

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

UTGÅTT

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

Utgitt: 12/2014

Bestillingsnummer: IS-2262

ISBN 978-82-8081-363-3

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/>

Forfattere:

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

Redaksjonskomiteen har bestått av:

Odd Terje Brustugun (leder)
Kristian Bartnes
Roy Bremnes
Lars Fjellbirkeland
Øystein Fløtten
Ellinor Heitmann
Kristin Nesgård
Elin Richardsen
Tore Amundsen

Tidligere utgaver:

04/2013: IS-2060
01/2014: IS-2124
09/2014: IS 2209

UTGAVET

Forord

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppens anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppens anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er spesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi og allmennleger. De vil også være av interesse for pasienter og pårørende. Handlingsprogrammene vil etter hvert suppleres med veiledning for sykepleiere og andre faggruppers arbeid med kreftpasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale 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 forvarlig tjenesteyting og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale 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 retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig ferskhet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusene og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker forfatterne for stor innsats i utarbeidelsen av de nasjonale retningslinjene. Vi håper retningslinjene vil være et nyttig arbeidsredskap for spesialister som behandler pasienter med lungekreft.

Innholdet i de nasjonale retningslinjer for lungekreft vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenester og Helsedirektoratet. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft er publisert 19.12. 2014.

Bjørn Guldvog
Helsedirektør

Innhold

Forord	4
1 Sammen drag av anbefalingene	7
2 Fortkortelser	21
3 Innledning	24
4 Epidemiologi	25
4.1 Forekomst	25
4.1.1 Kjønn	25
4.1.2 Alder	25
4.2 Stadiefordeling	27
4.3 Histologi	27
4.4 Røyking	27
4.5 Overlevelse	28
4.6 Prognose	28
5 Lungekreft i allmennpraksis	30
5.1 Generelle betraktninger	30
5.1.1 Tobakksintervensjon	30
5.2 Primærhelsetjenestens viktigste rolle for denne pasientgruppen	31
5.3 Utredning i allmennpraksis	31
5.3.1 Henvisningsrutiner (se også kap. 7.2 og 7.4.1)	31
5.4 Oppfølging av lungekreft i allmennpraksis	32
5.4.1 Under aktiv behandling	32
5.5 Etter avsluttet behandling i sykehus	33
5.5.1 Overføring av kontrollene til primærhelsetjenesten	34
5.5.2 Fatigue	34
5.6 Nyttige adresser/referanser for allmennpraktikere	34
5.7 Lærebøker	35
6 Forløpstider	36
6.1 Om pakkeforløp for kreft	Feil! Bokmerke er slettet
6.2 Forløpstider for lungekreft	Feil! Bokmerke er slettet
6.3 Tilleggsanbefalinger fra vedrørende pasientforløp for lungekreftpasienter	Feil! Bokmerke er slettet
6.3.1 Utredning	Feil! Bokmerke er slettet
6.3.2 Behandling	Feil! Bokmerke er slettet
7 Diagnostikk og utredning	38
7.1 Hensikt	38
7.2 Presentasjonsformer (22)	38
7.3 Utredning av lungekreft – kortversjon (Figur 1)	38

7.4	Bilddiagnostikk	42
7.4.1	Rtg toraks	42
7.4.2	CT toraks og abdomen	43
7.4.3	PET-CT	44
	Stadieinndeling ved PET-CT	45
7.4.4	Ultralyd	47
7.4.5	MR	47
7.5	Laboratorietester	48
7.6	Prøvetaking til morfologisk diagnostikk	48
7.6.1	Sputum cytologi	48
7.6.2	Bronkoskopi med biopsi/cytologi og endobronkial ultralyd (EBUS)	48
7.6.3	Endøsofageal ultralydveiledet fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC)	50
7.6.4	Transtorakal lungebiopsi (TTNA) (107;108)	50
7.6.5	Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner	51
7.6.6	Mediastinoskopi	51
7.6.7	Torakoskopi	51
7.6.8	Pleuralvæskeanalyse	52
7.7	Histologisk klassifisering	52
7.8	Solitær pulmonal nodulus (SPN)	58
7.8.1	Definisjon	58
	Rund eller oval lesjon ≤ 8 mm omgitt av lunge (135)	58
7.8.2	Deteksjon av pulmonale noduli (136-138)	58
7.8.3	Karakteristika ved lungelesjoner	59
7.8.3.1	Størrelse (145)	59
7.8.3.2	Tetthet (146)	59
7.8.3.3	Avgrensning, form og lokalisasjon	60
7.8.3.4	Veksthastighet	60
7.8.4	Klassifisering av noduli	61
7.8.4.1	Malign nodulus	61
7.8.4.2	Benign nodulus	61
7.8.4.3	Ikke kategoriserbar nodulus	62
7.8.4.4	Anbefalinger for oppfølging av ikke-kategoriserbare solide noduli ≤ 8 mm	62
7.8.4.5	Anbefalinger for oppfølging av ikke kategoriserbare solide noduli > 8 mm	62
7.8.4.6	Anbefalinger for oppfølging av subsolide noduli	63
7.8.5	Solid SPN (flytskjema)	64
7.8.6	Subsolid SPN (flytskjema)	65
7.9	Screening for lungekreft	65
7.10	Prognostiske faktorer	67
7.11	Lungefunksjon og vurdering av operabilitet (38;45-49)	67
7.12	Hjertefunksjon og vurdering av operabilitet (50-52)	68
7.13	Funksjonsstatus – Performance stadium (PS)	68
8	Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	69
8.1	Kirurgi	69
8.1.1	Indikasjoner	70
8.1.2	Spesielle situasjoner	70
8.1.3	Kirurgisk teknikk	71

8.2	Strålebehandling	72
8.2.1	Preoperativ strålebehandling	72
8.2.2	Postoperativ strålebehandling	72
8.2.3	Stereotaktisk strålebehandling	72
8.2.4	Radiofrekvensablasjon (RFA)	73
8.3	Kombinert onkologisk behandling	74
8.3.1	Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi	74
8.3.2	Preoperativ kjemoterapi (st IIIA)	75
8.3.3	Adjuvant (konsoliderende) kjemoterapi etter kurativ strålebehandling	75
8.3.4	Stadium IIIA	75
8.3.5	Stadium IIIB (T1-4N3, T4 (innvekst naboorgan)N2)	76
8.4	Sulcus superior tumor (Pancoast-tumor) og lokalavanserte brystveggssvulster	76
8.4.1	Utredning	77
8.4.2	Konkomitant kjemoradioterapi	77
8.4.3	Strålebehandling	77
8.4.4	Medikamentell behandling	78
8.4.	Kirurgi	78
8.4.	Postoperativ behandling	78
9	Palliativ / Livsforlengende behandling av NSCLC	80
9.1	Palliativ strålebehandling	80
9.1.1	Torakal bestråling	80
9.1.2	Hjernebestråling	81
9.1.3	Skjelettbestråling	81
9.2	Palliativ lungekirurgi	81
9.3	Palliativ kjemoterapi	81
9.3.1	Førstelinjens kjemoterapi	82
9.4	Målstyrt behandling i første linje	84
9.4.1	Tyrosinkinasehemmere	84
9.4.2	Behandling basert på histologi	85
9.5	Vedlikeholdsbehandling	85
9.6	Angiogenesehemmere	86
9.7	EGFR monoklonalt antistoff	87
9.8	Bisfosfonater	87
9.9	Residivbehandling	88
9.9.1	Kjemoterapi	88
9.9.2	Tyrosinkinasehemmere (TKI)	89
9.9.3	ALK-EML4	90
9.9.4	Tredje- og fjerde linje	92
9.10	Bronkoskopisk intervensjon	92
9.10.1	Indikasjoner	92
9.10.2	Behandlingsresultater	94
9.10.3	Organisering av tilbudet i Norge	94
9.10.4	Henvising	94
10	Øyeblikkelig hjelp-situasjoner	96
10.1	Vena cava superior syndrom (VCSS) - Stokes krage	96
10.1.1	Symptomer	97
10.1.2	Diagnostikk	97

10.1.3	Behandling	97
10.2	Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier	97
10.2.1	Symptomer	98
10.2.2	Diagnostikk	98
10.2.3	Behandling	98
10.3	Truende tverrsnittlesjon	98
10.3.1	Symptomer	99
10.3.2	Diagnostikk	99
10.3.3	Behandling	99
10.4	Hyperkalsemi	99
10.4.1	Typiske symptomer	100
10.4.2	Diagnostikk	100
10.4.3	Differensialdiagnose	100
10.4.4	Behandling	100
11	Kurativ behandling av småcellet lungekreft (SCLC) - begrenset sykdom (T1-4,N0-3,M0)	101
11.1	Definisjon begrenset sykdom (SCLC-LD)	101
11.2	Kirurgi	101
11.3	Onkologisk behandling	102
11.3.1	Medikamentell behandling	102
11.3.2	Strålebehandling	103
11.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmentilstand	105
11.5	Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer	106
12	Palliativ behandling av SCLC - utbredt sykdom (SCLC-ED)	107
12.1	Definisjon utbredt sykdom (SCLC-ED)	107
12.2	Kjemoterapi	107
12.2.1	Karboplatin-etoposid	107
12.2.2	ACO	108
12.2.3	Karboplatin-irinotecan	108
12.3	Strålebehandling	109
12.3.1	Torakal stråleterapi (TRT)	109
12.3.2	Profylaktisk hjernebestråling (PCF)	109
12.3.3	Manifeste hjernemetastaser	109
12.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmentilstand	110
12.5	Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer	111
13	Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellede neuroendokrine karsinomer)	112
13.1	Patologi	112
13.2	Typiske og atypiske karsinoide svulster	113
13.2.1	Utredning	113
13.2.2	Kirurgi	114
13.2.3	Kjemoterapi	114
13.2.4	Strålebehandling	114
13.2.5	Kontroller	115
13.3	Storcellede neuroendokrine karsinomer (LCNEC)	115
13.3.1	Utredning	116

13.3.2	Kirurgi	116
13.3.3	Kjemoterapi	116
13.3.4	Strålebehandling	116
13.3.5	Kontroller	116
14	Kurativ behandling av malignt pleuralt mesoteliom	118
14.1	Årsak og insidens	118
14.2	Sykdomsutvikling	118
14.3	Arbeidsmedisinsk vurdering	118
14.4	Diagnostikk	119
14.5	Behandling	120
14.5.1	Kirurgi	121
14.5.2	Postoperativ strålebehandling	121
14.5.3	Adjuvant kjemoterapi	121
14.5.4	Pasientseleksjon	121
14.5.5	Kjemoterapi til medisinsk inoperable pasienter	122
15	Palliativ behandling av malignt pleuralt mesoteliom	124
15.1	Strålebehandling	124
15.1.1	Strålebehandling mot thoraxvegg	124
15.1.2	Endoradikal strålebehandling mot stikkanaler	125
15.2	Kjemoterapi	125
15.3	Pleurodese	126
15.4	Kirurgi	126
15.5	Arbeidsmedisinsk vurdering	126
Kapittel 15: Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft		127
16.1	Oppfølging av komplikasjoner	127
16.1.1	Kirurgi	127
16.1.2	Strålebehandling	127
16.1.3	Medikamentell behandling	128
16.2	Oppfølging med hensyn til tumorresidiv	128
16.3	Oppfølging med hensyn til utvikling av ny primærtumor	128
16.4	Oppfølgingsintensitet og undersøkelsesmetoder	128
16.5	Røykeslutt	129
17	Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene	131
17.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	131
17.2	Kunnskapsbasert prosess	131
17.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	132
17.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	133
17.5	Habilitet	135
17.6	Ressursmessige konsekvenser	135
17.7	Oppdatering av retningslinjene	135
18	Referanser	137
Vedlegg 1 TNM atlas		179
Vedlegg 2 Behandlingsalgoritme NSCLC		183

APPENDIX	184
I: Fig 2-4 Tumor utbredelse, TNM (459)	184
II Figur 5 – 9 Vurdering av pasient	186
III. Minimumskrav til teknisk utførelse av CT toraks og øvre abdomen	190
IV. Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet (54;55)	191
V. Forslag til mal for beskrivelse av CT toraks og øvre abdomen	191
VI. Molekylær diagnostikk	192
VII. Besvarelse av resektater	193

UTGÅTT

1 Sammendrag av anbefalingene

ANBEFALINGER

EVIDENSNIVÅ

DIAGNOSTIKK OG UTREDNING

Anamnese og kliniske funn med lungekreftmistanke Røntgen toraks og CT

Røntgen toraks tas på liberal indikasjon og innen 1 virkedag ved symptomer og funn som kan skyldes lungekreft.

A

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

A

Bildedagnostisk mistanke om lokalavansert sykdom eller fjernmetastaser, må før behandling med kurativ siktemål utelukkes, bekreftes cytologisk/histologisk hvis det ikke er overbevisende klinisk eller radiologisk bevis for metastaser.

A

PET-CT

Alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft som etter initial utredning vurderes å være kandidater for kurativ behandling, bør undersøkes med PET-CT. Ved små, perifere lesjoner (stadium I) kan dette fravikes ved at pasienten vurderes direkte i multidisiplinært team (toraxsmøte), og pasienten henvises evt direkte til operasjon.

A

Pasienter med mediastinale lymfeknuter <16 mm i kortakse diameter og negativ PET-CT kan gå direkte til operasjon, uten invasiv prøvetaking (se Kap 7.3 *Invasiv diagnostikk av patologiske mediastinale lymfeknuter*, punkt c).

A

For pasienter uten fjernmetastaser og med mediastinale lymfeknuter ≥16 mm i kortakse bør N-stadium avklares histo-/cytologisk ved invasiv prøvetaking uavhengig av PET-CT resultat.

A

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

B

PET-CT har foreløpig ikke dokumentert verdi i oppfølgingen av enkeltpasienter ved spørsmål om residiv etter kurativ behandling eller i monitorering av behandlingseffekt. D

PET-CT anbefales i utredning av potensielt kurable pasienter med SCLC C

MR-diagnostikk

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

Pasienter med stadium IIIA eller IIIB sykdom som vurderes for kurativ behandling, bør vurderes undersøkt med MR caput i tillegg til PET-CT. C

Ved SCLC og tiltenkt kurativ behandling bør MR caput tas. C

Blodprøver

Det bør ved etablert lungekreftdiagnose tas et utvalg laboratorieprøver som leder i utredning, samt for vurdering av metastaserende sykdom og/eller paraneoplastiske syndromer. B

Prøvetaking til morfologisk diagnostikk

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

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

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

Ved mistenkt lungekreft og pleuravæske, må pleuravæsken undersøkes cytologisk. A

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 A

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

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

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). A

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

Histologi og cytologi

Cytologisk diagnose av NSCLC aksepteres med høy grad av sikkerhet. Der som det kliniske forløp ikke samsvarer med denne diagnosen anbefales ytterligere utredning. A

En histologisk subclassifisering av NSCLC er ønskelig fordi dette har betydning for valg av kjemoterapeutikum. A

Det anbefales å bevare så mye vev som mulig for molekylær testing. For å skille adeno- versus plateepitelkarzinom brukes et mindre antall immunhistokjemiske markører (for eks. TTF-1/CK7 og p63/p40/CK5/6 for hhv. Adeno- og plateepitelkarzinom). D

Hvis det ikke er mulig ved hjelp av morfologi eller immunhistokjemi kan terminologien NSCLC, NIS brukes men det anbefales å tilstrebe mer spesifikk diagnose. A

AIS (adenocarcinoma in situ) og MIA (minimally invasive adenocarcinoma), diagnostiseres ikke på små biopsier eller ved cytologiske prøver. A

Molekylærpatologisk undersøkelse for EGFR-mutasjoner anbefales gjort av alle NSCLC ikke-plateepitelkarzinom. A

Det anbefales at alle pasienter som i dag testes for EGFR-mutasjoner også testes med immunhistokjemi som primærskanning for ALK-arrangering. A

Lungefunksjon og vurdering av operabilitet

Potensielle kandidater for kurativ behandling anbefales vurdert i multidisiplinært team (lungelege, onkolog, radiolog, nucleærmedisiner, patolog og torakskirurg). B

Spirometri og DLCO bør utføre på alle pasienter som planlegges operert / kurert for lungekreft. B

Ved FEV1 > 2l (> 80 % av forventet), og DLCO > 60 % og fravær av symptomer/tegn på redusert lungefunksjon, kan pasienten opereres med inntil pneumonektomi uten videre respirasjonfysiologisk utredning. B

Dersom FEV1 er > 1,5L og DLCO > 60 % og pasienten ikke har symptomer/tegn på redusert lungesykdom kan pasienten lobektomeres uten videre respirasjonsfysiologisk testing. C

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

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

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

BEHANDLING

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 N2: kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi.

Stadium III med peroperativ N2: postoperativ kurativ stråleterapi og adjuvant kjemoterapi.

Kirurgi NSCLC

Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon tilstrebes ved innvekst i nabostrukturer.

Alle tilgjengelige lymfeknutestasjoner i hilus og

mediastinum eksplorerer.

Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknudedisseksjon.

Ved ufri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.

Postoperativ behandling NSCLC

Ved pN0 / pN1 anbefales postoperativ strålebehandling kun i tilfeller av ikke-fri reseksjonsflate (R1, R2). Følgende fraksjonering anbefales:

Ved mikroskopisk irradikalitet (R1): 2 Gy x 30 = 60 Gy

Ved makroskopisk irradikalitet (R2): 2 Gy x 30 - 35 = 60 – 70 Gy

Ved pN2 og muligens pN3, anbefales det postoperativ strålebehandling med mediastinum med følgende fraksjonering (under forutsetning at lungefunksjonen tillater det): 2 Gy x 25 - 30 = 50 - 60 Gy.

Postoperativ strålebehandling anbefales ikke etter pneumonektomi.

Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi NSCLC

Kun aktuelt ved stadium II og IIIA.

Det gis 4 kurer cisplatin og vinorelbine.

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunktet.

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

A

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

Ved nøytropeniproblemer anbefales G-CSF for å opprettholde behandlingsintensiteten.

B

Neoadjuvant kjemoterapi før kirurgi NSCLC

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

Adjuvant kjemoterapi etter kurativ strålebehandling NSCLC

Ingen adjuvant behandling er aktuell.

Kurativ kjemoradioterapi ved stadium III NSCLC

Konkomitant kjemoradioterapi anbefales: 2 Gy x 30-35 med to platinumbaserte cellegiftkurer med tre ukers intervall under strålebehandling.

Alternativt gis sekvensiell kjemoradioterapi: Platinumbasert

kjemoterapi (2 kurer med 3 ukers intervall) etterfulgt av 2 Gy x 30 – 35.

Peroperativt oppdaget N2-sykdom NSCLC

Kirurgi slutføres hvis teknisk mulig.

Adjuvant kjemoterapi, som beskrevet over.

Postoperativ strålebehandling (50-60 Gy) etter avsluttet adjuvant kjemoterapi.

Pancoast-svulster NSCLC

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

A

Konkomitant strålebehandling (2 Gy x25) gitt med to kurer platinumbasert kjemoterapi med tre ukers mellomrom. Deretter fornyet operasjonsvurdering.

Palliativ stråleterapi av NSCLC

Ved symptomer fra sentrale luftveier gis hypofraksjonert 8,5 Gy x 2.

A

Hos enkeltpasienter i god allmenntilstand og uten vekttap kan finere fraksjonering (3 Gy x15 eller 2,8 Gy x 15) vurderes.

A

Pasienter uten symptomer fra sentrale luftveier behandles med kjemoterapi alene.

A

Palliativ førstelinjes kjemoterapi av NSCLC

Palliativ kjemoterapi (3-4 kurer karboplatin/vinorelbine) i fysisk pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-2).

A

Rutinemessig anbefales ikke histologi som grunnlag for valg av kjemoterapi i første linje.

D

Verifisert EGFR Mut+ NSCLC

Primær TKI-behandling (erlotinib/gefitinib/afatinib) bør gis i første linje inntil progresjon.

A

Vedlikeholdsbehandling NSCLC

Vedlikeholdsbehandling med pemetrexed etter gjennomført induksjonsbehandling kan vurderes hos behandlingsmotiverte pasienter med ikke-plateepitelhistologi i ECOG 0-1, med respons eller stabil sykdom etter innledende kjemoterapi.

