. (2006). Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer*, *53*(1), 111-115. doi:10.1016/j.lungcan.2006.03.007
- Veronesi, G., Novellis, P., Voulaz, E., & Alloisio, M. (2016). Robot-assisted surgery for lung cancer: State of the art and perspectives. *Lung Cancer*, *101*, 28-34. doi:10.1016/j.lungcan.2016.09.004
- Vilmann, P., Clementsen, P. F., Colella, S., Siemsen, M., De Leyn, P., Dumonceau, J. M., . . . Annema, J. T. (2015). 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*, *47*(6), c1. doi:10.1055/s-0034-1392453
- Vogelius, I. R., & Bentzen, S. M. (2012). A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol*, *51*(8), 975-983. doi:10.3109/0284186X.2012.718093
- Vogelzang, N. J., Rusthoven, J. J., Symanowski, J., Denham, C., Kaukel, E., Ruffie, P., . . . Paoletti, P. (2003). Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, *21*(14), 2636-2644.
- von Meyenfeldt, E. M., Prevoo, W., Peyrot, D., Lai A Fat, N., Burgers, S. J., Wouters, M. W., & Klomp, H. M. (2011). Local progression after radiofrequency ablation for pulmonary metastases. *Cancer*, *117*(16), 3781-3787. doi:10.1002/cncr.25958
- von Pawel, J., Gatzemeier, U., Pujol, J. L., Moreau, L., Bildat, S., Ranson, M., . . . Ross, G. (2001). Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, *19*(6), 1743-1749.
- von Pawel, J., Schiller, J. H., Shepherd, F. A., Fields, S. Z., Kleisbauer, J. P., Chrysson, N. G., . . . Gralla, R. (1999). Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, *17*(2), 658-667.
- von Plessen, C., Bergman, B., Andresen, O., Bremnes, R. M., Sundstrom, S., Gilleryd, M., . . . Sorenson, S. (2006). Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer.

Br J Cancer, 95(8), 966-973. doi:6603383 [pii] 10.1038/sj.bjc.6603383

- Wahidi, M. M., Govert, J. A., Goudar, R. K., Gould, M. K., McCrory, D. C., & Physicians, A. C. o. C. (2007). Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 94S-107S. doi:10.1378/chest.07-1352
- Wahl, S. G. F., Dai, H. Y., Emdal, E. F., Berg, T., Halvorsen, T. O., Ottestad, A. L., . . . Richardsen, E. (2021). The Prognostic Effect of KRAS Mutations in Non-Small Cell Lung Carcinoma Revisited: A Norwegian Multicentre Study. *Cancers (Basel)*, 13(17). doi:10.3390/cancers13174294
- Waite, K., & Gilligan, D. (2007). The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 19(3), 182-187. doi:S0936-6555(06)00435-3 [pii] 10.1016/j.clon.2006.12.006
- Waldeland, E., Brustugun, O. T., Ramberg, C., & Helland, Å. (2012). [Stereotactic irradiation in spinal metastases]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 132(22), 2478-2479. doi:10.4045/tidsskr.12.1108
- Walji, N., Chan, A. K., & Peake, D. R. (2008). Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J*, 84(994), 418-427.
- Wang, E. H., Corso, C. D., Rutter, C. E., Park, H. S., Chen, A. B., Kim, A. W., . . . Yu, J. B. (2015). Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 33(25), 2727-2734. doi:10.1200/JCO.2015.61.1517
- Warren, G. W., Alberg, A. J., Kraft, A. S., & Cummings, K. M. (2014). The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking--50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. *Cancer*, 120(13), 1914-1916. doi:10.1002/cncr.28695
- Watanabe, S. M., Nekolaichuk, C. L., & Beaumont, C. (2012). The Edmonton Symptom Assessment System, a proposed tool for distress screening in cancer patients: development and refinement. *Psychooncology*, 21(9), 977-985. doi:10.1002/pon.1996
- Weder, W., Stahel, R. A., Bernhard, J., Bodis, S., Vogt, P., Ballabeni, P., . . . Research, S. G. f. C. C. (2007). Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*, 18(7), 1196-1202. doi:10.1093/annonc/mdm093
- Wei, M. L., Kang, D., Gu, L., Qiu, M., Zhengyin, L., & Mu, Y. (2013). Chemotherapy for thymic carcinoma and advanced thymoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD008588. doi:10.1002/14651858.CD008588.pub2
- Weichselbaum, R. R., & Hellman, S. (2011). Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*, 8(6), 378-382. doi:10.1038/nrclinonc.2011.44
- Westphalen, C. B., Krebs, M. G., Le Tourneau, C., Sokol, E. S., Maund, S. L., Wilson, T. R., . . . de Braud, F. (2021). Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol*, 5(1), 69. doi:10.1038/s41698-021-00206-y
- WHO Classification of Tumours 5th ed. Thoracic tumours.* (2021). (Vol. 5). International Agency for Research on Cancer, Lyon (France): WHO.
- Wijn, D. H., Groeneveld, G. H., Vollaard, A. M., Muller, M., Wallinga, J., Gelderblom, H., & Smit, E. F. (2018). Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-

programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer*, 104, 182-187. doi:10.1016/j.ejca.2018.09.012

- Wilson, J. M., & Jungner, Y. G. (1968). [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*, 65(4), 281-393.
- Wilson, L. D., Detterbeck, F. C., & Yahalom, J. (2007). Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med*, 356(18), 1862-1869.
- Winton, T., Livingston, R., Johnson, D., Rigas, J., Johnston, M., Butts, C., . . . Shepherd, F. (2005). Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 352(25), 2589-2597.
- Wirth, L. J., Carter, M. R., Jänne, P. A., & Johnson, B. E. (2004). Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer*, 44(2), 213-220. doi:10.1016/j.lungcan.2003.11.016
- Wolf, J., Seto, T., Han, J. Y., Reguart, N., Garon, E. B., Groen, H. J. M., . . . Investigators, G. m.-. (2020). Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383(10), 944-957. doi:10.1056/NEJMoa2002787
- Wolfson, A. H., Bae, K., Komaki, R., Meyers, C., Movsas, B., Le Pechoux, C., . . . Choy, H. (2011). Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(1), 77-84. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.013
- Wolin, E. M. (2017). Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated and Intermediate-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Chest*, 151(5), 1141-1146. doi:10.1016/j.chest.2016.06.018
- Wu, Y. L., Ahn, M. J., Garassino, M. C., Han, J. Y., Katakami, N., Kim, H. R., . . . Mok, T. S. K. (2018). CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol*, 36(26), 2702-2709. doi:10.1200/JCO.2018.77.9363
- Wu, Y. L., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K., Niho, S., . . . Mok, T. S. (2017). 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. *Lancet Oncol*, 18(11), 1454-1466. doi:10.1016/S1470-2045(17)30608-3
- Wu, Y. L., Tsuboi, M., He, J., John, T., Grohe, C., Majem, M., . . . Investigators, A. (2020). Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383(18), 1711-1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071
- Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., . . . Jokura, H. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases - authors' reply. *Lancet Oncol*, 15(7), e248. doi:10.1016/S1470-2045(14)70221-9
- Yang, J. C., Schuler, M., Popat, S., Miura, S., Heeke, S., Park, K., . . . Kim, E. S. (2020). Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol*, 15(5), 803-815. doi:10.1016/j.jtho.2019.12.126
- Yang, J. C., Sequist, L. V., Geater, S. L., Tsai, C. M., Mok, T. S., Schuler, M., . . . Wu, Y. L. (2015). Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung

cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, 16(7), 830-838. doi:10.1016/S1470-2045(15)00026-1