B

Behandlingen kontinueres til klinisk og/eller radiologisk progresjon eller til ikke-tolerable bivirkninger.

Antistoffbehandling NSCLC

Bevacizumab anbefales ikke ved NSCLC.
Cetuximab anbefales ikke ved NSCLC.

Bisfosfonater NSCLC

Bisfosfonater anbefales ikke i rutinebehandlingen av avansert NSCLC.

Residivbehandling av NSCLC

Bør tilbys pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1).

A

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG > 2), eller som progredierer under førstelinjes kjemoterapi bør ikke rutinemessig tilbys kjemoterapi.

B

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG \geq 2) bør vurderes for palliativ strålebehandling ved symptomer, evt symptomatisk, ikke-tumorrettet medikamentell behandling.

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG \geq 2) bør ha påvist Mut+ før TKI behandling gis.

B

Ved progresjon på EGFR-TKI-behandling anbefales standard førstelinjes kjemoterapi (karboplatin og vinorelbin)

A

Kjemoterapi andre linje NSCLC

Pemetrexed monoterapi (500 mg/m²) kan gis hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand med ikke-pløeepitel-histologi.

A

Docetaxel 75 mg/m² iv kan gis hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand.

A

Reinduksjon av tidligere gitt behandling bør overveies hos pasienter som hadde RR i første linje og der residiv /progresjon er påvist > 3 mnd etter siste kur i første linje.

C

TKI andre linje NSCLC

Kjemoterapi er førstevalg hos mutasjonsnegative i andre linje.

EGFR-muterte pasienter som ikke har fått TKI i første linje, bør tilbys dette i andre linje: Gefitinib po 250 mg x1, erlotinib po 150 mg x1 eller afatinib po 40 mg x1.

Erlotinib kan vurderes hos pasienter man mener ikke vil tåle kjemoterapi, uavhengig av mutasjonsstatus, spesielt hos pasienter med ukjent mutasjonsstatus.

Majoriteten av respondere får effekt innen fire uker. Den første evaluering bør derfor skje etter ca fire uker slik at

B

ikke-respondere kan ekskluderes tidlig.

Tredje evt fjerde linjes behandling NSCLC

Kun til pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1).

C

Aktuelle pasienter bør ha oppnådd objektiv respons i tidligere linjer.

C

Endoskopisk intervensjon

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

CT thorax med kontrast 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.

C

Vena cava superior syndrom

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

Høydose deksametason (4mg x 4) eller metyprednisolon (16mg x 4).

D

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

A

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

B

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

A

Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier

Deksametason (4mg x 4) eller metyprednisolon (16mg x 4).

D

Ved kjent NSCLC eller uavklart histologi bør det vurderes for intervensjonsbronkoskopi med laserbehandling og/eller stenting. Deretter strålebehandling med fraksjonering 3 Gy x 10 eller 8,5 Gy x 2.

D

Pasienter som har kjent SCLC behandles primært med kjemoterapi. Det kan gis strålebehandling om kjemoterapi

D

ikke er egnet.

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

Truende tverrsnittslesjon

Deksametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (16 mg x 4). B

Henvising øhj. til multidisplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) for vurdering. D

Ved steroideffekt eller om pasienten er medisinsk inoperabel, velges strålebehandling som primærbehandling (fraksjonering 3 Gy x 10, start innen 24t). D

Ved forverring under pågående strålebehandling, bør nevrokirurg/ortoped konsulteres på nytt med hensyn til kirurgisk dekompressjon. D

Hyperkalsemi

Rehydrering med 2000 ml NaCl 0,9% D

Bisfosfonat i form av zoledronsyre (Zometa®) 4 mg, eventuelt pamidronat (Aredia®) 90 mg. A

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

Kirurgisk behandling av SCLC

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

Preoperativ utredning skal gjøres i form av CT thorax, mediastinoskopi (evt. EBUS/EUS), ekstratorakal radiologi (MR caput, CT abdomen), PET-CT, og skjelettscintigrafi. A

Postoperativt bør pasientene ha fire kurer kjemoterapi og deretter profylaktisk hjernebestråling. C
A

Hvis det preoperativt er påvist mediastinal patologi skal det også gis torakal strålebehandling. C

Kjemoterapi ved SCLC-LD

Pasienter med SCLC-LD bør behandles med 4 kurer cisplatin/etoposid. A

Karboplatin kan erstatte cisplatin hos pasienter med D

redusert nyrefunksjon, redusert allmenntilstand (ECOG >2), eller ved signifikant komorbiditet.

G-CSF anbefales ikke. A

Stråleterapi ved SCLC-LD

Konkomitant torakal stråleterapi (TRT) skal i utgangspunktet tilbys alle pasienter med SCLC-LD. A

Det anbefales oppstart av TRT like etter 2. kjemoterapikur. B

Standardfraksjonering har vært 2.8 Gy x 15, totalt 42 Gy, tilsvarende totaldose 50 Gy med fraksjonsdoser på 2 Gy D

Hyperfraksjonert stråleterapi med 1,5 Gy x 2 x 15 sidestilles standardfraksjoneringen hos egnede pasienter. D

Strålevolumet bestemmes ut fra status etter initial kjemoterapi. B

Profylaktisk hjernebestråling (PCI) ved SCLC-LD

SCLC-LD pasienter som oppnår komplett eller partiell remisjon skal ha PCI. A

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

PCI startes innen 6 uker etter avsluttet kjemoterapi. D

Eldre med SCLC-LD

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

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

Residivbehandling av SCLC

Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling. B

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

Ved tidlig residiv vil ACO, oral toptecan eller karboplatin-irinotecan være aktuelt. C

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

Torakal lindrende strålebehandling er effektiv ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra thorax.	D
Palliativ behandling av SCLC	
Kjemoterapi gis uten konkomitant torakal stråleterapi.	A
Førstelinje kjemoterapi ved SCLC-ED er fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmenntilstand.	B
Selv om ECOG>2 bør det vurderes å starte kjemoterapi om redusert allmenntilstand er klart relatert til pasientens lungekreft.	D
Vedlikeholdsbehandling har ingen plass ved SCLC-ED.	A
Torakal strålebehandling har ingen plass i rutinebehandling av utbredt SCLC, men kan vurderes ved komplett remisjon distalt og fortsatt nest i thorax.	D
Torakal strålebehandling er aktuelt som symptomrettet behandling ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra thorax.	A
SCLC-ED pasienter som oppnår minimum partiell remisjon skal tilbys PCI 4-6 uker etter kjemoterapi. Strålebehandlingen gis mot total hjerne, med fraksjonering 2,5 Gy x 10, totalt 25 Gy.	A
Ved primære hjernemetastaser bør kjemoterapi være første førstevalg.	C
Eldre pasienter i god allmenntilstand, eller der redusert allmenntilstand relateres til tumorbyrde, bør motta optimal behandling.	D
Hos eldre pasienter med reelt svekket allmenntilstand bør en vurdere å utelate kjemoterapi eller gi mer lindrig behandling (eks. peroral etoposid monoterapi).	D
Andrelinjes kjemoterapi ved SCLC	
Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling.	B
Ved sent residiv (>3 mnd) kan en vurdere å reintrodusere tidligere cellegiftbehandling.	D
Ved tidlig residiv vil ACO, karboplatin-irinotecan være aktuelt.	C
Oral topotecan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe	D

mer hematologisk toksisitet og er mer kostbart og anbefales derfor kun dersom ACO ikke er aktuelt.

Torakal strålebehandling er effektiv ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra thorax. D

Kurativ behandling av mesoteliom

Malignt pleuralt mesoteliom mistenkes ved pleuraeffusjon, pleural fortykkelse og samtidig brystmerter. Pasienten henvises til lungelege. D

Ved styrket mistanke om mesoteliom, ved diagnostisk usikkerhet eller når radikal behandling vurderes, skal pasienten henvises multidisiplinært team ved universitetssykehus. A

For diagnostikk og staging gjøres aspirering for cytologi, CT thorax med kontrast og pleural biopsiering (CT-, UL-veiledet eller torakoskopi). D

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

Ved vurdering for kurativ behandling skal PET-CT utføres. C

I en ikke-kurativ situasjon er det ikke indikasjon for PET-CT.

Radikal kirurgi i kurativ hensikt skal kun gjøres i kliniske studier, som ledd i multimodal behandling. A

Postoperativ stråleterapi etter EPP bør kun gjøres i kliniske studier, i spesialiserte sentra og som ledd i multimodal behandling. A

Neoadjuvant eller adjuvant cisplatinbasert kombinasjonskemoterapi bør kun gjøres i kliniske studier og som ledd i multimodal behandling. A

Palliativ behandling av mesoteliom

Medisinsk inoperable pasienter behandles med kun kombinasjonskemoterapi. C

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

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

For pasienter i rimelig god allmenntilstand og lengre C

forventet levetid kan følgende fraksjoneringer benyttes: 20 Gy/5 fraksjoner eller 30 Gy/10 fraksjoner.

Ved langsom progresjon der en forventer et langt sykdomsforløp (epiteloid histologi) kan det vurderes gitt 50 Gy/25 fraksjoner.

D

Strålebehandling av stikkanaler

Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler anbefales ikke som rutinebehandling.

B

Palliativ kjemoterapi ved mesoteliom

Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG ≤ 2) bør behandles med 1. linje kombinasjonskjemoterapi (platinum og pemetrexed eller raltitrexed) inntil progresjon eller til behandlingspause ønskes.

B

Monoterapi med pemetrexed kan også velges om det oppstår behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av platinum.

D

Kjemoterapi bør ikke forsinkes, og helst gis før debut av symptomer.

C

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

C

Pleurodese

Pleurodese bør vurderes ved plagsom gjentatt pleuravæske.

Oppløst talkum anbefales benyttet.

Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes.

A

OPPFØLGING/KONTROLL

Anbefalinger om kontroller etter kurativ behandling under forutsetning om at pasientene kan gjennomgå ny behandling:

D

En måned etter avsluttet kurativ behandling:

Sykehistorie og klinisk undersøkelse

Røntgen thorax

6 måneder:

Sykehistorie og klinisk undersøkelse

CT thorax m/øvre abd. med intravenøs kontrast

12 måneder:

Sykehistorie og klinisk undersøkelse

CT thorax m/øvre abd. med intravenøs kontrast

18 måneder:

Sykehistorie og klinisk undersøkelse
Røntgen thorax

24 måneder:

Sykehistorie og klinisk undersøkelse
CT thorax m/øvre abd. med intravenøs kontrast

3, 4 og 5 år:

Sykehistorie og klinisk undersøkelse
CT thorax lavdose uten intravenøs kontrast

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

D

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

C

Potensielt kurete lungekreftpasienter som fortsatt røyker, oppfordres til røykeslutt.

B

UTGÅTT

2 Fortkortelser

ACO	Cellegiftkombinasjonen adriamycin, cyclofosamid og oncovin
ACTH	Adrenokortikotropt hormon
ALAT	Alanin amino transferase
ALP	Alkaliske fosfatase
APC	Argon plasma koagulasjon
ASAT	Aspartat amino transferase
AUC	Doseberegningssmåte for cellegift (karboplatin) (Area under curve)
AV	Arteriovenøs
BSC	Ikke tumorrettet støttebehandling (Best supportive care)
CA125	Tumormarkør
CCG	Cellegiftkombinasjonen liposomal doxorubicin (Caelyx), karboplatin, og gemcitabine
CD56	Overflatemarkør for neuroendokrine celler
CEA	Tumormarkør (onkogenet embryonalt antigen)
CK5/6	Overflatemarkør for plattelitelkarsinomceller
CNS	Hjerne og ryggmarg (centralnervesystem)
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 karbon 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	Klassifiseringssystem 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
ESMO	European society of medical oncology
EUS	Ultralydundersøkelse via øsofagoscopi (Esophageal ultrasound)
EUS-FNAC	Ultralydundersøkelse via øsofagoscopi med fin-nåls-aspirasjonscytologi (Esophageal ultrasound with fine needle aspiration cytology)
FDG	18-fluor deoksy glukose (substrat ved PET-undersøkelse)
FEV1	Forsert ekspirasjonsvolum i ett sekund (Forced expiratory volume in 1 second)
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)
HE	Hematoxylin-eosin
HER2	Human epidermal vekstfaktorreseptor 2
HR	Hazard ratio
HU	Houndsfield units
IHC	Antistoff-basert fargemetode for patologisk diagnostikk av vevssnitt (Immunohistochemistry)
IMRT	Intensitetsmodulert stråleterapi (Intensity Modulated Radio Therapy)
ITV	Makroskopisk tumorvev, subklinisk sykdom, og indre bevegelsesutslag som tegnes inn ved stråleplanlegging (Internal target volume)
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
LD	Laktat dehydrogenase
MPM	Malignt pleuralt mesoteliom
MR	Magnetisk resonansavbildning
Mut-	Mutasjons-negativ
Mut+	Mutasjons-positiv
NaCl	Saltvann (Natriumklorid)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nd-YAG	Laser med neodymium-doppelt yttrium aluminium garnet
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLCG	Norsk lungekreftgruppe (Norwegian lung cancer group)
NOS	Ikke nærmere beskrevet (histologisk subtype ikke sikkert definert) (Not otherwise specified)
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NSE	Neuron-spesifikk enolase
OS	Totaloverlevelse (Overall survival)
OUS	Oslo universitetssykehus
PCI	Profylaktisk hjernebestråling (Prophylactic cranial irradiation)
PD	Progressiv sykdom (Progressive disease)
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
RFA	Radiofrekvensablasjon
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)
SCLC-ED	SCLC utbredt sykdom (SCLC-extended disease)
SCLC-LD	SCLC begrenset sykdom (SCLC-limited disease)
SD	Stabil sykdom (Stable disease)
SIADH	Uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
SPN	Solitær pulmonal nodulus
SUV	Standard uptake value
TBC	Tuberkulose
TBNA	Transbronkial nåleaspirasjon
TKI	Tyrosinkinasehemmer (Tyrosin kinase inhibitor)
TLCO	Transfer factor of the lung for karbon monoxide, synonymt med TLCO
TNM	Klassifikasjonssystem basert på svulst (T, tumor), lymfeknute (N, nodule) og fjernspredning (M, metastase)
TRT	Torakal radioterapi
TTF-1	Tyreoidetranskripsjonsfaktor-1
TTNA	Transtorakal nåleaspirasjon
TTNB	Transtorakal nålebiopsi
UL	Ultralyd (ultrasound)
VATS	Videoassistert torakoskopi
VCSS	Vena cava superior-syndrom
VO ₂ max	Maksimalt oksygenopptak

3 Innledning

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos menn og den tredje hyppigste hos kvinner, og samlet sett er det den kreftformen som tar flest liv i Norge.

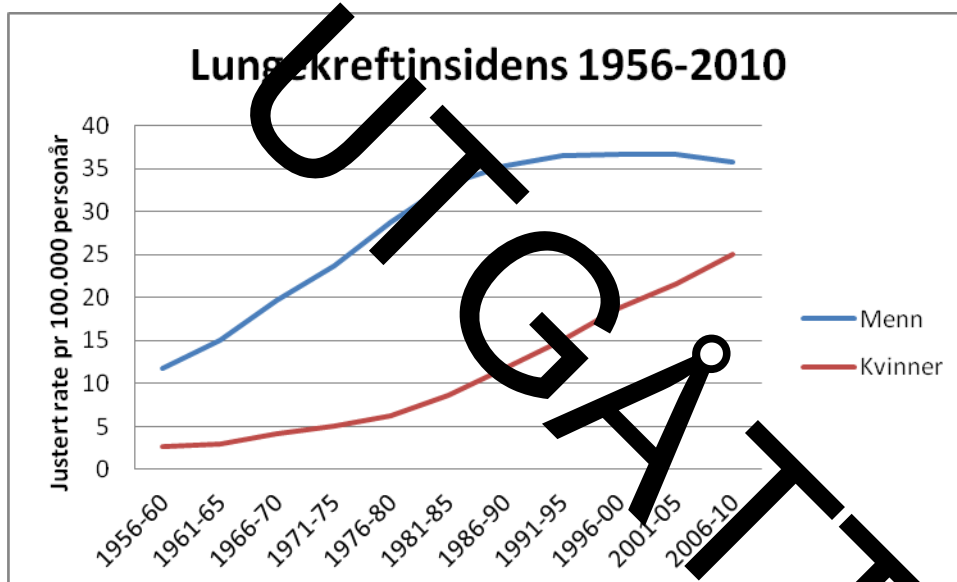
Utredning fram til avklart diagnose og beslutning om behandlingsvalg tar ofte lang tid ved lungekreft, og sykdommen gir i tidlig fase lite symptomer. Det store flertall er røykere eller eksrøykere og mange av symptomene på lungekreft er ikke vesensforskjellig fra normale røykerelaterte plager. Det er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

UTGÅTT

4 Epidemiologi

4.1 Forekomst

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos menn og den tredje hyppigste kreftform hos kvinner i Norge mens tilsvarende rangering i Norden er nr 2 og 4 henholdsvis (1;2). På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen (3). Lungekreft utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. I 2009 ble det registrert 2648 nye tilfeller, og samme år døde 2060 pasienter av denne sykdommen. Det er dermed den kreftformen som tar flest liv i Norge. På verdensbasis har en estimert at hele 1,2 millioner årlig dør av sykdommen (4).



Figur 1. Aldersjustert insidensrate av lungekreft for kvinner (rød) og menn (blå) i Norge (Kreftregisteret 2012)

4.1.1 Kjønn

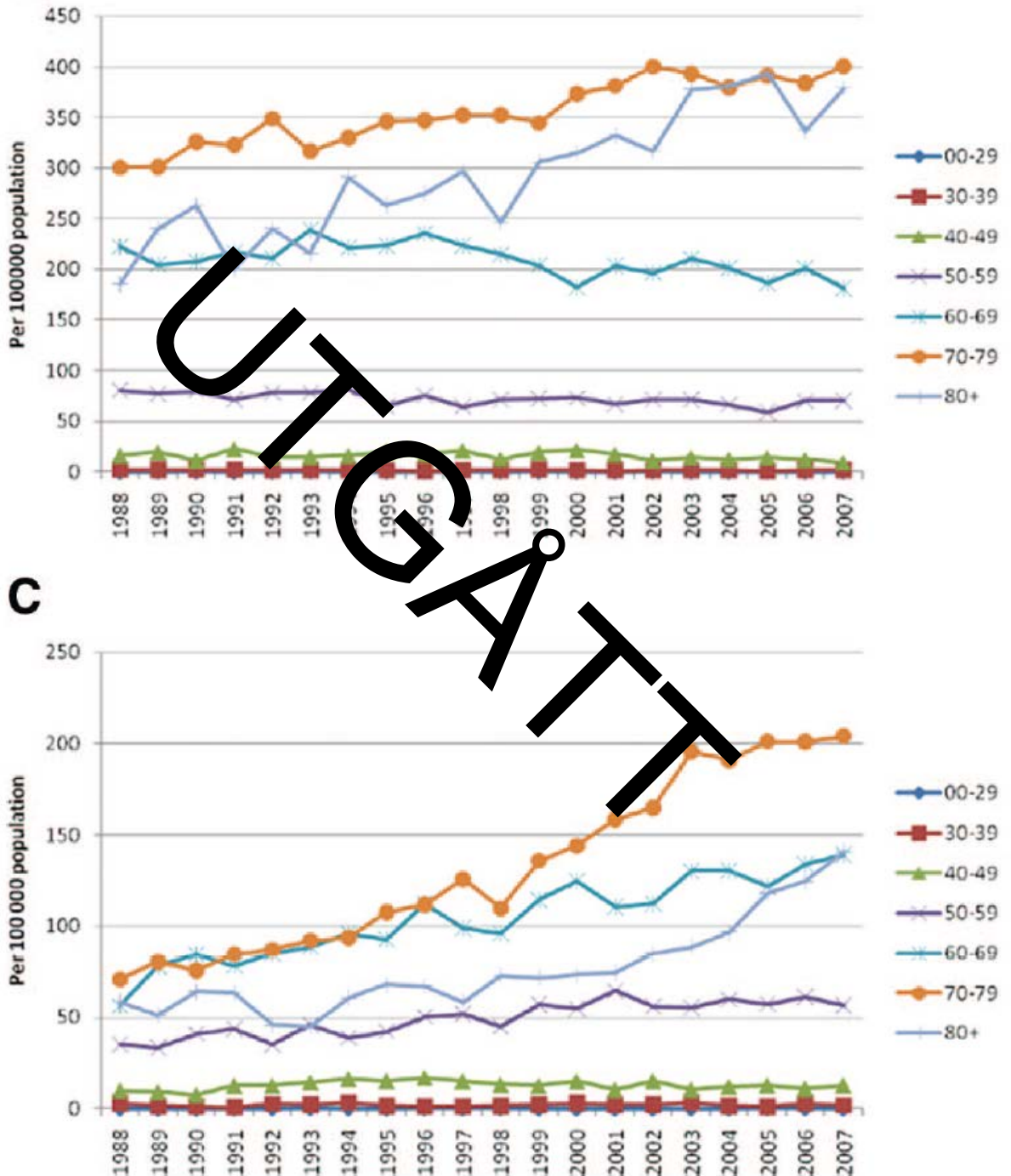
I 2010 ble 1559 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1267 hos kvinner (1). Mens fordelingen av lungekreft mellom menn og kvinner på 50-tallet var 4,3:1, var tilsvarende fordeling i 2000 1,7:1 og i 2010 1,2:1. Justert for alderssammensetning, har det vært en årlig økning av lungekreft blant kvinner på 4,9 % de siste 20 år, mens den årlige økningen for menn har vært 1,4 % (5). Fra begynnelsen av 80-tallet begynte forekomsten av lungekreft blant menn å flate ut mens for kvinner har det vært en stor økning (Figur 1). Andre europeiske land opplever også at forholdstallet for forekomst hos menn og kvinner nærmer seg 1 (6).

4.1.2 Alder

Mens den gjennomsnittlige årlig insidensøkningen fra 1988 til 2007 var 1,4 % for menn, var den 4,4 % for aldersgruppen over 80 år. Aldersgruppen over 80 år

sto for 11 % av tilfellene hos menn i 1988, men dette steg til 19 % i 2007. For kvinner var 14 % av alle nydiagnostiserte i 1988 over 80 år, og 18 % i 2007. Kvinner over 60 år hadde en årlig insidensøkning på 5,3 % i denne 20-årsperioden (Figur 2) (7).

Det har ikke vært noen økning i insidensen i de yngste aldersgruppene. I perioden 2006-2010 fikk gjennomsnittlig tre personer under 30 år og 15 personer i alderen 30- 39 år, diagnosen lungekreft hvert år (1;7).



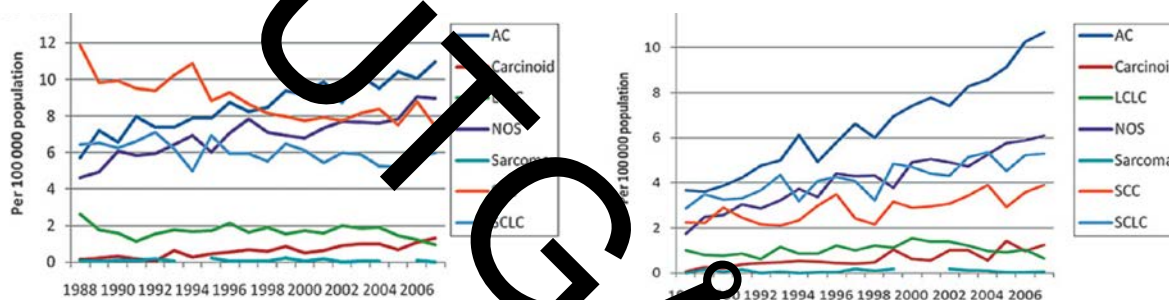
Figur 2. Aldersfordeling for lungekreft, menn øverst, kvinner nederst (7).

4.2 Stadiefordeling

Siden midten av 90-tallet har andelen pasienter med lokalisert stadium på diagnosetidspunktet minket fra rundt 30 % til ca 15 % etter år 2000. Andelen pasienter med spredning på diagnosetidspunktet er ca 45 %. 30 % av opererte pasienter fikk påvist lungekreft tilfeldig (8).

4.3 Histologi

Tradisjonelt har lungekreft vært dominert av plateepitelkarsinom. I Norge som i andre vestlige land har andelen adenokarsinomer økt (Figur 3). I 1967, -87 og 2007 var andelen henholdsvis 18, 20 og 29 %. Videre var det av dem som ble diagnostisert med lungekreft i 2007 18 % med plateepitelkarsinom, 16 % med småcellet karsinom, 1 % med karsinoider, 2 % med storcellet karsinom og 33 % med ikke nærmere klassifiserbart ikke-småcellet karsinom.

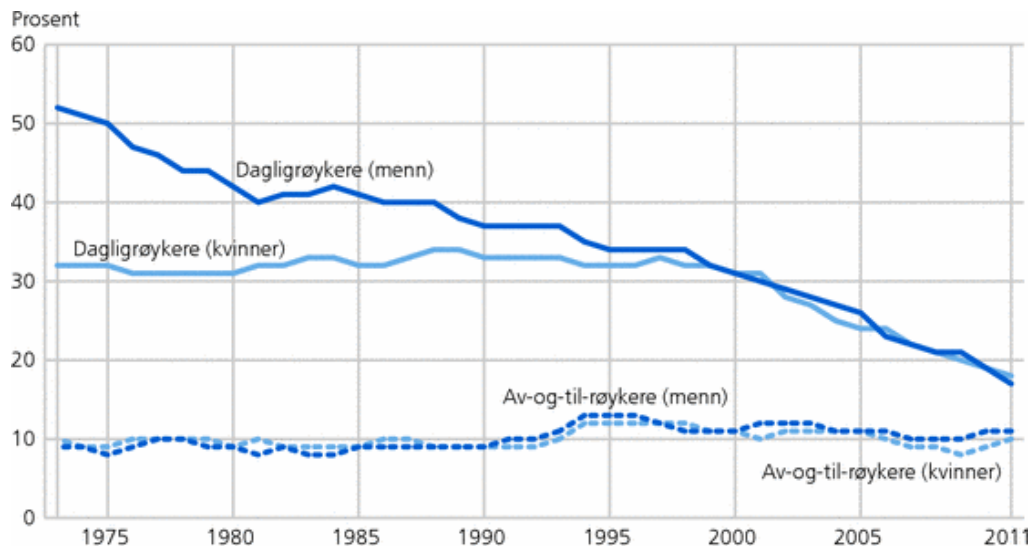


Figur 3. Fordeling av histologityper over tid. Menn til venstre, kvinner til høyre. (AC = adenokarsinom, LCLC = storcellet karsinom, NOS = ikke nærmere klassifiserbart ikke-småcellet karsinom, SCC = plateepitelkarsinom, SCLC = småcellet karsinom) (5).

4.4 Røyking

Røyking er den dominerende risikofaktor for lungekreft. I Norden regner en med at røyking forklarer 80-90 % av tilfellene. En studie utført ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksposisjon, selv etter korrigering for røykevaner (9). Radon, som finnes i berggrunnen i enkelte deler av landet, forårsaker også trolig noen tilfeller.

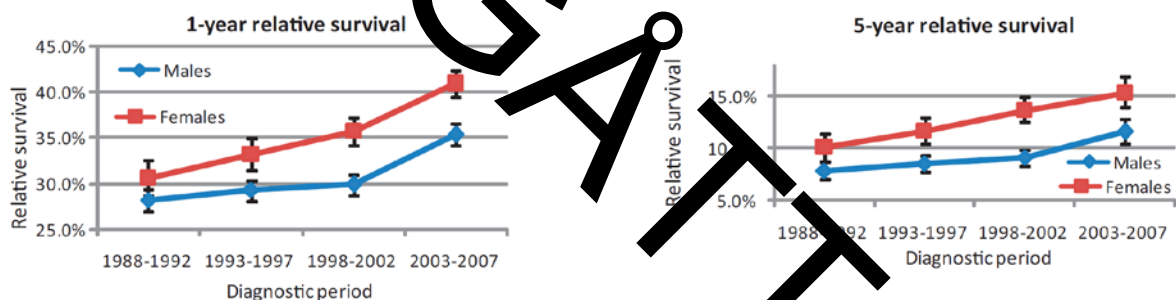
Det er utfra røykevane-endringer beregnet at lungekreftinsidensen i 2020 vil øke med 15-17 % fra dagens nivå (10). De siste årene har antall dagligrøykere blitt redusert markant, fra over 30 % på slutten av 90-tallet til ca 20 % i 2010 (Figur 4) (11).



Figur 4. Daglig- og av-og-til-røykere, 16-74 år, etter kjønn. (Statistisk sentralbyrå 2012)

4.5 Overlevelse

For alle stadier ble et 5-års relativ overlevelse 11,6 % for menn og 15,4 % for kvinner diagnostisert i perioden 2003-2007, hvilket var en økning på ca 4 % for menn og 5 % for kvinner sammenlignet med perioden 1988-1992 (Figur 5). Overlevelse er i hovedsak relatert til stadium og behandling.



Figur 5. 1- og 5-års relativ overlevelse, alle stadier samlet (5).

Tall fra Kreftregisteret viser at 5-års overlevelse for perioden 1994-1998 var 22 % for menn med lokalisert sykdom og 31 % for kvinner. I perioden 2005-2009 var dette økt til 45 % og 50 % for hhv menn og kvinner. For menn med regional utbredelse var 5-års overlevelsen 9 % i 1994-1998 og 15 % i 2005-2009. For kvinner var endringen fra 11 % til 18 %. Til tross for denne bedringen ser vi ikke like stor endring i total 5-årsoverlevelse. Vi antar dette skyldes bedre diagnostikk som plasserer pasientene i et mer korrekt stadium (1).

4.6 Prognose

De fleste langtidsoverlevende er operert. Etter kirurgisk behandling er 5-års relativ overlevelse 41 % for menn og 56 % for kvinner (12). Etter 10 år er den relative overlevelsen 30 % og 42 % og etter 15 år 26 % og 31 % for hhv menn og kvinner (Kreftregisteret). Et fåtall av pasienter med småcellet lungekreft er

operert i Norge. Her var 5-års overlevelsen hele 45 % (13).
For pasienter som får potensielt kurativ stråleterapi (50 Gy eller mer) var relativ 5-års overlevelse 10 % i Norge i perioden 1993-2001 (14). For pasienter som fikk cellegift mot avansert lungekreft var median overlevelse 176 dager eller 28 % etter ett år (15).

UTGÅTT

5 Lungekreft i allmennpraksis

5.1 Generelle betraktninger

Lungekreft er en av de hyppigste kreftsykdommene. Allmennpraktikeren ser derfor disse pasientene med jevne mellomrom i ulike faser av sykdomsforløpet: både i utrednings-, behandlings- og kontrollfase, og ikke minst i palliativ og terminal fase. Men et økende antall pasienter kureres også for lungekreft, og oppfølging over lengre tid, bl.a. mtp senskader, ivaretas også i allmennpraksis. Diagnostisering, valg av behandling og initial oppfølging etter ferdigbehandlet sykdom er nå så avansert og spesialisert at det i stor grad overlates til de største sykehusene i landet. Detaljene rundt de enkelte behandlingsregimene er beskrevet i øvrige kapitler i denne handlingsplanen, men er for omfattende for daglig bruk i allmennpraksis.

Det er derfor her laget et eget kapittel som omhandler allmennlegens rolle i pasientforløpet til lungekreftpasienter med vekt på henvisningsrutiner, samhandling med sykehus under aktiv behandling, sosialmedisinsk oppfølging og oppfølging av ferdigbehandlede pasienter.

5.1.1 Tobakksintervensjon

Allmennpraktikeren spiller en helt sentral rolle i det forebyggende arbeidet, med tobakksintervensjoner av ulike slag. The 5 A's in tobacco counseling" er et eksempel (16):

- **Ask** Spør alle pasienter om bruk av tobakk
- **Advise** Gi råd om å slutte på en tydelig og individuelt tilpasset måte
- **Assess** Vurder pasientens motivasjon
- **Assist** Gi hjelp til tobakksavvenning
- **Arrange** Avtal videre oppfølging

For pasienter som er lite motiverte for røykekutt anbefales "De 5 R'er":

- **Relevance** Få pasienten til å reflektere over hvorvidt tobakksavvenning kan være personlig relevant.
- **Risks** Snakk om personlig relatert helserisiko.
- **Rewards** Forsøk å få pasienten til å formulere eventuelle fordeler ved å slutte med tobakk.
- **Roadblocks** Identifiser barrierene som hindrer pasienten i å gjøre et forsøk på å slutte.
- **Repetition** Forbered pasienten på at du vil snakke om dette også ved neste møte.

Det er viktig at anbefalingen om tobakksslutt gis på en måte som ikke skaper motstand, for eksempel ved hjelp av samtalemotoden motiverende intervju (MI). Se også side 14 i rapporten Helsedirektoratets plan for et systematisk og kunnskapsbasert tilbud om røyke- og snusavvenning (17).

5.2 Primærhelsetjenestens viktigste rolle for denne pasientgruppen

- Forebygge!
- Henvise de rette pasientene til utredning ut fra anamnese, symptomer og funn.
- Støttesamtaler underveis i behandlingen. Primærlegens kunnskap om geografi, familierelasjoner, arbeidsmuligheter, organisering av hjemmetjenesten etc. er viktig med tanke på lokalt hjelpebehov og tilbud. Veiledning i sosiale og trygdemedisinske rettigheter ikke bare under aktiv sykdom, men også i rekonvalesensfasen.
- Delta sammen med 2. linjetjenesten i overvåking av hematologiske parametere under cytostatikabehandling.
- Oppfange komplikasjoner under cellegift og strålebehandling både i aktiv behandlingsfase og senskader (stråleskader, stoffskifte, parestesier, fatigue syndrom, plager fra muskel og skjelett osv.).
- Overta kontrollene etter at kontrollene ved sykehus er avsluttet. Ved disse kontrollene er overvåking med tanke utvikling av senskader og andre følgetilstander av sykdommen etter behandlingen sentrale, samt overvåking av residiv (Se kapittel 12).

5.3 Utredning i allmennpraksis

Se også kapittel 7 Utredning.

Husk at lungekreft forekommer hos aldri-røykere (ca 10% av alle tilfeller), eller hos dem som har sluttet for mange år siden, og også i aldersgrupper ned mot 30 år. Sannsynligheten for lungekreft er likevel klart assosiert med økende alder og mengde konsumert tobakk, beregnet utfra antall "pakkeår".

Antall pakkeår = antall sigaretter X antall år røykt / 20

Ett pakkeår tilsvarer altså 20 sigaretter om dagen i ett år. Lungekreft gir ofte svært uspesifikke symptomer, og godt klinisk skjønn er avgjørende for riktige henvisningsbeslutninger. Røntgen thorax har lav spesifisitet, og ikke minst lav sensitivitet mtp lungekreft, og man skal ikke slå seg til ro med et negativt røntgen thorax om klinisk mistanke fortsatt er tilstede. Ofte vil det være riktig å rekvirere CT thorax direkte, uten å gå omveien om rtg thorax, spesielt hos pasienter over 55 år, med betydelig røykeanamnese.

5.3.1 Henvisningsrutiner (se også kap. 7.2 og 7.4.1)

Rtg. thorax bør gjøres på liberale indikasjoner hos røykere eller eks-røykere, og innen 1 virkedøgn når en pasient har hemoptyse, eller i over 3 uker har hatt uforklarlige symptom som kan skyldes lungekreft (7.4.1). Men et normalt røntgen thorax utelukker ikke lungekreft!

Ved pneumoni bør rtg. thorax utføres ikke bare i det akutte stadium, men også etter seks-åtte uker hos røykere eldre enn 40 år.

Ved begrunnet mistanke om lungekreft, enten ved klinisk vurdering eller etter bildediagnostikk, bør pasienter i løpet av to dager henvises til lungeavdeling/ lungelege, og uten å vente på svar ved røntgen thorax ved persisterende hemoptyse hos røyker/eks-røyker over 40 år, tegn på obstruksjon av vena cava superior (øyeblikkelig hjelp-henvisning bør vurderes) eller stridor (øyeblikkelig hjelp-henvisning bør vurderes).

Likeledes bør pasienter med usikre røntgenfunn henvises til spesialist.

For et raskest mulig forløp vil det være aktuelt å henvise direkte til lungelege uten å gå veien om CT-undersøkelse.

Formalisert screening for lungekreft er foreløpig ikke anbefalt innført. Flere studier er underveis som vil kunne avklare dette (se også kap. 7.9).

5.4 Oppfølging av lungekreft i allmennpraksis

5.4.1 Under aktiv behandling

Når allmennlegen har fått epikrise med plan for aktuell behandling fra sykehus, bør første konsultasjon hos primærlegen finne sted. Man vil da gå gjennom epikrisen med pasienten, sikre at innholdet er forstått, samt legge en plan for rutinekontroller / hematologisk overvåkning hos allmennlegen mellom eventuelle cytostatikakurer og repetere advarselssymptomene.

Hvis avstanden til behandlende sykehus er stor, vil dette kunne hindre bomturer til sykehus hvis blodverdien er for lave til ny kur.

Infeksjonsovervåking og påvisning av neutropen feber er viktig

Leukocytaltallet er typisk lavt 7-14 dager etter kur, men dette kan variere.

Pasienter som utvikler feber (dvs engangsmåling over 38,5 °C, eller to målinger over 38,0 °C med to timers mellomrom) i perioden mellom to cellegiftkurer skal håndteres som om de har sepsis, og tas i mot av legevakt eller akuttmottak som tiltrengende øyeblikkelig hjelp. Pasienter med feber kombinert med leukocytter under 1 eller neutrofile under 0,5 skal innlegges og behandles som sepsis.

Allmennlege må kunne justere smertebehandling, kvalmebehandling, og håndtere lokale stråleskader i hud. Også bivirkninger av de nyere medikamentene – tyrosinkinasehemmere – som diare og hudutslett bør kunne håndteres i allmennpraksis. Se kapittel 9.4.1 Tyrosinkinasehemmere.

5.4.1.1 Økt risiko for tromboembolisk sykdom hos kreftpasienter.

Kreftsykdom i seg selv regnes som høyrisikotilstand for tromboser, men også andre kliniske tilleggstrisikofaktorer må vektlegges når en vurderer om profylakse med lavmolekylært heparin skal iverksettes.

- Fremmedlegemer (har pasienten for eksempel innlagt CVK?)

- Komorbiditet
- Alder (>40 år)
- Fedme (BMI>30)
- Immobilisering (sengeleie >3 dager)
- Tidligere DVT
- Trombofili
- Varicer
- (Graviditet eller puerperium)
- Hormonbehandling/kreftbehandling

Pasienter som er antikoaguleret kan og skal som regel fortsette med antikoagulasjon, men warfarin bør som regel skiftes til lavmolekylært heparin under pågående cytostatikabehandling. Cytostatika vanskeliggjør muligheten for å holde INR i terapeutisk område pga interaksjonen samt at blødningsrisikoen øker ved eventuell utvikling av trombocytopeni. Enkelte pasienter med for eksempel spredning til GI-traktus kan ha økt blødningsrisiko. Skjønn ut fra totalsituasjonen må utvises, og man kan også vurdere om en kort behandlingspause er det beste og minst risikofylte (eksempler er primærprofylakse ved atelektasier eller "gamle" tromboemboliske hendelser). Ved tvil om indikasjonen for videre antikoagulasjon kan indremedisiner eller hematolog konsulteres.

5.4.1.2 Lavmolekylært heparin som profylakse ved medisinske tilstander:

Standarddosert lavmolekylært heparin (enoxaparin, Klexane® 40 mg sc. x 1 eller dalteparin, Fragmin® 5000 IE x1 gir veldig liten risiko for blødningskomplikasjoner).