- Yang, S. Y., Kim, D. G., Lee, S. H., Chung, H. T., Paek, S. H., Hyun Kim, J., . . . Han, D. H. (2008). Pulmonary resection in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with gamma-knife radiosurgery for synchronous brain metastases. *Cancer*, 112(8), 1780-1786. doi:10.1002/cncr.23357
- Yao, J. C., Fazio, N., Singh, S., Buzzoni, R., Carnaghi, C., Wolin, E., . . . RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, F. u. T. R.-S. G. (2016). 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*, 387(10022), 968-977. doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X
- Yokoba, M., Ichikawa, T., Harada, S., Naito, M., Sato, Y., & Katagiri, M. (2018). Postoperative pulmonary function changes according to the resected lobe: a 1-year follow-up study of lobectomized patients. *J Thorac Dis*, 10(12), 6891-6902. doi:10.21037/jtd.2018.11.108
- Yu, J. B., Decker, R. H., Detterbeck, F. C., & Wilson, L. D. (2010). Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 5(2), 215-219. doi:10.1097/JTO.0b013e3181cd3208
- Yuen, A. R., Zou, G., Turrisi, A. T., Sause, W., Komaki, R., Wagner, H., . . . Johnson, D. H. (2000). Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer*, 89(9), 1953-1960.
- Zalcman, G., Mazieres, J., Margery, J., Greillier, L., Audigier-Valette, C., Moro-Sibilot, D., . . . (IFCT), F. C. T. I. (2016). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 387(10026), 1405-1414. doi:10.1016/S0140-6736(15)01238-6
- Zeng, H., De Ruyscher, D., X, H., Zheng, D., Yang, L., Ricardi, U., . . . Hendriks, L. (2022). Radiotherapy for small cell lung cancer in current clinical practice guidelines. *J Natl Cancer Cent*, 2(2), 113-125.
- Zhao, C., & Rajan, A. (2019). Immune checkpoint inhibitors for treatment of thymic epithelial tumors: how to maximize benefit and optimize risk? *Mediastinum*, 3. doi:10.21037/med.2019.08.02
- Zhu, H., Guo, H., Shi, F., Zhu, K., Luo, J., Liu, X., . . . Yu, J. (2014). Prophylactic cranial irradiation improved the overall survival of patients with surgically resected small cell lung cancer, but not for stage I disease. *Lung Cancer*, 86(3), 334-338. doi:10.1016/j.lungcan.2014.09.019
- Zhu, Z., Ni, J., Cai, X., Su, S., Zhuang, H., Yang, Z., . . . Fu, X. (2022). International consensus on radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 11(9), 1763-1795. doi:10.21037/tlcr-22-644

18 Vedlegg

18.1 Stadium og TNM-system, lungekreft

18.1.1 TNM klassifisering, UICC 8. utgave

T – Primary Tumour	
T_x	Primary tumour cannot be assessed
T₀	No evidence of primary tumour
T₁	Tumour 3 cm or less in greatest diameter surrounded by lung or visceral pleura, without evidence of main bronchus
T_{1a(mi)}	Minimally invasive adenocarcinoma
T_{1a}	Tumour 1 cm or less in greatest diameter
T_{1b}	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm
T_{1c}	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm
T₂	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features: Involves main bronchus (without involving the carina), invades visceral pleura, associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region
T_{2a}	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm
T_{2b}	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm
T₃	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall, phrenic nerve, parietal pericardium, or associated separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T₄	Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