5.4.1.3 Full antikoagulasjon (uavhengig av indikasjon):

Klexane: 1 mg /kg morgen og kveld eller Fragmin 100 IE/kg morgen og kveld (2 doser per døgn minsker risiko for blødning), men hvis det er vanskelig å administrere for pasienten selv, kan en alternativt bruke Klexane 1,5 mg/kg sc. x 1 per dag eller Fragmin 200 IE/kg x1 pr dag.

Ved trombocytter < 50 bør hematolog konsulteres for dosereduksjon.

5.5 Etter avsluttet behandling i sykehus

Kapittel 15 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling er et nyttig kapittel for primærhelsetjenesten. Kapitlet gir en oversikt over viktige senskader etter stråleterapi og kjemoterapi. Samtidig oppsummeres kontrollopplegg i sykehus de første 5 år for de ulike lungekreftformene. Pneumokokkvaksine settes etter 1 år og seinere ca. hvert 5. år avhengig av målbart serumantistofftiter. Influensavaksinering bør gis etter generelle anbefalinger fra Folkehelsen (www.fhi.no).

5.5.1 Overføring av kontrollene til primærhelsetjenesten

Fellesnevneren for oppfølging og kontroll i allmennpraksis av lungekreftpasienter som er ferdigbehandlet med kurativ intensjon, er vektlegging av behandlingsrelaterte bivirkninger, og tidligdiagnostikk av residiv. Ved kontroll etter palliativ behandling er målet god symptomlindring og rask henvisning til sykehus når det er påkrevd.

Rutinemessige rtg-undersøkelser i allmennpraksis-regi er ikke indisert, ei heller rutinemessige blodprøver, med unntak av ved pågående kjemoterapi.

5.5.2 Fatigue

Fatigue er en tilstand alle allmennleger bør kjenne til spesielt i relasjon til kreftpasienter som får stråleterapi eller cytostatika. Tilstanden karakteriseres ved en subjektiv følelse av økt ubehag og nedsatt funksjonskapasitet pga redusert energi. Det økte ubehaget og den nedsatte funksjonskapasiteten oppleves som en tretthet eller svakhet som ikke forsvinner ved hvile eller søvn. Fatigue beskrives av kreftpasienter som den mest belastede behandlingsrelaterte plage til selve kreftsykdommen og er antagelig svært vanlig. Et lett løsningsprogram ser ut til å være viktig for å bryte den onde sirkelen av symptom som oftest er årsak til at ferdigbehandlede, friskmeldte kreftpasienter likevel ikke kommer seg tilbake i full jobb.

5.6 Nyttige adresser/Referanser for allmennpraktikere

- <http://www.nlcg.no>
Norsk lungekreftgruppes hjemmeside har en oppdatert versjon av Handlingsprogrammet, og annen relevant informasjon.
- <http://www.oncolex.no>
Informasjonskilde fra Oslo universitetssykehus med bra videofilmer av ulike prosedyrer.
- <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner>
Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (18).
- <http://www.kreftforeningen.no>
Kreftforeningen har også mange gode brosjyrer for ulike kreftformer som kan bestilles. Dette gjelder også hefte om trygdemedisin, "Når foreldre dør", "Mor eller far har kreft" osv.
- <http://www.med.uio.no/rh/farmakoterapi/cytostatika/>
Her ligger den elektroniske utgaven av cytostatikahåndboken som er viktig oppslagsverk for ulike cytostatika regimer som brukes samt bivirkninger. I tillegg mye informasjon vedrørende håndtering av cytostatika, søl, avfall osv. Kapittel 28 omhandler lungekreft.
- <http://www.montebello-senteret.no/>
Montebellosenteret er et statlig eid landsdekkende kurs og rekreasjonssenter for kreftpasienter og deres pårørende/nærstående. Opphold og reise blir dekket gjennom HELFO, unntatt en mindre egenandel. Det tilbys fire forskjellige hovedtyper av kurs: Mestringskurs, Familiekurs, Temakurs og

Reaksjon og inspirasjons-kurs

5.7 Lærebøker

Kreftsykdommer. En basisbok for helsepersonell ved Rolf Kåresen og Erik Wist.

Nordisk lærebok i palliativ medisin ved Stein Kaasa

Palliativ strålebehandling ved Stein Kaasa, Erik Wist og Herman Høst.

Lungesykdommer ved Petter Giæver

UTGÅTT

6 Forløpstider

Fra 1. januar 2015 innføres Pakkeforløp for lungekreft. Det innebærer at fra 1. januar 2015 erstattes tidligere forløpstider av nye forløpstider for lungekreft.

6.1 Om Pakkeforløp for kreft

Et pakkeforløp er et standard 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 (recidiv 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 skilt sammen til 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 det overordnede ansvaret 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.

6.2 Forløpstider for lungekreft

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

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

Pakkeforløp for lungekreft finnes på Helsedirektoratets nettsider og skal etter hvert også publiseres som webversjon.
Se www.helsedirektoratet.no

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp. Diagnoseveileder finnes på www.helsedirektoratet.no

7 Diagnostikk og utredning

7.1 Hensikt

Handlingsprogrammet veileder helsepersonell som utreder tilstander hvor anamnese og/eller funn gir mistanke om lungekreft. Målsetningen er å oppnå presis diagnose, raskt og effektivt, og mest mulig skånsomt for pasienten, samt i tråd med Helsedirektoratets anbefalinger (forløpstider) (19-21)

7.2 Presentasjonsformer (22)

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

1. **Patologisk bildediagnose:** på røntgen toraks eller CT toraks-abdomen, hvor bilder ofte er tatt på annen indikasjon enn symptomer fra lunge/luftveier (se kap 7.4)
2. **Symptomer forårsaket av tumorslokalisasjon i lunge / luftveier** – ny eller endret hoste og oppspjett, hemoptyse, tung pust, tilbakevendende luftveisinfeksjoner, heshet, VCS-syndrom, smerter i bryst/ekstremiteter/skjelett
3. **Symptomer fra metastaser torakalt eller ekstratorakalt** – lokale symptomer fra skjelett, lever, binyrer, hjerte, ryggmarv 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 (bildediagnostikk eller ved klinisk undersøkelse)
4. **Paraneoplastiske fenomener** – SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion), økt ACTH-sekresjon, hyperkalsemi, anorexi, ufrivillig vekttap, tromboemboli, nevromuskulære og nevropsykiatriske fenomener

7.3 Utredning av lungekreft – kortversjon (Figur 1)

Utredningen skal gi svar på histologisk diagnose og subgruppe, utbredelse med cTNM- og klinisk stadium (St I-IV) (Figur 1) og pasientens helse for øvrig **Bilediagnostikk med cTNM-klassifisering og klinisk stadium** (23-26).

cTNM anses som viktigste grunnlag for valg av behandlingsmodus (operasjon, kjemoterapi, strålebehandling eller kombinasjoner) og for behandlingens målsetting (kurativ versus palliativ behandling).

Histopatologisk klassifikasjon baseres på biopsi- og/eller cytologisk materiale og/eller operasjonspreparat. Patologen utfører morfologiske (lysmikroskopiske) -, immunhistokjemiske (IHC) - (27-29), og molekylærbiologiske undersøkelser (30). Histologisk og/eller cytologisk diagnose har stor betydning for behandlingsvalg og danner grunnlag for individualisert behandling.

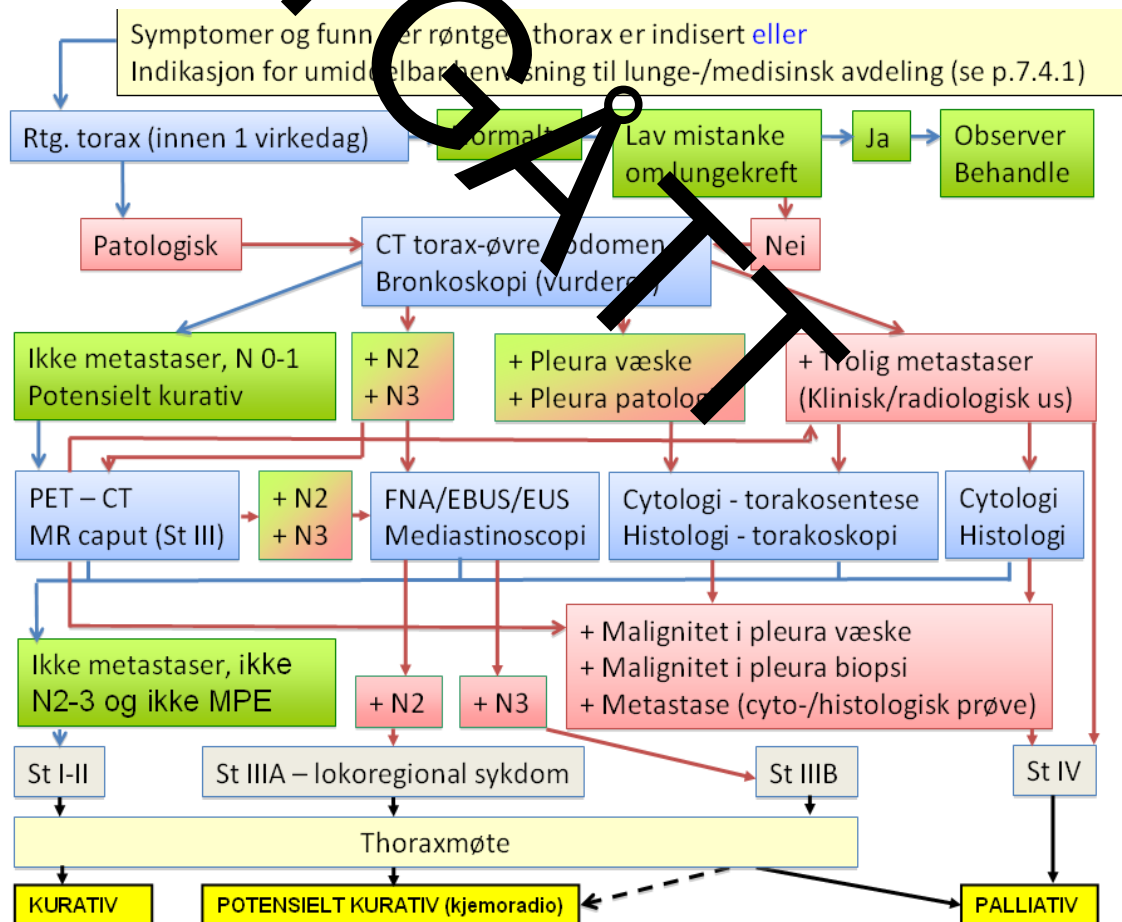
Figur 1 Utredningsalgoritme av suspekt lungekreft (tumorsykdommen)

Man bør tidlig avgjøre om tilstanden mest sannsynlig er begrenset eller utbredt, og dermed vurdere om behandlingen trolig skal ha kurativ eller palliativ målsetning.

En anbefaler å starte utredning av radiologisk lesjon eller klinisk funn med metode som gir maksimum informasjon om diagnose og stadium, til laveste risiko.

Dersom klinisk undersøkelse og radiologiske funn tilsier sannsynlig kurativ lungekreft og primærlesjonen trolig er vanskelig tilgjengelig for diagnostikk (for eksempel "single pulmonary nodule", SPN), bør en i tverrfaglig team (toraxmøte) 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 å avklare cytologisk/histologisk, subsidiert med annen bildediagnostikk for å styrke eller redusere mistanken om metastase.



MPE = malign pleura effusjon

Utførelse og tolking: se kapitlene 7.4 Bildediagnostikk, 7.6 Prøvetaking til morfologisk diagnostikk, 7.7 Histologisk klassifikasjon, 7.8 SPN og 7.11 -13 Vurdering av pasient.

Tiltenkt kurativ behandling basert på utredning over – vurdering av tumor:

1. Bilediagnostikk og utbredelse:

- CT toraks-øvre abdomen** tas primært, og suppleres med **PET-CT (ved perifer T1A kan PET-CT utelates)**
- CT eller MR caput** vurderes, spesielt ved St III
- PET-CT** anbefales ved St III (inklusive SCLC-LD med kurativ intensjon), supplert med **MR toraks** ved sulcus superior tumor (Pancoast tumor)
- MR caput og PET-CT** (begrenset dokumentasjon ved SCLC) (31), subsidiært **skjelettscintigrafi** ved lokoregional sykdom
- Skjelettscintigrafi** er generelt sett unødvendig om PET-CT er tatt (31;33). Ved mistanke om lokaliserte beinmetastaser bør rgt. forutgå skjelettscintigrafi eller MR
- MR toraks - columna - medulla** tas ved mistanke om affeksjon av toraksvegg, hjerte-rygg og ryggmarg

- Klinisk undersøkelse:** Metastaser i hud, underhud, skjelett og lymfeknuter kan få avgjørende betydning for diagnose og utbredelse, og dermed behandling og prognose. Benefitter av biopsi/cytologi anbefales tatt tidlig.

3. Invasiv diagnostikk av primærtumor:

- Sannsynlig endoskopisk tilgjengelig tumor:** Bronkoskopi med bronkial eller transbronkial biopsi (evt. EBUS av sentral tumor)
- Perifer lungetumor:** CT- eller ultralydveiledet transtorakal biopsi
- Pleuratumor:** Enkel transtorakal biopsi eller torakoskopi
- Pleuravæske:** Transtorakal cytologi eller torakoskopi
- Vanskelig tilgjengelig SPN:** Vurderes i tverrfaglig team

4. Invasiv diagnostikk av patologiske mediastinale lymfeknuter (34-40):

Se Figur 1

- Når kun CT foreligger:** Ved forstørrede N2-N3 lymfeknuter (>10mm i kortakse), vurderes finnålsaspirasjon (FNA), helst med EBUS/EUS FNA, samtidig som PET-CT bestilles (en kan i mange tilfelle avklare ikke-operable tilstander ved pos EBUS FNA og dermed spare tid)
- Når CT og PET-CT foreligger:** Pasienter med mediastinale lymfeknuter <16 mm i kortakse-diameter og negativ PET-CT kan gå direkte til operasjon (kurativ behandling), uten invasiv prøvetaking. PET positive lymfeknuter (uavhengig av størrelse) og PET negative lymfeknuter ≥16 mm skal undersøkes med FNA, helst EBUS/EUS FNA, subsidiært mediastinoskopi (37;41;42)
- PET-CT-negativt mediastinum** med enten a) sentral primærtumor

(CT eller bronkoskopisk), b) N1-metastase, eller c) primærtumor med lavt FDG-opptak gir relativt høy sannsynlighet for tilstedeværelse av mediastinale lymfeknutemetastaser (37;41-44).

ERS/ESTS Guidelines (43) anbefaler EBUS eller mediastinoskopi på denne indikasjonen.

Våren 2014 uttalte lungeleger og thoraxkirurger fra universitetssykehusene UiO (Rikshospitalet og Ullevål sykehus), UiB, UiT og NTNU, Trondheim seg om de nye ESTE/ERS guidelines. En felles oppfatning kan oppsummeres slik: Thoraxmøtene (dedikert multidisiplinært spesialist team), tar hensyn til og er spesielt observant på "ESTS/ERS De Leyn 2014" (43), men anbefaler nødvendigvis ikke systematisk (blind) utredning av aktuelle risikogruppe, som representerer få tilfeller. Thoraxmøtene gis handlerom for beste kvalifiserte skjønn i hvert enkelt tilfelle (helhetsvurdering), om en anbefaler direkte kurativ behandling (operasjon/stråler) eller om ytterligere utredning av mediastinum ansees nødvendig.

5. **Oppsummering:** Historisk og logisk diagnose og undergruppe, tumors lokalisasjon og utbredelse (CTNM og klinisk stadium I-IV) med behandlingsvalg basert på karakteristik av tumor og pasient

Tiltenkt kurativ behandling – vurdering av pasient:

- **Klinisk betydningsfull hjerte-, lunge- eller hjernesykdom** (cerebral funksjonstilstand) og generelle helsestilstand må vurderes
- **Utredningen består av:**
 - Anamnese inklusive røykeanamnese (lengi sigaretter pr. dag og antall år) og klinisk undersøkelse
 - Respirasjonsfysiologi: spirometri, DLCO (diffusjonskapasitet) og hjerte-lungefunksjon (45-49)
 - EKG og hjertefunksjon (50-52)
 - ECOG = WHO-PS (performance status) 0-IV (lenke Appendix, II. Fig 9)
 - Orienterende blodprøver: Hb, hvite, granulocytter, trombocytter, CRP, Na, K, kreatinin, albumin, Ca, ALP, γ GT, ALAT, bilirubin, LD, gir en generell oversikt og kan bidra til å indikere organpåvirkning og eventuelt grad av sykdomsutbredelse.
- **Vurdering:** (49)
 - Komorbiditet som for eksempel KOLS og koronarsykdom (type / grad), og PS har (i tillegg til krefttilstanden) betydning for:
 - Vurdering av per- og post-operativ risiko for komplikasjoner
 - Pulmonal restfunksjon eller invaliditet (etter kurativ behandling)
 - Tverrfaglig team (toraxmøtet) med 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), evt. annen palliativ tumorrettet behandling

- **Løpende og god informasjon til pasient og pårørende**
- **Oppsummering anbefales:** histopatologisk diagnose og undergruppe, tumors lokalisasjon og utbredelse (cTNM og klinisk stadium I-IV) med behandlingsvalg basert på karakteristik av tumor og pasient

7.4 Bildediagnostikk

7.4.1 Rtg toraks

Generelt:

- Symptom og tegn på lungecancer 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 (22)

De vanligste funn på røntgen toraks ved lungekreft er (34):

- 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 (53):

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

- Symptom eller funn som gir mistanke om metastaser fra lungekreft (for eksempel i hjerne, skjelett, lever eller hud, cervical-/supraklavikulært 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) (53).

Hvis røntgen toraks (eller CT toraks) gir mistanke om lungecancer (inklusive ensidig pleuravæske og lungefortetninger som går langsomt tilbake, skal pasienten henvises til lungelege for snarlig (uten opphold) videre utredning (53).

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 og øvre abdomen.

7.4.2 CT toraks og abdomen

CT toraks og øvre abdomen skal tas av alle pasienter med mistenkt lungekreft som er aktuelle for behandling (54).

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

- Minimumskrav til teknisk utførelse av CT toraks og øvre abdomen finnes i [Appendix III](#)

cTNM og CT

- T-status
 - Ut fra størrelse, tetthet, avgrensning, form, lokalisasjon og veksthastighet vurderes sannsynlighet for malignitet i en solitær pulmonal nodulus enten kvalitativt eller kvantitativt ([Appendix IV](#)) (54;55).
 - CT er viktigste metode til å bestemme utbredelse av primærtumor
 - Kan skille T1 og T2 (pleura-afleksjon kan ikke alltid avgjøres)
 - 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.

- N-status
 - Patologisk forstørrede lymfeknuder har kortaksediameter >10 mm (i aksialplanet)
 - Hos pasienter med separate forstørrede mediastinale lymfeknuder og uten tegn til metastatisk sykdom, er videre utredning av mediastinum påkrevet (24)
 - Hos pasienter med utbredt mediastinal tumor (og ingen fjernmetastaser), er radiologisk (CT) vurdering av mediastinalt stadium vanligvis tilstrekkelig uten invasiv verifisering (24)

- 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 (24)

Beskrivelse av CT toraks og abdomen

Det bør ut fra beskrivelsen (Appendix V) være mulig å angi tentativ TNM-status.

- Tvil om TNM
 - Ved tvil om korrekt T, N eller M-status
 - Bruk laveste (minst avanserte) kategori
 - Ved tvil om stadiemåling
 - Velg laveste stadium

ANBEFALINGER

Røntgen toraks tas på liberal indikasjon og innen virkedag ved symptomer og funn som kan skyldes lungekreft (A)

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

Bilediagnostisk mistanke om lokalavansert sykdom eller fjernmetastaser, må før behandling med kurativt siktemål utelukkes, bekreftes cytologisk / histologisk hvis det ikke er overbevisende klinisk eller radiologisk bevis for metastaser (A).

7.4.3 PET-CT

I løpet av de siste 10 år har positron emisjonstomografi (PET) med [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) kombinert med CT vist seg å være den beste ikke-invasive teknikk for vurdering av lymfeknuder og ekstratorakal sykdom ved lungekreft (56;57).

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 celledmembranen ved

samme mekanisme som glukose (58).

Høye SUV-verdier kan også ses ved ikke-maligne tilstander, for eksempel infeksjon/inflammasjon (59) 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 (<10 mm) kan gi falskt negative PET-svar. Det er fordi PET-skannerens begrensede romlige oppløselighet gir en underestimering av opptaket 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 (60). 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 % (61). 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) og karsinoider pga lav metabolsk aktivitet, selv om man oftest ser noe aktivitet i tumor (62). Neuroendokrine tumorer kan ha lavt FDG-opptak. Octreotid scintigrafi bør også vurderes i utredning av pasienter med neuroendokrine tumores i lung (56;63).

Alle PET-undersøkelser i Norge gjøres i integrerte PET-CT-maskiner, der PET- og CT-bildene fusjoneres automatisk. Dette er vist å ha større treffsikkerhet ved tolkning enn bilder fra begge undersøkelsesmodaliteter sammenlignet parallelt ved visuell korrelasjon (57;64).

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.

Stadieinndeling ved PET-CT

T-stadium

CT alene gir utmerket framstilling av primærtumor og de med 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 (56;65).

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 (66-68). 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 (69). Det er i en metaanalyse (37) 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 (39).

M-stadium

PET-CT har vist seg å være den beste ikke-invasive avbildningsteknikk for

påvisning av klinisk okkulte fjernmetastaser (57;70). MR bør foretrekkes ved mistanke om hjernemetastaser fordi FDG-opptak i hjernen normalt er høyt. Det er viktig å være oppmerksom på at PET-CT opptak også kan skyldes annen malignitet enn lungecancer. I en studie var opp til halvparten av positive lesjoner ved PET-CT ikke relatert til lungekreft. Mange representerte også benigne lesjoner (64;71).

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

En dansk studie har vurdert kostnadseffektiviteten av PET-CT der to grupper pasienter ble utredet med henholdsvis CT og CT + PET-CT (72). Studien viste at PET-CT kunne være mer nøyaktig og kostnadsbesparende sammenlignet med konvensjonell stadieinndeling. En systematisk oversikt over helseøkonomiske vurderinger ved bruk av PET-CT innen onkologi, konkluderte med at den sterkeste evidensen for kostnadseffektivitet fortsatt var i stadiebestemmelse av ikke-småcellet lungekreft (73). Kunnskapssenteret konkluderte i sin rapport: "Klinisk nytte av PET integrert med CT for ikke-småcellet lungekreft" (74) at den diagnostiske nøyaktigheten er bedre ved bruk av PET-CT enn konvensjonelle metoder ved stadiebestemmelse hos pasienter med NSCLC.

Dersom PET-CT viser patologisk opptak i mediastinum er EBUS-, EUS-FNAC eller mediastinoskopi nødvendig for nøyaktig staging og behandlingsbeslutning, uavhengig av størrelse på lymfeknutene (68). 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 vetelektase (75;76).

Nyere studier viser at PET-CT er overlegen CT for vurdering av grad av sykdom også ved SCLC (33) og at bestråling kan fokuseres kun på PET- positive områder (77;78). En mer nøyaktig lokalisering av affiserte lesjoner kan redusere bestrålt volum, og redusere strålerelaterte bivirkninger.

MR caput må også utføres hos disse pasientene.

For internasjonale retningslinjer for bruk av PET-CT ved lungekreft, se referanser (63;68;79-84)

Anbefalinger for bruk av PET-CT

Alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft som etter initial utredning vurderes å være kandidater for kurativ behandling, bør undersøkes med PET-CT. Ved små perifere lesjoner (stadium I) kan dette fravikes ved at pasienten vurderes direkte i multidisiplinært team (toraksmøte), og pasienten henvises ev. direkte til operasjon (A)

Pasienter med mediastinale lymfeknuter <16 mm i kortakse diameter og negativ PET-CT kan gå direkte til operasjon, uten invasiv prøvetaking (se kap. 7.3 4.c) (A)

For pasienter uten fjernmetastaser og med mediastinale lymfeknuter ≥16 mm i kortakse bør N-stadium avklares cyto-/histologisk ved invasiv

prøvetaking uavhengig av PET-CT resultat (A)

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

PET-CT har foreløpig ikke dokumentert verdi i oppfølgingen av enkeltpasienter ved spørsmål om residiv etter kurativ behandling eller i monitorering av behandlingseffekt (D)

PET-CT anbefales i utredning av potensielt kurable pasienter med SCLC (C)

7.4.4 Ultralyd

- Kan hvis det er av betydning avklare usikkerhet om innvekst i toraksveggen ved CT, med MR som et alternativ (85)
- Ultralydveiledning øker suksess-raten og reduserer komplikasjoner inklusive pneumotoraks ved pleural punktion/-tapping (86;87)
- Kan veilede transtorakal biopsi av tumor som ligger an mot pleura med tilsvarende utbytte og risiko for komplikasjoner som CT-veiledet biopsi (88;89)
- 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

7.4.5 MR

MR toraks gir sjelden tilleggsinformasjon utover CT (90)

- Anbefales ved:
 - Usikkerhet om innvekst i mediastinum ved CT hos potensielt kurabel pasient
 - Ved mistanke om sulcus superior tumor, affeksjon av plexus brachialis eller virvelcorpus ved CT (24)
- MR caput utføres når det er indisert å utelukke cerebrale metastaser
 - CT etter intravenøs kontrast som alternativ kun ved kontraindikasjoner mot MR, som pacemaker eller klaustrofobi (91)

Anbefalinger

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

Pasienter med stadium IIIA eller IIIB sykdom som vurderes for kurativ behandling, bør vurderes undersøkt med MR caput i tillegg til PET-CT (C)

Ved SCLC og tiltenkt kurativ behandling bør MR caput tas (C)

7.5 Laboratorietester

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

Tumormarkører

Tumormarkører er biokjemiske parametre som måles i serum eller plasma hos pasienter med mistenkt lungekreft. De er tumor assosiert men ikke tumor spesifikk. De mangler spesifisitet både for tumortyper og organer. Stiger for eksempel også ved nyresvikt og en del benigne lungesykdommer.

Tumormarkører (CYFRA, NSE, ProGRP, SCC-antigen og CEA) har for lav sensitivitet og skiller for dårlig mellom histologiske undertyper til å kunne anbefales brukt i primær utredning av lungekreft (92-94). De enkelte avdelinger står naturligvis fritt med hensyn til bruk av tumormarkører.

Anbefaling

Det bør ved etablert lungekreftdiagnose tas et utvalg laboratorieprøver som ledd i utredning samt for vurdering av metastaserende sykdom og/eller paraneoplastiske syndromer (B)

7.6 Prøvetaking til morfologisk diagnostikk

7.6.1 *Sputum cytologi*

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 (95). Metoden anbefales ikke ved lungekreftutredning.

7.6.2 *Bronkoskopi med biopsi/cytologi og endobronkial ultralyd (EBUS)*

Pasienter med mistenkt lungekreft skal normalt bronkoskoperes, og bronkoskopi skal så langt mulig bidra til både patoanatomisk diagnose og korrekt stadieinndeling (TNM-klassifisering). Vedrørende stadieinndeling så er prinsippet at patologiske funn ved CT toraks (lymfeknuter ≥ 10 mm) eller PET-CT (patologisk FDG-opptak i lymfeknuter) skal avklares cytologisk eller histologisk. Spesielt er dette viktig i alle tilfeller der funnet har en behandlingsmessig konsekvens. 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 bevegelighet 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 (96;97). Tumors beliggenhet og avstand til anatomiske strukturer gir sentral informasjon om T-status, og skal beskrives i detalj.

Lymfeknuter og tumorer 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 (98;99).

I en EBUS-studie var forekomsten av uventede metastaser til mediastinale lymfeknuter (såkalt N2-sykdom) ca. 16% i en populasjon som var funnet negativ for N2-sykdom ved CT toraks, og i en annen studie ca. 6% i en populasjon som var utredet med FDG-PET (100;101). Betydningen av slik «mikroskopisk N2-sykdom» er ikke entydig avklart, og sensitiviteten i en slik situasjon er formodentlig operatørvhengig. Såfremt pasientene blir adekvat utredet med CT toraks med kontrast og FDG-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 (39).

Ved uventede negative funn, eller ikke representative prøver ved EBUS, er ytterligere undersøkelse påkrevet. Mediastinoskopi eller transøsofageal ultralydskopi (EUS) brukes i oppfølgingen, avhengig av lokalisering av lesjon, og tilgjengelige ressurser (102). 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 perifer og liten tumor (< 2 cm) er sensitiviteten ved bronkoskopi generelt lav, og indikasjonen for bronkoskopi er diskutabel (103). Vanlig praksis har likevel vært å gjøre en inspeksjon av sentrale luftveier. Dersom det ikke foreligger andre lesjoner som byr seg fram så er det rimelig å planlegge

utredningsforløpet med CT-veiledet biopsi eller finnålsaspirasjon. Ved subpleural beliggenhet er ultralydveiledet biopsiering eller finnålsaspirasjon et godt alternativ.

For lymfeknuter bør det generelt foreligge 3 negative og representative prøver (inneholder lymfoid materiale) for å konkludere at lymfeknuten er benign (104). 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 immunocytojemiske og molekylærgenetiske tilleggsundersøkelser. Hurtigfarging og mikroskopi på bronkoskopirommet er til hjelp for å vurdere prøvekvalitet både fra lymfeknuter og tumor (105).

Ved bronkoskopi bør det foreligge mulighet for bilde- og videoopptak, med tanke på best mulig dokumentasjon av relevante funn. Bronkoskopirapport bør beskrive nøyaktig hvilke lokalisasjoner som det er tatt prøve av, hva slags utstyr som er brukt for prøvetaking (børste, biopsitang, finnål, skyllevåske), om det er anvendt ultralydbronkoskop og/eller gjennomlysning, og til hvilke hva slags undersøkelser (histologisk, cytologisk, mikrobiologisk osv.) de ulike materialene er sendt til.

Oppsummering av anbefalinger ved bronkoskopi

- 1. CT toraks-øvre-abdomen skal være utført før bronkoskopi**
- 2. Indikasjon for EBUS**
 - a. Tumor og/eller patologiske lymfeknuter langs trakea eller sentrale bronkier**
 - b. Patologisk FDG-opptak på PET-CT i mediastinale lymfeknuter**
- 3. Indikasjon for røntgengennomlysning: Perifer tumor**
- 4. Ved mistanke om malignitet i lymfeknuter tilstrøbes 3 negative prøver ved EBUS før den betraktes som benign.**
- 5. Biopsiering av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve**

7.6.3 Endoesofageal 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 (106). Metoden kan også brukes til punksjon av venstre binyre via ventrikkel.

7.6.4 Transtorakal lungebiopsi (TTNA) (107;108)

Det bør tas CT- eller ultralydveiledet transtorakal biopsi av pasienter med perifere lungelesjoner når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne biopsien (53).

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.

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.

Perkutan lungebiopsi har høyere forekomst av komplikasjoner enn biopsi fra solide organ. Society of Interventional Radiology har publisert veiledning der de angir at 10 % er akseptabelt ved lungebiopsier, sammenlignet med 2% for alle andre organsystem (109).

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 transkavakal lungebiopsi er svært sjelden og er begrenset dokumentert, men kan oppstå pga. luftemboli.

7.6.5 Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner

Ved mistanke om avansert sykdom (levermetastaser, pleuraeffusjon etc.) bør en tilstrebe og ta biopsi av den lesjon som vil gi høyeste T/M stadium.

7.6.6 Mediastinoskopi

Mediastinoskopi er i manges øyne fortsatt gullstandard når det gjelder invasiv stadiebestemmelse av pasienter med en mulig operabel lungetumor (40;110). Undersøkelsen gir tilgang til pre- og paratrakeale lymfeknuder, og til lymfeknuder 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 mediastinoskopi enn EBUS (hhv blødninger og heshet) (36).

7.6.7 Torakoskopi

Bruk av video-assistert torakoskopi (VATS) kan brukes ved utredning av små perifere rundskygger der andre diagnostiske metoder ikke har avklart situasjonen (111;112). Torakoskopi sparer pasienten for torakotomi dersom fortetningen er benign. Metoden er best egnet ved solitære rundskygger < 3 cm beliggende perifert i lungen.

7.6.8 **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 (113). 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.

Anbefalinger – prøvetaking til morfologisk diagnostikk

Ved mistenkt lungekreft velges tidlig i utredningen undersøkelser som gir både cytologisk / histologisk diagnose og samtidig høyeste cTNM (stadium) (53) (A)

Ved mistenkt lungekreft skal bronkoskopi med forsøk på cytologisk/biopsitaking utføres (A)

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

Ved mistenkt lungekreft og pleuravæske, må pleuravæsken undersøkes cytologisk (A)

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

Ved mistenkt lungekreft og ekstratorakalt fokus suspisert på metastase, bør det gjøres FNAC eller biopsi fra dette fokuset (C)

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

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) (A)

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 (A)

7.7 **Histologisk klassifikasjon**

Histopatologisk klassifikasjon av biopsier, cytologiske preparater og reseksjonspreparater – WHO klassifikasjon, IASLC/ATS/ERS terminologi (114-118):

Remissen bør inneholde kliniske opplysninger om kreftutredning, mistanke om

primær eller metastatisk tumor (med evt. angivelse av tidligere prøver), presist prøvetakingssted og prøvetakingsmetode, tidligere relevant kirurgisk behandling, kjemoterapi eller bestråling.

Svar fra patolog skal inneholde:

1. Cytologi/Biopsi: representativitet, malign vs benign, subklassifisering av NSCLC.

Mutasjonsstatus besvares fortløpende (Appendix VI) (119-124)

2. Resektater (Appendix VII). Besvarelse av resektater, Den Norske patologiforening, DNP (115) og pTNM (Appendix VIII)

Spesifikt om molekylær karakterisering:

Det anbefales at alle pasienter med NSCLC av ikke-plateepitelkarsinomtype rutinemessig testes for EGFR- og ALK-mutasjoner som ledd i primærdiagnostikk. EGFR-testing gjøres molekylærpatologisk (se appendix VI), mens primærscreening for ALK-rearrangering gjøres med immunhistokjemi. Ved positiv ALK-IHC-test anbefales at ALK-positivitet bekreftes ved FISH-analyse, som gjøres ved universitetssykehus. Ved negativ IHC kan FISH likevel bes utført, dersom pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet. Testen kan utføres på histologiske prøver, cytologisk materiale, og celleblokk (125).

UTGÅTT

Tabell WHO klassifikasjon av lungetumorer (27;29;84;126-130):

WHO KLASSIFIKASJON 2004	IASLC/ERS/ATS - 2011: <i>Små biopsier/cytologi</i>	IASLC/ERS/ATS - 2011: <i>Operasjonsresektat</i>	Spesialfarging /IHC-markører	Molekylære markører
ADENOKARSINOM	Blandet subtype Acinært Papillært Solid Mikropapillært	Preinvasive lesjoner atypisk adenomatøs hyperplasi adenokarsinom in situ (ikke-mucinøs/mucinøs)	CK7 TTF1 Alcian blå PASD	<i>Rutine:</i> EGFR <i>Andre aktuelle markører:</i> ALK KRAS
Bronkioloalveolært karsinom, ikke-mucinøst	Adenokarsinom med lepidisk vekstmønster (hvis kun lepidisk, skal det angis at invasiv komponent ikke kan utelukkes)	Minimalt invasivt adenokarsinom	<i>Andre aktuelle markører:</i> Napsin A	<i>Framtidige:</i> ROS1
Bronkioloalveolært karsinom – mucinøst	Invasivt mucinøst adenokarsinom (beskrive vekstmønster og besvar som: mucinøst adenokarsinom med lepidisk vekstmønster).	Invasivt adenokarsinom Lepidisk (mucinøs/ikke mucinøs) Acinært Papillært Mikropapillært Kolloid Føtalt enterisk		
adenokarsinom	Føtalt Mucinøst (kolloid) Signetringcellekarsinom Klarcellet			
Mangler i WHO klassifikasjon 2004	Fravær av adenokarsinom-differensiering i HE snitt; diagnose basert på IHC			

PLATEEPITELKARSINOM Papillært Klarcellet Småcellet Basaloid	Morfologisk plateepitel-differensiering i HE-snitt Fravær av plateepitelkarsinom-	Som WHO 2004	CK5/6 p63 p40	<i>Framtidige:</i> FGFR1
	differensiering i HE snitt; diagnose basert på IHC			DDR2
STORCELLET KARSINOM Storcellet karsinom	Denne diagnosen skal ikke stilles på biopsier (NSCLC-NOS)	Som WHO 2004	CD56 Chromogranin Synaptofysin Ki67 / MIB1	
Storcellet neuroendokrint Karsinom (LCNEC)	Storcellet neuroendokrint karsinom = NSCLC med NE morfologi og positive NE-markører = sannsynligvis LCNEC			
Basaloid karsinom Lymfoepiteliomlignende karsinom med rhabdoid fenotype Klarcellet karsinom	Storcellet karsinom med NE differensiering = NSCLC med NE morfologi (neg. NE markører). Kommentar: NSCLC hvor det mistenkes LCNEC, men IHC undersøkelsene er neg. for NE-markører.			
ADENOSKVAMØST KARSINOM Morfologiske trekk av både plate- og adenokarsinom Sikre morfologiske trekk av plateepitelkarsinom eller adenokarsinom er ikke til stede, men IHC kan gi mistanke om separat plate- og adenokarsinomkomponent				
SARKOMATOID KARSINOM Pleomorft karsinom Spolformet karsinom Kjempecellekarsinom	Lite differensiert NSCLC med spindelceller og/eller kjempecellekarsinom (eventuelle andre	Som WHO 2004		

Karsinosarkom Pulmonært blastom	komponenter)			
KARSINOID TUMOR Typisk karsinoid Atypisk karsinoid SMÅCELLET KARSINOM		Som WHO 2004	CD56 Chromogranin Synaptofysin Ki67 / MIB1	
MESOTELIOM		Som WHO 2004	D2-40, Berep4 Calretinin CK5/6 WT1	

7.7.1.1 **Adenokarsinom**

Den hyppigst forekommende histologiske typen av lungekreft er adenokarsinom, med ca 30 % av tilfellene.

Adenokarsinom har tumorceller som danner kjertelstrukturer eller som produserer slim. Adenokarsinomer vokser ofte perifert i lungene. Høyt differensierte adenokarsinomer danner tydelige kjertelstrukturer, men lavt differensierte svulster bare viser antydning til kjerteldannelse eller slimproduksjon. Adenokarsinomer kan ha ulike vekstmønstre; in situ (tidligere kalt bronkioloalveolært karsinom), solid, papillært, eller mikropapillært. Nylig publisert klassifisering av adenokarsinomer (resektater og i små biopsier anbefales brukt etter internasjonale retningslinjer (118;131).

7.7.1.2 **Plateepitelkarsinom**

Plateepitelkarsinom består av tumorceller som kan danne hornmateriale på samme måte som i normalt plateepitel. Plateepitelkarsinomer utvikles fra plateepitelmetaplasi som etter hvert utvikles via typisk plateepitelhyperplasi og karsinom in situ til invasivt karsinom. Tumor vokser oftest sentralt i relasjon til store bronkiegrener. Plateepitelkarsinomer kan ha ulike vekstmønstre; papillært, klarcellet, småcellet eller basaloid. Høyt differensierte svulster viser stor forhorningstendens (keratinisering), mens lavt differensierte har sparsom. Keratinisering, "hornperler" og intercellulærbroer er det klassiske morfologi på plateepitelkarsinom. Plateepitelkarsinomer utgjør ca. 20 % av alle lungekrefttilfeller.

7.7.1.3 **Storcellet karsinom**

Tumorcellene er store, og viser ikke noen spesifikke mikroskopiske trekk som kjerteldannelse eller forhorning. Varianter av storcellet karsinom er; storcellet neuroendokrint karsinom, basaloid karsinom, klarcellet karsinom, lymfoepiteliom liknende karsinom og storcellet karsinom med rhabdoid fenotype. Denne diagnosen skal forbeholdes operasjonspreparat, og ikke benyttes på små biopsier.