International Association for the Study of Lung Cancer, 2015

Tabell 34 Lungekreft T-inndeling, TNM 8

18.1.2 Stadielinndeling, UICC 8. utgave

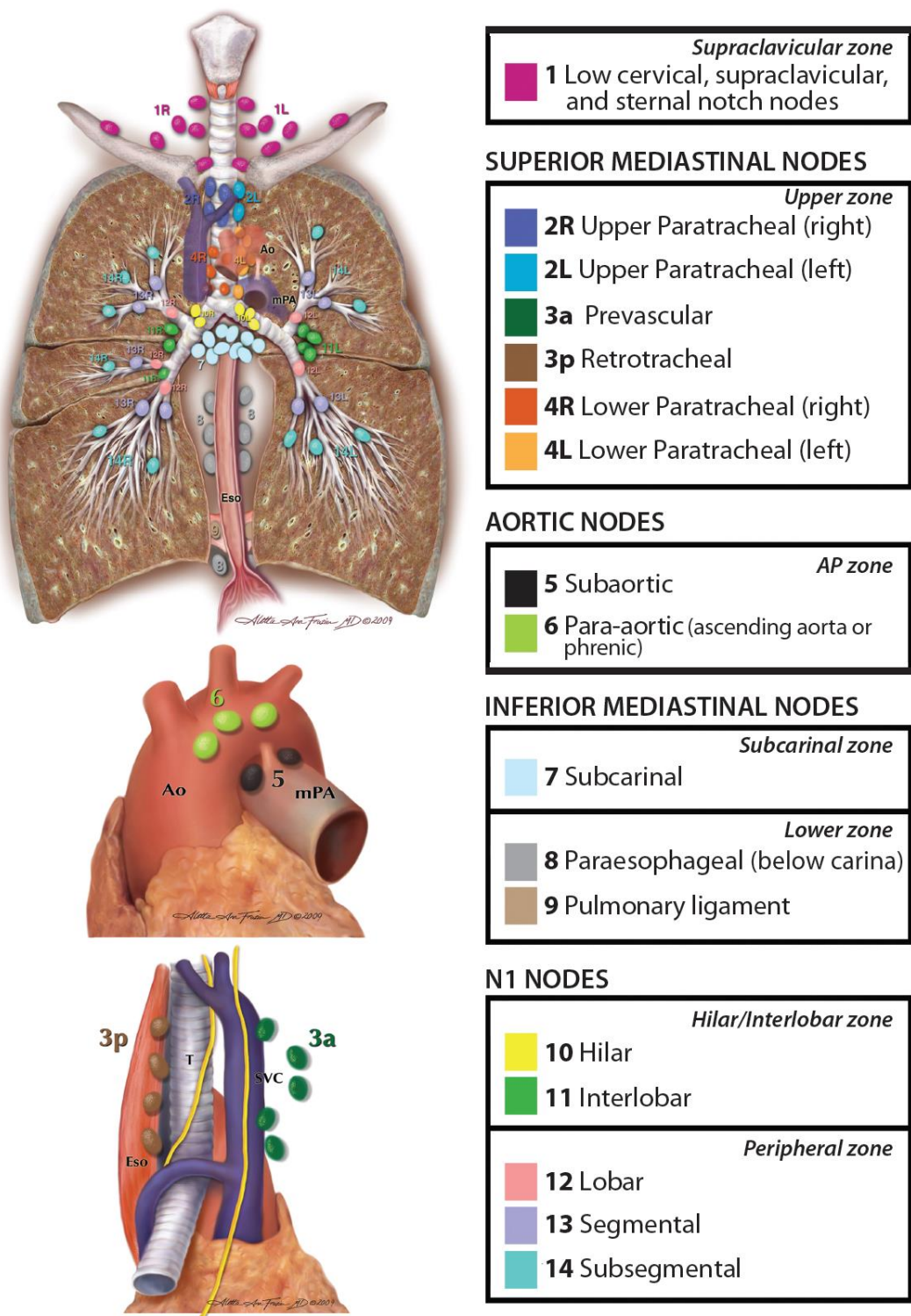
STAGE	T	N	M
Occult	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)/T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a/M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

Tabell 35 Lungekreft TNM-inndeling, TNM 8

	N0	N1	N2	N3	M1 a	M1 b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tabell 36 Lungekreft stadiuminndeling, TNM 8

18.1.3 Lymfeknute-oversikt, UICC 8. utgave



Figur 21 Kart over lymfeknutestasjoner

Lymfeknutenivåer i toraks: De ulike lymfeknute-nivåene er definert for CT, og en bør være oppmerksom på midtlinjen som er venstreforskjøvet i nivå 2-4; og grensen mellom mediastinale og hilære lymfeknuter, dvs. mellom nivå 4 og 10 bilateralt, der precarinale lymfeknuter kan være lokalisert i nivå 10 (Asamura et al., 2015).