7.7.1.4 **Adenoskvamøst karsinom**

Tumorvevet består av både plateepitelkarsinom og adenokarsinom. Tumorvevet må inneholde mer enn 10 % av hver morfologi-varianten for å klassifiseres i denne gruppen.

7.7.1.5 **Småcellet karsinom**

Småcellet lungekarsinom har små til middels store tumorceller som deler seg raskt. Tumor ligger ofte sentralt i lungene og vokser submukøst langs veggen av større bronkiegrener. Ca 90 % av småcellete karsinomer er reaktive for neuroendokrine immunmarkører.

7.7.1.6 **Karsinoid tumor**

Karsinoide svulster viser neuroendokrin differensiering. Tumor vokser ofte sentralt i lungene som en polyp inn i en hovedbronkus. Det er to undergrupper; typisk karsinoid og atypisk karsinoid. Ved typisk karsinoid ses det få mitoser (mikroskopisk bestemt, <2 mitoser per 2mm² i 10 synsfelt med stor forstørrelse) og fravær av nekroser. Ved atypisk karsinoid er det mange mitoser (2-10 mitoser per 2mm²) og eller lokale nekroser. Disse svulstene har noe dårligere prognose enn typisk karsinoid.

7.7.1.7 **Karsinom av spytkjertel-type**

Tumor utgår fra seromukøse kjertler i bronkialveggen. Disse kjertlene har samme morfologi som vanlige spytkjertler. De er sjeldne i lunge. Subtyper er mukoepidermoid karsinom, epitelial myoepitelial karsinom og adenoid cystisk karsinom.

7.7.1.8 **Sarkomatoid karsinom**

Dette er svulster med epiteliale og sarkomliknende celler. Den sarkomatoide komponenten ser oftest ut som varianter av høygradig malignt sarkom. Den epiteliale differensieringen kan ofte være vanskelig å gjenkjenne, men da vil immunhistokjemisk undersøkelse på epiteliale markører være til hjelp.

7.7.1.9 **Metastase til lunge**

Vanligst er spredning fra adenokarsinom i mamma, GI-traktus, nyrer, kvinnelige genitalia, prostata eller malignt melanom. Sammenlikning med eventuell tidligere biopsi fra kjent primærtumor eller immunhistokjemiske undersøkelser vil ofte være nødvendig, i tillegg til klinisk vurdering.

7.7.1.10 **Mesoteliom**

Malignt mesoteliom utgår fra pleura, og i sjeldne tilfeller fra peritoneum. Asbesteksponering er assosiert med denne krettypen. Tre histologiske varianter forekommer; epiteloid mesoteliom (utgjør 50-60 %), sarkomatoid mesoteliom og bifasisk som er blandet epiteloid og sarkomatoid mesoteliom. Epiteloid mesoteliom har en bedre prognose og responderer bedre på behandling enn sarkomatoid og blandingsvarianter.

Anbefalinger

Cytologisk diagnose av NSCLC aksepteres med høy grad av sikkerhet (A). Dersom det kliniske forløp ikke samsvarer med denne diagnosen anbefales ytterligere utredning (A)

En histologisk subklassifisering av NSCLC er ønskelig fordi dette har betydning for valg av kjemoterapeutikum (A)

Det anbefales å bevare så mye vev som mulig for molekylær testing. For å skille adeno- versus. plateepitelkarsinom brukes et mindre antall immunhistokjemiske markører (f. eks. TTF-1/CK7 og p63/p40/CK5/6 for hhv. adeno- og plateepitelkarsinom) (D)

Hvis det ikke er mulig ved hjelp av morfologi eller immunhistokjemi kan terminologien NSCLC, NOS brukes, men det anbefales å tilstrebe mer spesifikk diagnose (A)

AIS (adenocarcinom in situ) og MIA (minimally invasive adenocarcinoma), diagnostiseres ikke på små biopsier eller ved cytologiske prøver (A)

Molekylærpatologisk undersøkelse for EGFR-mutasjoner anbefales gjort av alle NSCLC ikke-plateepitelkarsinom (A) (30;132-134)

Det anbefales at alle pasienter som idag testes for EGFR-mutasjoner testes med IHC som primær screening for ALK-rearrangering (A)

7.8 Solitær pulmonal nodulus (SPN)

7.8.1 Definisjon

Rund eller oval lesjon ≤ 30 mm omgitt av lunge (135)

7.8.2 Deteksjon av pulmonale noduli (136-138)

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

Røntgen thorax og påvisning av noduli

- <6 mm sees sjelden
- 6-10 mm 50% detekteres
- Opptil 35 mm kan oversees

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 (139)

Årsaker til manglende deteksjon av noduli ved MDCT (140-143)

- Liten størrelse

- Lav tetthet (mattglass-noduli)
- Lokalisasjon
 - Sentralt perivaskulært
 - Endobronkialt
- Nærliggende parenchynsykdom

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 (144). Det skjer imidlertid stadig utvikling av CAD, også når det gjelder subsolide noduli.

7.8.3 **Karakteristika ved lungelesjoner**

De fleste røykere som får utført tynn-snitt CT får påvist små lungenoduli, de fleste under 7 mm i diameter.

7.8.3.1 **Størrelse (145)**

Størrelse er en viktig faktor for å vurdere risiko for malignitet i en nodulus:

- <5 mm 0.1-1 % er maligne
- 5-10 mm 6-28 % er maligne
- >20 mm 61-82 % er maligne

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

7.8.3.2 **Tetthet (146)**

Pulmonale noduli kan på CT karakteriseres som enten solide eller subsolide

- Solid nodulus består av bløtvev som helt utvisker lungeparenkymet
- Subsolid nodulus inkluderer (145)
 - Rene mattglass-noduli
 - Fokale nodulære områder med økt lunge-tetthet som normale parenchymstrukturer 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. Preinvasive noduli er vanligere ved multifokal sykdom mens invasive adenokarsinom er mer vanlig ved solitære subsolide noduli (147)
- Nye studier har vist at multifokale subsolide noduli mer sannsynlig representerer synkrone primære cancere enn intrapulmonal spredning (148)

- Ved kjent ekstrapulmonal malignitet er subsolide noduli mer sannsynlig primær lungecancer enn metastaser (149)
- I lungekreft-screeningstudier utgjør subsolide noduli opptil 19 % av lesjonene som påvises ved første CT
- Mange skyldes infeksjon eller inflammasjon som kan gå tilbake spontant eller etter antibiotika.
 - Blant trekk som øker sannsynligheten for flyktige subsolide noduli
 - Ung pasient
 - Eosinofili i blod
 - Polygonal form
- Persisterende mattglassnoduli hadde i en retrospektiv studie (150)
 - Hos opptil 25%
 - Benign etiologi, inklusive
 - Fokal fibrose
 - Fokal inflammasjon
 - Atypisk adenomatøs hyperplasi (AAH)
 - Restende 75%
 - Spekteret preinvasive-invasive perifere adenokarsinom
- Forkalkninger
 - Kan ut fra mønstret klassifiseres som maligne eller benigne
- Påvisbart makroskopisk fett
 - Relativt karakteristisk for hamartom
 - Men de fleste hamartom inneholder ikke fett
 - Sjeldne differensialdiagnoser
 - Liposarcrom-metastase
 - Lipoid pneumoni

7.8.3.3 **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 (151).
- Subpleurale lesjoner er ofte små pulmonale lymfeknuter med lavt malignitetspotensiale. De er typisk opp til 12 mm i største diameter, har trekantet eller oval form, ligger inntil 15 mm fra pleura, har jevn kontur og minst en lineær fortetning som forbinder den til pleura og er relativt uvanlige i overlappene (152).

7.8.3.4 **Veksthastighet**

Veksthastighet er i tillegg til størrelse et viktig kriterium i vurderingen av noduli (153)

- Solide pulmonale noduli som representerer lungecancer doubler vanligvis volumet på 20-400 dager.
- Bronkiale carcinoid kan ha doblingstid på over 400 dager.

- Benigne forkalkninger (sentral, target, laminert, konsentrisk)
- Diagnostiske kriterier for en pulmonal lymfeknute (største diameter <8 mm, solid, linseformet eller trekantet, jevne konturer, lokalisert < 5 mm fra pleura, minst ett interlobart septum som utgår fra overflaten) (159;161)
- Solitær ren mattglasslesjon ≤ 5 mm

7.8.4.3 **Ikke kategoriserbar nodulus**

Kriterier som definerer en ikke-karakteriserbar nodulus

- Solid nodulus <20 mm i diameter med
 - Ikke-spikulert avgrensning
 - Ikke luftbronkogram eller pseudokavitering
 - Ikke malign-type forkalkninger
 - Ikke innhold av fett eller benign-type forkalkninger
- Multiple persisterende (> 3 måneder) rene mattglass-noduli ≤ 5 mm
- Solitær persisterende (> 3 måneder) ren mattglass-nodulus > 5 mm
- Multiple persisterende (> 3 måneder) rene mattglass-noduli >5 mm uten dominant lesjon
- Solitær persisterende (> 3 måneder) subsolid nodulus med solid komponent <5 mm

7.8.4.4 **Anbefalinger for oppfølging av ikke-kategoriserbare solide noduli ≤ 8 mm**

For små (≤ 8 mm) ikke-kategoriserbare noduli publiserte Fleischner society i 2005 anbefalinger om oppfølging uavhengig av pasientens risikoprofil (160). For små **solide** noduli gjelder fortsatt Fleischner society sine anbefalinger fra 2005, modifisert av C Beigelman-Aubry i 2007 (163).

Anbefalinger for håndtering av små solide lunge noduli er oppsummert i flytskjema (se 7.8.5 sist i kapitlet).

7.8.4.5 **Anbefalinger for oppfølging av ikke kategoriserbare solide noduli > 8 mm**

Noduli > 8 mm er en større utfordring enn mindre noduli pga. større sannsynlighet for malignitet enn mindre noduli og flere non-invasive og invasive muligheter for evaluering, og dette avspeiles også i anbefalingene fra Fleischner society.

American College of Chest Physicians Clinical Practice Guidelines (ACCP) anbefaler en kvalitativ eller kvantitativ vurdering av en pasients risiko ved funn av noduli, uavhengig av størrelse. Den kvantitative vurderingen tar hensyn til pasientens risiko for malignitet og karakteristika ved nodulus, og predikerer risiko for malignitet like bra som en ekspert, og med PET-CT økes effektiviteten av modellen ytterligere (162)

Det finnes ulike modeller som beregner risikoen for malignitet (163). En kalkulator finnes på www.chestx-ray.com under «Practice». En annen modell beskrives ved en ligning som kan finnes på internet. (link til Appendix, IV) (54;55):

Ut fra en kvantitativ eller kvalitativ vurdering av pasientens risiko kan pasienten grupperes i en av tre kategorier (163):

Svært lav sannsynlighet for malignitet	<5 %
Intermediær sannsynlighet for malignitet	5-60 %
Høy sannsynlighet for malignitet	>60 %

Dette kan ved noduli > 8 mm veilede i valget mellom

- Observasjon med lavdose CT etter 3, 9 og 24 måneder
 - Ved svært lav sannsynlighet for malignitet
- Utredning med PET-CT, eventuelt Octreotidscintigrafi ved mistanke om typisk carcinoid
 - Ved intermediær sannsynlighet for malignitet
- Vevsdiagnose med CT-veiledet biopsi, transbronkial biopsi eller kirurgisk reseksjon
 - Ved høy sannsynlighet for malignitet

7.8.4.6 **Anbefalinger for oppfølging av subsolide noduli**

Fleischer society har nylig publisert supplerende anbefalinger om oppfølging av **subsolide** noduli (158).

Det skilles her ikke mellom lav- og høyrisikogrupper som i Fleischner society sine anbefalinger fra 2005 pga. økt incidens 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 undersøkelser er kontroll av en lungelesjon bør det tas lavdose CT med sammenhengende 1 mm snitt uten intravenøs kontrast (158)

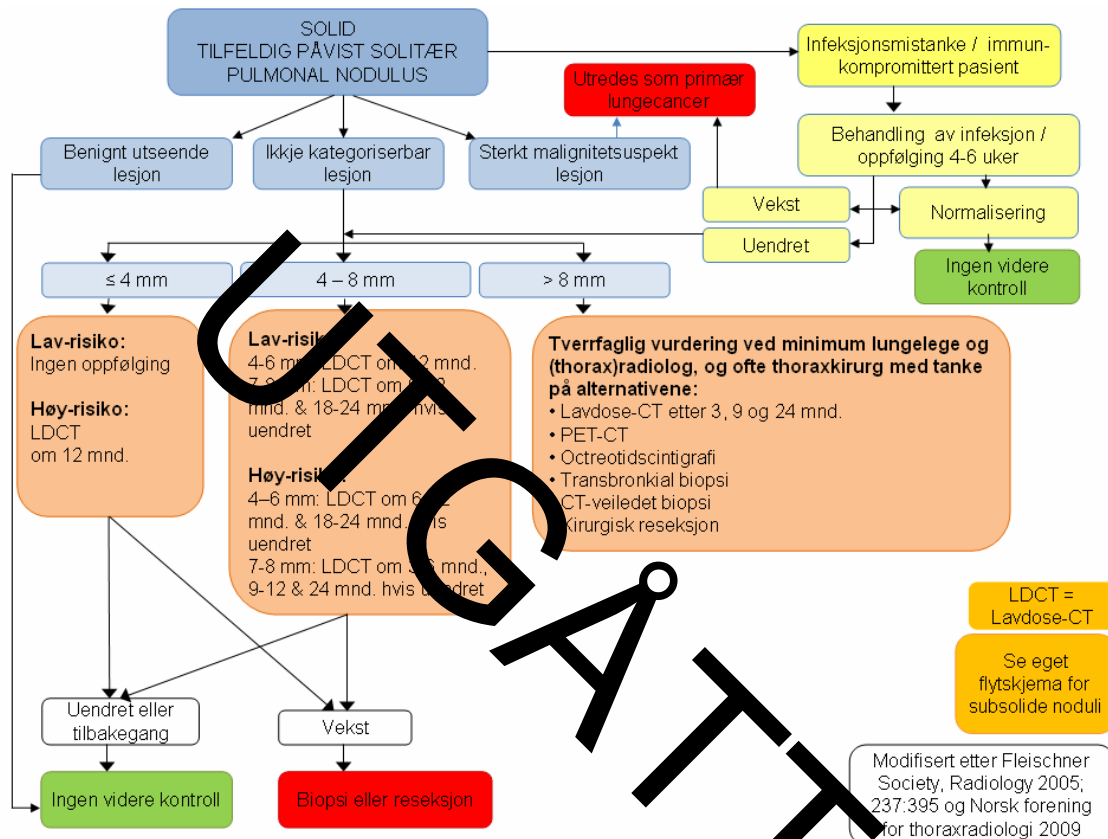
Anbefalinger for håndtering av subsolide lungenoduli er oppsummert i flytskjema (7.8.6 sist i kapittelet).

ANBEFALINGER

1. **Ved påvisning av solitære pulmonale noduli (SPN) må gamle CT, røntgen thorax og andre aktuelle undersøkelser innhentes for sammenligning ettersom de kan vise stabilitet eller intervall-vekst**
2. **Ut fra størrelse, vekst-hastighet og andre karakteristika ved tynnsnitt CT grupperes lungenoduli i**
 - **Maligne**
 - **Utredes som primær lungecancer**
 - **Benigne**
 - **Ingen kontroll nødvendig**
 - **Ikke kategoriserbare**
 - **Ved ikke kategoriserbare solide noduli <8 mm anbefales oppfølging i henhold til flytskjema 7.8.5**

- Ved ikke kategoriserbare solide noduli > 8mm anbefales tverrfaglig vurdering der en ut fra pasientens individuelle risiko tar standpunkt til om nodulus anbefales kontrollert, utredet eller fjernet
- Ved ikke-kategoriserbare subsolide noduli anbefales oppfølging/behandling i henhold til flytskjema 7.8.6.

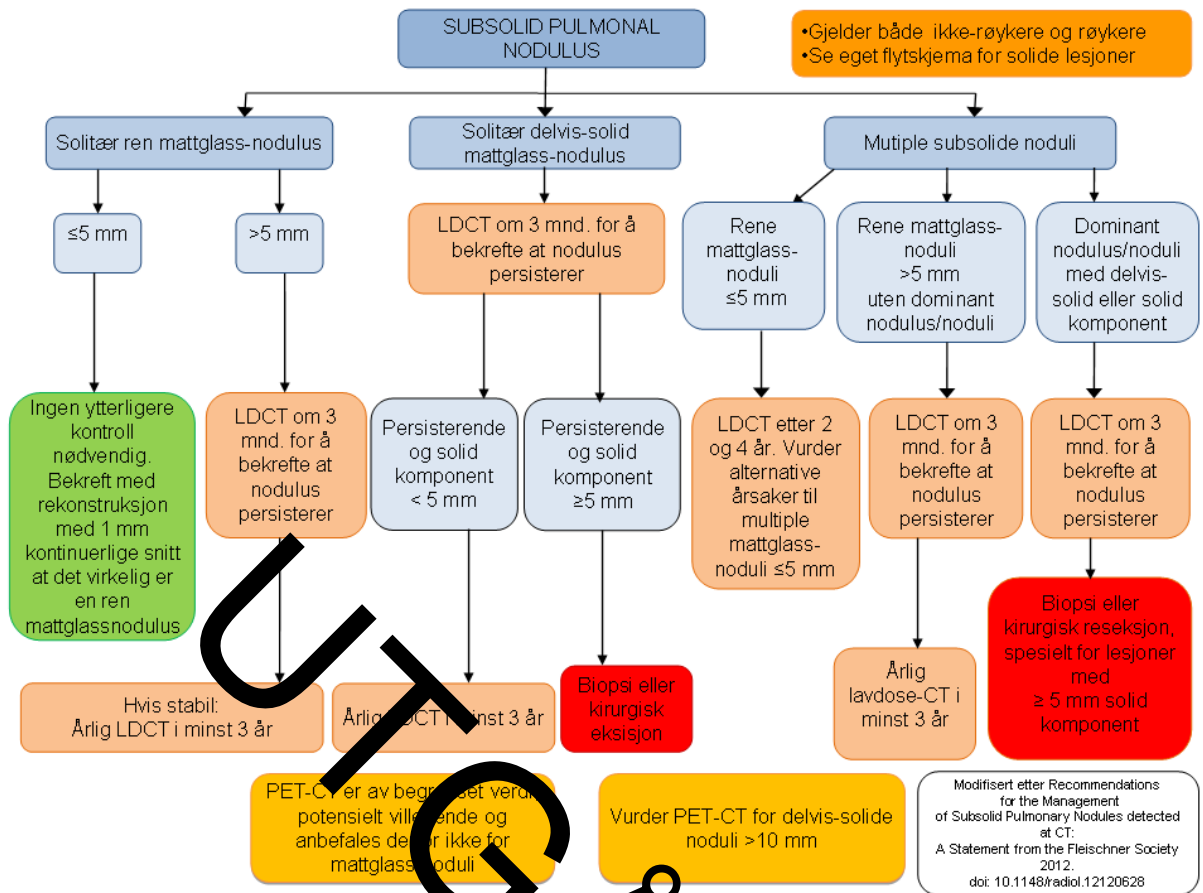
7.8.5 Solid SPN (flytskjema)



Solid og tilfeldig påvist solitær pulmonal nodulus:

- Anbefalingene gjelder nyoppdaget, tilfeldig påvist lesjon hos personer >35 år
- Hos de <35 år bør en vurdere å ta kun en enkelt lavdose-CT etter 6-12 mnd
- Diameter: Gjennomsnitt av lengde og tverrmål
- Lav-risiko: Minimal eller ingen røyking og ingen andre kjente risikofaktorer
- Høy-risiko: Røykehistorie eller annen kjent risikofaktor (førstegrads slektning med lungecancer, eksponering for asbest, radon eller uran)

7.8.6 Subsolid SPN (flytskjema)



- Retningslinjene krever svært nøye vurdering, optimalt med sammenhengende tynne snitt (1 mm) med vurdering av solid komponent i mediastinalt vindu og vurdering av ikke-solide komponent i lungevindu
- Når elektrisk linjal brukes, bør det tas to vinkelrette målinger i aksialplanet av både solid og mattglasskomponent, og anvende gjennom snittet av lang og kort diameter
- Bruk av samsvarende lavdose-teknikk anbefales, spesielt ved langvarig oppfølging og spesielt hos yngre pasienter
- Ved gjentatte undersøkelser må det alltid sammenlignes med første CT for å oppdage subtil, langsom vekst
- Transtorakal biopsi bør bare vurderes i de tilfellene der kirurgi ikke vurderes som klinisk hensiktsmessig
- Det forventes at anbefalingene vil bli forbedret og modifisert av ny kunnskap fra pågående forskning

7.9 Screening for lungekreft

Målsetning: Tidlig diagnostikk og behandling for primært å redusere dødeligheten i befolkningen ved enkel, skånsom og lett tilgjengelig

undersøkelsesmetode som kan tilbys en definert risikopopulasjon over hele landet (prinsippet om likeutredning og likebehandling), og metoden må kunne dokumenteres å være kostnadseffektiv.