N0	N1	N2	N3	Lymfeknute (N)	
-	-	-	+	Supraklavicular/Scalenus (ipsi- og/eller kontralateral)	
-	-	-	+	Kontralateral	Mediastinal
-	-	+	-	Ipsilateral	
-	-	+	-	Subcarinal	
-	-	-	+	Kontralateral	Hilær
-	+	-	-	Ipsilateral	
-	+	-	-	Peribronkial (ipsilateral)	

Tabell 37 Lymfeknutenivå i toraks

18.2 Vurdering av pasient

18.2.1 Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO₂Max

18.2.1.1 Lobektomi

pre FEV1 = % av predikert verdi av FEV1 (post-bronkodilatator)

Antall segmenter tiltenkt fjernet kirurgisk (totalt 19: høyre overlapp - 3, midtlapp - 2, høyre underlapp - 5, venstre overlapp - 3, lingula - 2, venstre underlapp - 4)

a = antall obstruerte segment som er tiltenkt fjernet

b = antall ikke-obstruerte segment som er tiltenkt fjernet

predikert postoperativ (ppo) FEV1 = pre FEV1 x ((19 - a) - b) / 19 - a

18.2.1.2 Pneumonektomi

pre FEV1 = % av predikert verdi av FEV1 (post bronkodilatator)

Kvantitativ lunge-perfusjonsscintigrafi:

predikert postoperativ (ppo) FEV1 = pre FEV1 x (1 - andel perfusjon i den del av lunge som skal fjernes)

ppo for DLCO og VO₂ max regnes ut på samme måte

Eks "ppo FEV1" og operasjonsrisiko

Spirometri: FVC 2.5L (74%), **FEV1 1L (38%)**, FEV1% 33 (44% av forventet)

Lobektomi	Pneumonektomi
<ul style="list-style-type: none"> • Post-bronkodil FEV1 (pre FEV1, % pred) • Antall segmenter som tiltenkt fjernet <ul style="list-style-type: none"> • a: antall obstruerte segmenter • b: antall ikke obstruerte segmenter • Predikert postoperativ (ppo) FEV1: 	<ul style="list-style-type: none"> • Post-bronkodilatator FEV1 (pre FEV1, % pred) • Kvantitativ lunge-perfusjonsscintigrafi (TF) • Predikert postoperativ (ppo) FEV1: epo FEV1
ppo FEV1 = pre FEV1 × ((19-a) - b)/19-a	= pre FEV1 × (1- andel perfusjon resektert lunge)
RUL =3, ML =2, RLL =5, LUL =3, L =2, LLL =4 Totalt 19 segmenter	

• **UL-lobectomi sin:** ppo FEV₁ = 1.0L×0.8 = 0.8L (30%)
(obstruerte = 0 og resekterte segmenter =4)

• **Pneumonectomi:**
ppo FEV₁ = 1.0L×0.5 (19%)

• **Bilobectomi (OL+Lingula):** ppo FEV₁ = 1.0L×0.7 = 0.7 (27%)
(obstruerte = 0 og resekterte segmenter =5)

Transfer factor (TF) og VO2Max kan brukes på samme måte som FEV1

Figur 22 Eksempel på estimering av post-operativ lungefunksjon

18.2.2 Kardial funksjon og vurdering av operabilitet

- Avstå midlertidig fra operasjon:** dersom ustabil iskemisk hjertesykdom, aktuell alvorlig rytmeforstyrrelse eller alvorlig klaffesykdom.
- Revidert Cardiac Risk Index (RCRI) – kardial risikovurdering –(T. H. Lee et al., 1999)