Generelle forutsetninger (WHO 1968) (164)

1. Tilstanden som screenes må representere et alvorlig helseproblem
2. Tilstanden må ha en asymptomatisk latensfase før klinisk manifestasjon
3. Tidlig påvisning og intervensjon må bedre prognosen (bedre cost-benefit)
4. Metoden må være enkel og skånsom, og lett å interpretere
5. Metoden må unngå falsk negative og falsk positive (tilstrekkelig sensitive, spesifikk, valid og reliabel)
6. Risikogruppen som får tilbud om screening må være avklart
7. Kost-effekt for samfunnet må kunne vurderes og vektlegges

I dag foreligger mer spesifikke krav til sensitivitet, spesifisitet og prediksjonsverdier for screeningmetoden, samt til grad av dokumenterbar overlevelsesgevinst for krefttilstand med betydelig forekomst og dødelighet, og videre må metoden kunne tilbys en predefinert risikopopulasjon uavhengig av bosted og økonomi

Utfordringer for "lungekreft-screening" (165-168)

- **Definere risikopopulasjon** ("population at risk"): hvor anvendelse av screening skal gi "kost-nytte effekt" for risikopopulasjonen og være "kost-effektiv" for samfunnet. Foreløper for alder (ofte >40år), røykevaner (tidligere eller aktuelle røykere) og komorbiditet som KOLS vært risikofaktorer som har vært studert. Innen epidemiologisk forskning studeres risiko-faktorer for lungekreft, uten at en hittil har kunnet definere mer anvendelige risikofaktorer enn overstående.
- **Bias**: en tilstreber prospektive kontrollerte studier (arm med og uten screening intervensjon) for å redusere bias påvirkning. Likevel oppstår bias, feks "healthy-volunteer-bias" (fare for seleksjon og overrepresentasjon av friske frivillige i screening studier), "length-bias" (screening detekterer oftere langsomtvoksende og mindre aggressive tumorer, og overlevelsen i denne lungekreftgruppen blir naturligvis lengre), "lead-time-bias" (tumor oppdages tidligere ved screening, men dødstidspunktet endres nødvendigvis ikke, gir falsk forlenget overlevelse), og "over-diagnosis" (screeningmetoden detekterer lesjoner en nødvendigvis ikke vil bli syk/dø av). Videre kan metoden bli for sensitiv og for lite spesifikk og gi mange falsk positive, og følgelig stor grad av ugunstig sykdoms-stigmatisering (folk tror de har kreft uten å ha det), ledsaget av "over-utredning", med betydelig økt kontroll og oppfølging etter screening. Slike effekter reduserer kost-effektivitet, for død og livskvalitet.

Studier (167;169-173): En rekke store internasjonale studier er utført senere år og flere studier pågår. Samlet vurdering tilsier at generell screening for lungekreft bør avventes til mer og bedre dokumentasjon foreligger (inkluderer blant annet ytterligere analyse og oppfølging av data i NLST studien). Amerikanske veiledninger har valgt å åpne for screening av spesielt utvalgte risikopasienter med grunnlag i NLST-studien (170). De fleste nasjoner og respektive helsemyndigheter avventer foreløpig videre studier før endelig avklaring. Sentralt er da definisjon av risikopopulasjon med beste utbytte for den enkelte, nødvendig informasjon og utrustning av primær- og

spesialisthelsetjenesten for å kunne oppnå de optimale effekter, basert på samfunnsøkonomisk vurdering (struktur-, prosess- og registreringsmarkører).

Konklusjon: Generell screening for lungekreft har hittil ikke vist seg å kunne tilstrekkelig innfri forutsetninger og målsetninger nevnt innledningsvis i dette kapittelet. Det foreligger i Norge foreløpig ingen anbefaling fra sentrale helsemyndigheter om at slik aktivitet skal være en del av lungekreftomsorgen, Kreftstrategien 2013-2017 (174). NLCG tilstreber å holde seg oppdatert om screening av lungekreft og vurdere løpende om det foreligger grunnlag for screening for lungekreft i Norge.

7.10 Prognostiske faktorer

Gode prognostiske faktorer

- T < 7cm og
- PS 0-1 og
- Vekttap < 5-10 % siste 6mnd

Dårlige prognostiske faktorer

- T ≥ 7cm eller
- PS 2-4 eller
- Vekttap > 10% siste 6 mnd eller
- N3-sykdom (supraklavikulært)

7.11 Lungefunksjon og vurdering av operabilitet (38;45-49)

Figur 5: Mål postbronkodilatator FEV1 og DLCO (uavhengig av FEV1 verdi). Dersom begge er ≥ 80% vil operasjon opp til og med pulmektomi kunne utføres uten videre risikovurdering basert på lungefunksjonen. Dersom FEV1 og/eller DLCO er < 80% baseres videre risikovurdering for pre- og postoperative lungekomplikasjoner på predikert postoperativ FEV1 (ppo FEV1) og DLCO (ppo DLCO), eller VO2Max (ppo VO2Max). Det er akseptert å bruke lavteknologisk CPET (CardioPulmonary Exercise testing), for eksempel trappetest i en grov vurdering av høste-lungefunksjonen ved FEV1 og/eller DLCO 40-80%. Dersom kjent lungesykdom eller forventet ventilasjon-perfusjon mismatch, vurderes ventilasjons-perfusjons-scintigraf (VQ-scan)

Alternativ utredning til VO2max (Fig 6): feks ved FEV1 og/eller DLCO 40-80%

a) 4 etg Trappetest (Stair climbing test): påkrevet ≥ 22m trappe-lengde, med puls-, O2-saturasjons- og dyspnoe-vurdering under jevn gange i et tempo pasienten bestemmer selv (trinnhøyde 15-17cm er standard). Testen utføres sammen med lege og den er egnet som en grov kardiopulmonal vurdering av pasienter som tiltenkes kurativ behandling (lungereseksjon) og har redusert lungefunksjon (FEV1 og/eller DLCO 40-80 %). Testen er begrenset standardisert (ikke standardisert hastighet). Pasienter som har FEV1 og/eller DLCO < 40% eller presterer < 22m trappe-lengde bør henvises videre til VO2-max (CPET – Tredemølle – Sykkeltest)

b) Intervall test (Shuttle Walk test): 10m strekning som gjentas med økende hastighet til pasienten ikke orker mer, med puls-, O2-saturasjons- og dyspnoe-vurdering. Omtrent tilsvarende utsagnsverdiverdi som 4 etasjers trappe test.

c) 6 min gangtest (6MWT, 6 MinWalkTest eller > 400m gangtest): gjentar 30-50m gange i jevn submaksimal ytelse, med puls-, O2-saturasjons- og dyspnoe-vurdering. Denne testen regnes som mindre egnet til kardiopulmonal testing (CPET) enn a) og b).

Formler for beregning av predikert postoperativ (ppo) FEV1, DLCO og VO2Max etter kirurgisk reseksjon

7.12 Hjertefunksjon og vurdering av operabilitet (50-52)

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 tiltenkt lungekreftbehandling, for eksempel tiltenkt radikal strålebehandling eller kurativ kirurgi. Konklusjon og uttalelse fra kardiolog bør da inneholde en gradert risikoangivelse (lav – middels – høy risiko) for hjertekomplikasjoner ledsaget av tiltenkte 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.

Praktiske anbefalinger

7.13 Funksjonsstatus – Performance stadium (PS)

Pasientens funksjonsstatus skal beskrives i henhold til et standardisert klassifikasjonssystem (WHO Performance status, PS) - og ECOG-klassifikasjonen er mye brukt, og inndelingen er tilnærmedesvis lik (figur 8):

Anbefalinger – lungefunksjon og preoperativ vurdering

Potensielle kandidater for kurativ behandling anbefales vurdert i multidisiplinært team (lungelege, onkolog, radiolog, nucleærmedisiner, patolog og torakskirurg) (B)

Spirometri og DLCO bør utføres på alle pasienter som planlegges operert / kureret for lungekreft (B)

Ved FEV1 > 2l (> 80 % av forventet), og DLCO > 60% og fravær av symptomer/tegn på redusert lungefunksjon, kan pasienten opereres med inntil pneumonektomi uten videre respirasjonfysiologisk utredning (B)

Dersom FEV1 er > 1,5L og DLCO > 60% og pasienten ikke har symptomer/tegn på redusert lungesykdom kan pasienten lobektomeres uten videre respirasjonfysiologisk testing (C)

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

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

Preoperativ kardiologisk vurdering bør følge standardisert utredning for non-kardial kirurgi (B)

Se Utredningsskjema Fig 5, 6 og 7 i Appendix

8 Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Kirurgi er den mest effektive behandlingsmetode ved ikke-småcellet lungekreft når målet er helbredelse. Strålebehandling gitt med kurativ intensjon kan være aktuelt for utvalgte pasienter. 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 palliativ behandlingsintensjon må vurderes i forhold til definerede prognostiske faktorer. Et kurativt ikke-kirurgisk behandlingsopplegg forbeholdes pasienter med positive prognostiske faktorer:

<p><u>Positive prognostiske faktorer:</u> ECOG status < 2 og Tumor ≤ 7 cm og Vekttap < 10 % de siste 6 mnd</p>	<p><u>Negative prognostiske faktorer:</u> ECOG status ≥ 2 og/eller Tumor > 7 cm og/eller Vekttap ≥ 10 % de siste 6 mnd</p>
--	---

- Stadium IIIA - ulike behandlingsalternativer:
 - konkomitant kjemoradioterapi
 - sekvensiell kjemoradioterapi
 - kirurgi etterfulgt av adjuvant kjemoterapi +/- strålebehandling
- Stadium IIIB er inoperable, men vurderes for kurativ strålebehandling
 - konkomitant kjemoradioterapi
 - sekvensiell kjemoradioterapi

Pasienter med stadium III sykdom og påvist minst én negativ prognostisk faktor er aktuelle for palliativ behandling (Se [Palliativ behandling av NSCLC](#)).

8.1 Kirurgi

Reseksjon med kurativt siktemål er aktuelt ved alle histologiske typer lungekreft, om enn sjelden ved småcellet karsinom.

8.1.1 Indikasjoner

- cT1-3N0-1M0 (114) [C]
- For *sulcus superior*, se eget avsnitt
- cT4N0-1M0 der T4-status reflekterer innvekst i resektabel mediastinal struktur (f eks carina, v. cava superior), virvelcorpus, eller i tilliggende lungelapp [C]
- Resektabel tumor, N0 og kontralateral synkron tumor behandles som to primære lungekreft hvis begge er kurable [C]

8.1.2 Spesielle situasjoner

8.1.2.1 N2-sykdom, NSCLC

Spredning til N2-lymfeknuter forverrer prognosen. Rutinemessig bør ikke pasienter med cN2-sykdom opereres utenfor protokoll. Peroperativt oppdaget N2 (pN2) bør tilbys adjuvant behandling (se 4.1.5) (175).

8.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase

Solitær hjerne - eller binyre-metastase som kan reaseres radikalt bør ikke oppfattes som kontraindikasjon mot lungekirurgi [D]

8.1.2.3 Sulcus superior-tumor

Se eget avsnitt 7.4.

8.1.2.4 Carcinoider

Atypiske carcinoider opereres som NSCLC, mens typiske carcinoider kan reaseres sublobart (kile- eller segmentreseksjon).

8.1.2.5 Residiv

Intratorakalt residiv av NSCLC har dårlig prognose, men reseksjonsinngrep kan bedre overlevelsen (176) [C] og bør tilbys hvis mulig. Ved tvil om man står overfor residiv eller en metakron primærcancer, utføres utredning og behandling som ved primærcancer [D].

Anbefalinger for kurativ behandling

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 N2: kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi.

Stadium III med peroperativ N2: postoperativ kurativ stråleterapi og adjuvant kjemoterapi.

8.1.3 Kirurgisk teknikk

8.1.3.1 Tilganger v/torakotomi

Standard tilgang er torakotomi i 5. eller 6. intercostalrom, hvis mulig muskelsparende. VATS kan benyttes i utvalgte tilfeller ved perifert beliggende tumor <5 cm. Noen studier har vist at dette inngrepet er forbundet med mindre postoperative smerter og kortere hospitaliseringstid enn åpen teknikk, uten at overlevelsen kompromitteres (177-179) [A]. Reseksjon via median sternotomi er aktuelt dersom det samtidig skal utføres hjertekirurgi.

8.1.3.2 Reseksjoner

Parenkym:

Lobektomi anbefales framfor segment- og kilereseksjoner (180;181) [A]. Generelt gjelder at ikke-anatomisk kilereseksjon gir høyere mortalitet og økt risiko for lokalt residiv (182-185), men har kurativt potensiale og er et alternativ til lobektomi ved svært begrenset lungefunksjon (186) [C]. Segmentreseksjon kan muligens være et bedre alternativ enn kilereseksjon hos disse (187;188) [C]. Stereotaktisk strålebehandling kan også være et alternativ i disse situasjonene [A]. Dersom radikalitet ikke kan oppnås med lobektomi (på høyre side evt. bilobektomi), utføres pneumonektomi eller sleeve lobektomi (189). Pneumonektomi gir ofte betydelig funksjonsinnskrenkning og er beheftet med høy komplikasjonsrisiko. Parenkymsparende inngrep (sleeve-reseksjon) bør derfor overveies også hos pasienter som anses å tåle pneumonektomi (190) [D].

Utvidet reseksjon:

Dersom tumor vokser inn i thoraxveggen, diafragma eller mediastinale strukturer utføres hvis mulig en bloc-reseksjon [D].

Lymfeknutedisseksjon:

Lymfeknutedisseksjon er en forutsetning for bestemmelse av pTNM, prognose og derved indikasjon for adjuvant kjemoterapi og ev. mediastinal bestråling. Dersom man under operasjon påviser N2-sykdom som ikke var erkjent preoperativt, bør man om mulig utføre komplett, ipsilateral lymfeknutedisseksjon, da dette kan bedre overlevelsen (191) [B]. Alle tilgjengelige mediastinale lymfeknutestasjoner bør eksplorerer. Alle forstørrede eller konfluerende lymfeknuter eksideres [D]. Lymfeknuter fra forskjellige stasjoner skal sendes separat til histopatologisk undersøkelse med klar angivelse av stasjon.

Ufri reseksjonsrand

Re-reseksjon tilbys hvis mulig [C]. Hvis det ikke ligger til rette for re-reseksjon, tilbys strålebehandling (se eget avsnitt). Merking av antatt ufrie områder med metallklips kan være til nytte for definisjon av målvolum ved evt påfølgende strålebehandling.

Anbefalinger

Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon tilstrebes ved innvekst i nabostrukturer.

Alle tilgjengelige lymfeknutedestasjoner i hilus og mediastinum eksplorerer.

Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknudedisseksjon.

Ved ufri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.

8.2 Strålebehandling

Strålebehandling med kurativt siktemål er aktuell for pasienter med begrenset sykdom og god allmenntilstand, men som ikke kan eller vil opereres. Omlag 40 % av alle NSCLC er lokalavansert (st III) ved diagnosetidspunktet. Ubehandlet er prognosen dårlig med 2 års overlevelse på 0-4 % (192), mens en nylig metaanalyse viste ca 15% 5-års overlevelse etter kombinert kjemoradioterapi (193) [A].

Doseeskaleringsstudier viser at en dose på 66 – 70 Gy bør tilstrebes. Dette vil i de fleste tilfellene være mulig ved å bruke tredimensjonell konformasjonsbehandling.

En forutsetning for å kunne gi kurativ strålebehandling til pasienter med stadium III-sykdom er at all sykdomsutbredelse kan inkluderes i ett strålefelt samt tilstedeværelse av positive prognostiske faktorer (se tidligere).

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

8.2.1 Preoperativ strålebehandling

Preoperativ strålebehandling er ikke indisert, bortsett fra ved Pancoast og ved lokalavansert sykdom med invasjon i brystvegg (T3N0) (B).

8.2.2 Postoperativ strålebehandling

En meta-analyse har vist signifikant negativ effekt på overlevelse av postoperativ strålebehandling ved pN0 og pN1 sykdom (194). Ved pN2 er det vist bedret lokal kontroll, men ingen bedret overlevelse (192;194-200) (C). Etter pneumonektomi vil postoperativ neppe være aktuelt, pga redusert lungefunksjon og komplikasjonsfare (D).

Anbefalinger

Ved pN0 / pN1 anbefales postoperativ strålebehandling kun i tilfeller av ikke-fri reseksjonsflate (R1, R2). Følgende fraksjonering anbefales:

Ved mikroskopisk irradikalitet (R1): 2 Gy x 30 = 60 Gy

Ved makroskopisk irradikalitet (R2): 2 Gy x 30 - 35 = 60 – 70 Gy

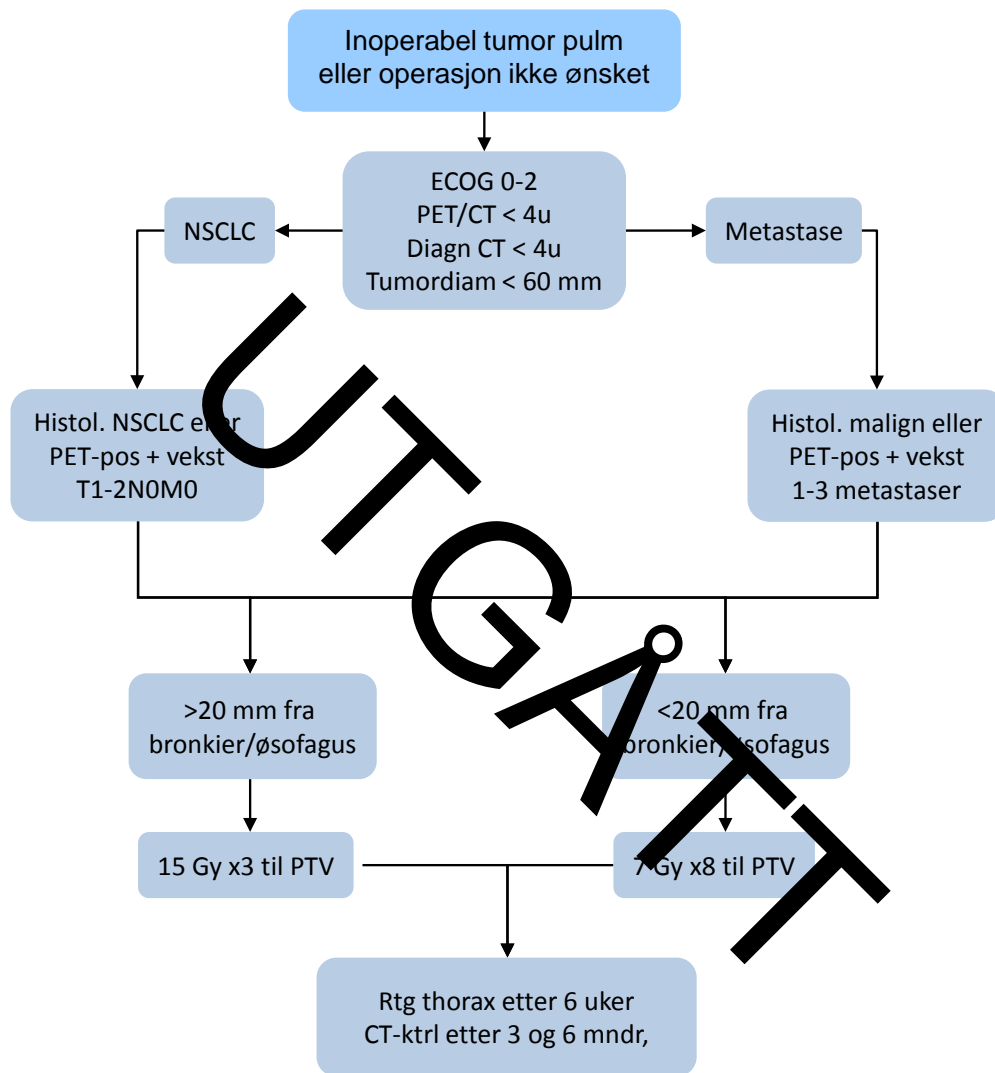
Ved pN2 og muligens pN3, anbefales det postoperativ strålebehandling mot mediastinum med følgende fraksjonering (under forutsetning at lungefunksjonen tillater det): 2 Gy x 25 - 30 = 50 - 60 Gy.