Seks uavhengige prediktorer for betydelige komplikasjoner
1. Høy-risk kirurgi (vaskulær kirurgi, åpen intraperitoneal eller intratorakal kirurgi)
2. Anamnese på iskemisk hjertesykdom (tidligere myokardinfarkt eller positiv CPET, aktuell brystsmerte forårsaket av myokard-iskemi, nitrat-behandling, eller patologiske Q-bølger i EKG, tidligere koronar revaskulering teller ikke alene)
3. Anamnese på hjertesvikt (kompensert eller tidligere)
4. Diabetes mellitus, IDDM (insulin-trengende)
5. Tidligere hjerneslag

6. Preoperativ serum-kreatinin >2.0 mg/dL (177 µmol/L)

Tabell 38 Prediktorer for kirurgikomplikasjoner

Sannsynlighet for kardial død, non-fatalt myokardinfarkt, og non-fatal hjertestans, avhengig av antall prediktorer.
0 risiko-faktor - 0,4 % (95 % CI: 0,1-0,8)
1 risiko-faktor - 1,0 % (95 % CI: 0,5-1,4)
2 risiko-faktorer - 2,4 % (95 % CI: 1,3-3,5)
≥3 risiko-faktorer - 5,4 % (95 % CI: 2,8-7,9)

Tabell 39 Sannsynlighet for postoperativ mortalitet

Sannsynlighet for kardial død og non-fatalt myokardinfarkt, hjertestans eller ventrikkelflimmer, lungeødem, og komplett ledningsblokk, avhengig av antall prediktorer og bruk av betablokker
0 risiko-faktor - 0,4 - 1,0 % versus <1 % med betablokker
1 - 2 risiko-faktorer - 2,2 - 6,6 % versus 0,8 - 1,6 % med betablokker
≥3 risiko-faktorer - >9 % versus >3 % med betablokker

Tabell 40 Sannsynlighet for postoperativ mortalitet med betablokker

18.2.3 Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet

Modellen som beregner risikoen for malignitet beskrives ved følgende ligning (Herder et al., 2005):

Sannsynlighet for malignitet = $e^a / (1 + e^a)$

$a = -6,8272 + (0,0391 \times \text{alder}) + (0,7917 \times \text{tobakksrøyking}) + (1,3388 \times \text{kreft}) + (0,1274 \times \text{diameter}) + (1,0407 \times \text{spikulering}) + (0,7838 \times \text{lokalisasjon})$

der e (2,7182) er grunntallet i den naturlige logaritme, alder er pasientens alder i år, tobakksrøyking = 1 hvis pasienten er nåværende eller tidligere røyker (ellers 0), kreft=1 hvis pasienten har en sykehistorie med tidligere ekstratorakal kreft som var diagnostisert for >5 år siden (ellers 0), diameter er diameter av nodulus i mm, spikulering = 1 hvis nodulus har spikulert avgrensning (ellers 0), og lokalisasjon = 1 hvis nodulus er lokalisert i en overlapp (ellers 0). Denne kalkulatoren er tilgjengelig på internett (http://www.nucmed.com/nucmed/SPN_Risk_Calculator.aspx).

**Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for
diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft,
mesoteliom og thymom**

Utgitt

1/2023

Bestillingsnummer

PUBLIKASJONSISNUMMER:

IS-3057

Utgitt av

Helsedirektoratet

Telefon: 47 47 20 20

(fra utlandet: +47 477 06 366)

Oslo

Helsedirektoratet

Postadresse

Pb. 220 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse

Vitaminveien 4, 0483 Oslo

Trondheim

Helsedirektoratet

avd. Helseregistre

avd. Komparativ statistikk og
styringsinformasjon

Postboks 6173, Torgarden

7435 Trondheim

Besøksadresse

Design

Itera as

www.helsedirektoratet.no