Postoperativ strålebehandling anbefales ikke etter pneumonektomi.

8.2.3 Stereotaktisk strålebehandling

Ved stereotaktisk strålebehandling reduseres respirasjonsbevegelsene ved hjelp av en ytre ramme. Dette gjør at feltmarginene kan minimaliseres med

mulighet for å kunne gi en høy dose til små volum. Stråling mot et mindre volum gir lav toksisitet og bedre toleranse. Aktuelle tumores må ha begrenset størrelse (< 6 cm) med frittliggende lungeparenkym uten nærhet til store kar og mediastinum. Behandlingen gis med få fraksjoner (eks 15 Gy x 3/uke). Det er ikke publisert fase III studier som sammenligner stereotaksi mot konvensjonelt fraksjonert strålebehandling. Resultatene mhp toksisitet og lokal kontroll er gode i fase II studier (201) (B).



Figur 9. Flytskjema for stereotaktisk strålebehandling av svulst i lunge.

8.2.4 Radiofrekvensablasjon (RFA)

Ved denne teknikken benyttes vekselstrøm til å danne høyfrekvente mikrobølger i en elektrode som under CT-veiledning føres inn i tumor. Radiofrekvensablasjon baseres på at oppvarming fører til vevsnekrose. Metoden er mye brukt i behandling av hjertelidelser og har vist seg å være trygg og effektiv ved primære lever- og hjernetumores. Det er foreløpig mer begrenset erfaring ved lungekreft, men flere sentra har tatt teknikken i bruk (202) (C). Aktuelle for RFA er pasienter med histologisk verifisert sykdom hvor det er kontraindikasjoner mot kirurgi og strålebehandling. Inklusjonskriteriene

omfatter største tumordiameter <3 cm og >1 cm avstand til sentrale blodkar eller luftveier. Behandlingen kan også gjentas. Ekskludert er pasienter som har gjennomgått pneumonektomi, eller har for dårlig hjerte/ lungefunksjon. Pneumothorax etter inngrepet er rapportert hos ca 15-42 % av pasientene.

8.3 Kombinert onkologisk behandling

8.3.1 Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi

Meta-analysen fra NSCLC Collaborative Group i 1995 viste tendens til gevinst ved adjuvant kjemoterapi (203). Samme trend ble vist i en japansk fase III studie (204). Andre studier har vært negative (205;206). International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) undersøkte effekten av 3-4 kurer platinumbasert kjemoterapi etter kirurgi mot kirurgi alene og fant en signifikant gevinst i 5-års overlevelse på 44 % vs. 40 % i favør av kombinasjonsbehandlingen (207). To senere meta-analyser støtter dette funnet (208;209). En studie av Intergroup JBR 10 (210) viste 5-års overlevelse på 69 % ved adjuvant cisplatin og vinorelbine mot 57 % ved kirurgi alene og danner grunnlaget for anbefalt kjemoterapiregime (A). Disse studiene hadde ikke inkludert stadium IA. Subgruppeanalyser på stadium IB viser ingen sikker gevinst (211). Få eldre pasienter var inkludert i disse studiene, det er derfor ikke mulig å gi entydige anbefalinger for pasienter >70 år. Generelt er tilbudet anbefalt til pasienter < 70 år, men det skal tas hensyn til pasientens biologiske alder (212). Nyere data tyder på effekt også i høyere aldersklasser, karboplatin/vinorelbin kan da vurderes (213).

Anbefalinger

Kun aktuelt ved stadium II og IIIA (A).

Det gis 4 kurer cisplatin og vinorelbine.

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.

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

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

Ved nøytropeniproblemer anbefales G-CSF for å opprettholde behandlingsintensiteten (B).

8.3.1.1 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	Vinorelbine	30 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

Alle pasienter klarer ikke å gjennomføre 4 kurer. I studien til Winton (210) gjennomførte < 50 % av pasientene 4 kurer.

8.3.2 Preoperativ kjemoterapi (st IIIA)

Studier av neoadjuvant kjemoterapi angir økt overlevelse ved kombinasjonsbehandling (214-217), men ikke i en slik grad at neoadjuvant behandling kan anbefales utenfor kliniske studier (A), og ikke bedre enn adjuvant kjemoterapi. Totalt sett er det derfor grunnlag for å anbefale adjuvant kjemoterapi over neoadjuvant kjemoterapi.

Anbefaling

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

8.3.3 Adjuvant (konsoliderende) kjemoterapi etter kurativ strålebehandling

To mindre fase III-studier ved sykdom i stadium III er publisert. En studie der docetaxel monoterapi ble gitt som konsoliderende behandling etter konkomitant kjemoradioterapi viste redusert overlevelse og økt toksisitet i docetaxel-armen (218). En tilsvarende studie der docetaxel som konsoliderende behandling var akseptert som standard, ble testet mot +/- gefitinib, ga en betydelig negativ overlevelse i gefitinib-armen (219) (A). Det er ikke publisert studier med adjuvant behandling i st I og II etter kurativ strålebehandling.

Anbefaling

Ingen adjuvant behandling er aktuell.

8.3.4 Stadium IIIA

I stadium IIIA, der kirurgi er mulig, vil langtidsoverlevelsen variere avhengig av N-stadium og hvorvidt primærtumor er komplett fjernet. Ved preoperativt påvist N2-sykdom er prognosen bedre enn om N2 er diagnostisert preoperativt. Pasienter med preoperativt påvist cN2-sykdom skal rutinemessig ikke tilbys kirurgi. Pasienter med preoperativt påvist cN2-sykdom og positive prognostiske faktorer er aktuelle for kurativ strålebehandling. Det er vist færre systemiske residiv og bedret overlevelse ved sekvensiell kjemoterapi og strålebehandling enn ved strålebehandling alene (220-222) (A). Senere er konkomitant (samtidig) kjemoradioterapi funnet mer effektiv enn sekvensiell behandling (223;224) (A). En Cochrane meta-analyse (225) tar likevel forbehold når det gjelder innføring av konkomitant kjemoradioterapi som standard behandling (B). Kun et mindretall av st III pasientene er aktuelle for konkomitant eller sekvensiell behandling på grunn av bivirkningsprofilen som kan være høy, og pasientene må derfor selekteres nøye. Ved tvil om pasienten er i stand til å gjennomføre konkomitant behandling, bør heller sekvensiell behandling velges (226).

8.3.4.1 Konkomitant kjemoradioterapi

Ved konkomitant behandling gis kjemoterapi samtidig med strålebehandling, 2

Gy x 30. Noen studier viser at det kan være overlevelsegevinst hos selekterte pasienter ved å øke dosen til 70Gy. 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 (225). Vanligst brukt er 2 kurer platinumbasert kjemoterapi gitt med 3 ukers intervall (C). I Norge anbefales PV-regimet (se behandling av SCLC), eventuelt cisplatin/vinorelbin. Første kur gis ved oppstart strålebehandling.

8.3.4.2 *Sekvensiell kjemoradioterapi stadium IIIA*

Ved sekvensiell behandling gis kjemoterapi før strålebehandling. Pasienter som ikke er kandidat for tillegg med kjemoterapi tilbys strålebehandling alene med 2 Gy x 33 – 35. Et platinumbasert kjemoterapi regime er anbefalt, 2 kurer før start av stråling (C).

Anbefaling

Konkitant kjemoradioterapi anbefales: 2Gy x 30-35 med to platinubaserte cellegiftkurer med tre ukers intervall under strålebehandling.

Alternativt gis sekvensiell kjemoradioterapi: Platinumbasert kjemoterapi (2 kurer med 3 ukers intervall) etterfulgt av 2 Gy x 30 – 35.

8.3.4.3 *Spesielle undergrupper stadium IIIA_pN2*

Ved N2 påvist peroperativt utføres inngrepet og pasienten bør få adjuvant kjemoterapi og postoperativ strålebehandling mot mediastinum (50-60 Gy) med start innen 8 uker (D). Rekkefølgen på strålebehandling og kjemoterapi er ikke sikkert avklart. Individuelle hensyn i forhold til antal affiserte lymfeknuter, alder, komorbiditet og ECOG-status vil være avgjørende.

Anbefaling

Kirurgi slutføres hvis teknisk mulig.

Adjuvant kjemoterapi, som beskrevet over.

Postoperativ strålebehandling (50-60 Gy) etter avsluttet adjuvant kjemoterapi.

8.3.5 *Stadium IIIB (T1-4N3, T4 (innvekst naboorgan)N2)*

Disse pasientene er kirurgisk inoperable og skal vurderes for kurativ strålebehandling ved positive prognostiske faktorer. Konkitant- eller sekvensiell kjemoradioterapi gis som ved stadium IIIA.

8.4 Sulcus superior tumor (Pancoast-tumor) og lokalavanserte brystveggssvulster

Pasienter med Pancoast-tumor (apical tumor med affeksjon av sympatiske nerveganglion med eventuelt Horners syndrom (227) har ofte lang overlevelse og tendens til mye smerter pga innvekst i lokale strukturer og/eller nerveaffeksjon. Her er det viktig å være oppmerksom på at 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 (228).

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

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. For å sikre akseptabel medullardose bør også disse planlegges med CT-doseplan.

8.4.1 Utredning

MR er overlegen CT ved vurdering av innvekst i nærliggende strukturer og skal inkluderes i utredning. Hjerne metastaser er hyppig ved Pancoast-svulster og MR caput bør gjøres (229). Preoperativ utredning for øvrig som beskrevet tidligere. Diagnostisk CT og evt PET-CT må utføres etter strålingen som en del av den preoperative vurderingen. Histologisk prøvetaking kan ofte gjøres perkutant transtorakalt, enten CT- eller ultralyd-veiledet.

Utredning bør gjøres raskt, og behandling gangsettes innen to uker etter diagnose er stillet.

8.4.2 Konkomitant kjemoradioterapi

Allerede på 60-tallet ble det klart at preoperativ strålebehandling ga bedre resultater enn kirurgi alene (230). Induksjonsbehandling med kjemoterapi alene gir lave responsrater (214;231). Senere har studier vist bedret lokal kontroll og overlevelse ved kombinasjonsbehandling kjemoterapi og strålebehandling før kirurgi (232). Slik trimodal behandling synes ikke å gi økt frekvens av postoperative komplikasjoner i forhold til kun strålebehandling preoperativt. Det synes å være enighet i litteraturen om at konkomitant behandling er å foretrekke over sekvensiell, slik som tilfellet er også ved annen stadium III-behandling.

8.4.3 Strålebehandling

Flere studier har brukt 1,8 Gy x 25 i induksjonsbehandling, basert på amerikansk standard fraksjonsdose som ofte er rekvirert som minimumsdose. Standard-fraksjonering (oppgitt som middeldose) i Norge er 2 Gy, og det synes rimelig å gi 2 Gy x 25 over fem uker. Behandlingen må gjøres CT-doseplanlagt. Dersom PET-CT-undersøkelse er tatt bør bildene benyttes ved inntegning for å øke treffsikkerheten på grad av invasjon av naboorganer.

GTV skal inkludere makroskopisk synlig tumor (evt inkludert PET-

opptaksområder bedømt som malignitet (SUV>4)). CTV inkluderer GTV med 1,0 cm margin i alle plan. ITV inkluderer CTV med 0,5 cm margin inn i bein og bløtvev og 1 cm margin inn i lungevev (caudalt).

8.4.4 Medikamentell behandling

Internasjonalt har strålebehandling blitt kombinert med ulike kjemoterapiregimer, men felles for de fleste er dublett med et platinum-preparat. Ut fra toksisitet og effektbetraktninger synes cisplatin + etoposid å være aktuelt. Ulike behandlingsmåter er beskrevet, og PV-kurer som brukt ved småcellet lungekreft anbefales ut fra norsk tradisjon.

Cisplatin 75 mg/kvm i.v d 1 og 21, og etoposid 100 mg/kvm i.v. dag 1-3 og dag 21-24 er anbefalt opplegg. Kjemoterapi bør starte ved første eller andre fraksjon av stråleterapi. Forholdsregler rundt blodverdier er som ved PV-kurer for øvrig.

Evaluering

Det anbefales å evaluere behandlingseffekten ca to uker etter avsluttet kjemoradioterapi, for på best mulig grunnlag å kunne forutsi mulighet for operabilitet. For tidlig evaluering kan gi indikasjon på inoperabilitet som vil kunne endres i løpet av den første tiden etter avsluttet strålebehandling, i tillegg til at bildeundersøkelser vil kunne være for gamle på operasjonstidspunktet. Evaluering etter kjemoradioterapi må inkludere både CT og MR thorax samt evt PET-CT dersom dette er tatt i utredningen. Det bør gå mindre enn fire uker fra evaluering til operasjon. CT-abildning etter induksjon vil kunne overestimere grad av resttumor – i en studie hadde 75 % av pasientene som i følge CT hadde stabil sykdom i realiteten komplett eller nær komplett patologisk respons (229). Dersom pasienten finnes operabel anbefales det å videreføre stråleterapi til 66 Gy, evt i kombinasjon med ytterligere en PV-kur. Dersom det ved evaluering er lokal progresjon eller fjernmetastaser bør annen kjemoterapi eller palliativ bestråling av metastaser vurderes.

8.4.5 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 thoraxkirurgisk avdeling. Disse inngrep bør kun utføres ved thoraxkirurgiske avdelinger med kompetanse for større inngrep.

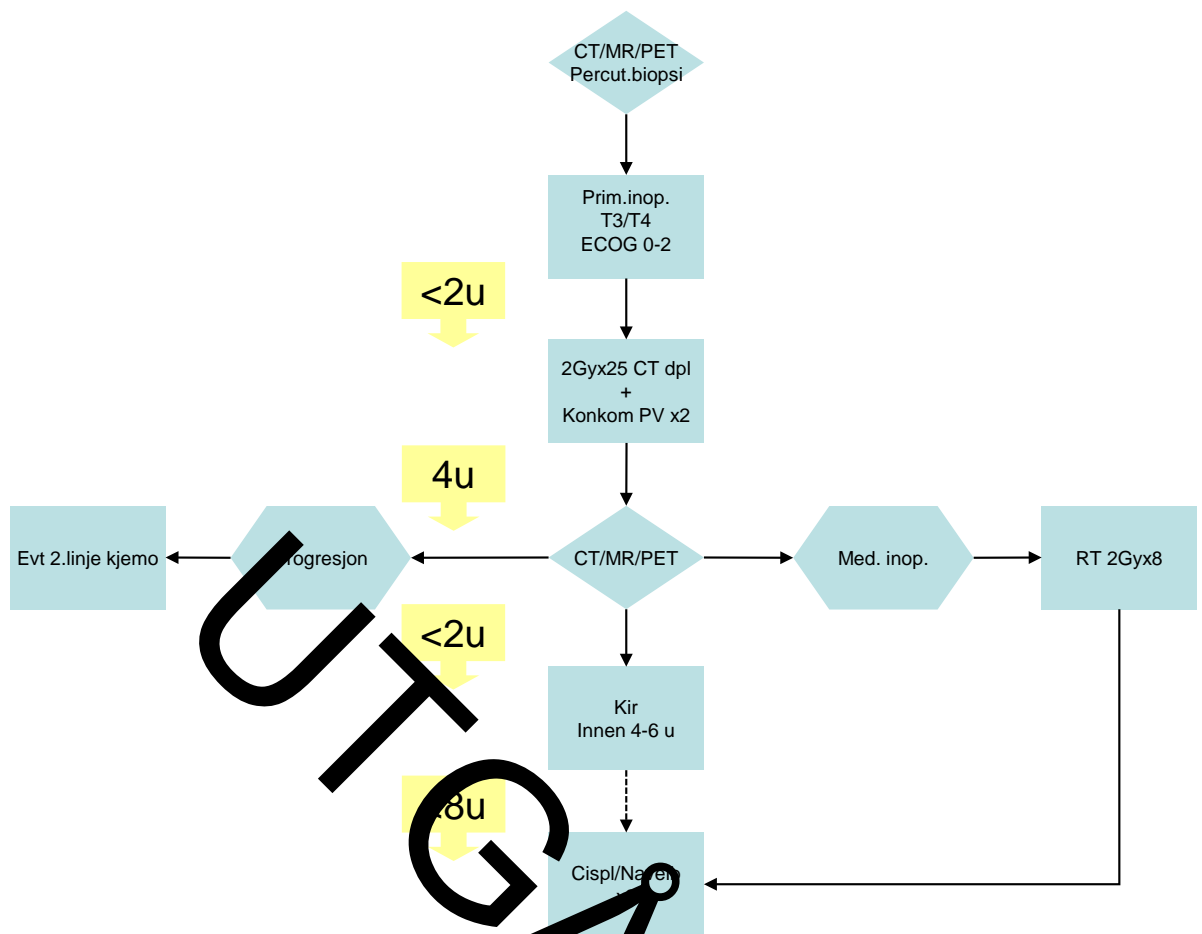
8.4.6 Postoperativ behandling

Rutinemessig adjuvant kjemoterapi anbefales ikke, men kan være aktuelt hos svært spreke pasienter. Dersom dette vurderes riktig anses to kurer som nok, grunnet to gitte kurer i kjemo-radio perioden.

Anbefaling

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

Konkomitant strålebehandling (2 Gy x25) gis med to kurer platinumbasert kjemoterapi med 3 ukers mellomrom. Deretter fornyet operasjonsvurdering.



Figur 10. Flytskjema for multimodal behandling av Pancoast tumor

9 Palliativ / Livsforlengende behandling av NSCLC

Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga stadium IV (40 %) eller i tidligere stadier negative prognostiske faktorer (30%) (203;233). Fem-års overlevelse er lav, med ett-års overlevelse etter behandling på omkring 30 % (234-236). Med moderne behandling er målsetningen likevel ikke kun av palliativ karakter, men også betydelig livsforlengende. I dette kapitlet slås begge begreper sammen, og "palliativ behandling" dekker begge forhold.

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 (237).

Pasienter i stadium III med dårlige prognostiske faktorer behandles på samme måte som stadium IV-sykdom.

Negative prognostiske faktorer:

- ECOG status ≥ 2 eller
- Tumor > 7 cm eller
- Vekttap ≥ 10 % de siste 6 mnd

Pasienter med minst en negativ prognostisk faktor bør vurderes for palliativ behandling.

For generelle palliativ tiltak vises til [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#) (18).

9.1 Palliativ strålebehandling

For detaljer angående strålebehandling, se [Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer](#) (238).

9.1.1 Torakal bestråling

Palliativ stråling gir effektiv lindring av plagsomme symptomer fra sentrale luftveier. Hypofraksjonert stråling er godt dokumentert (239-241) (A).

Enkelpasienter kan vurderes for mer høydosert fraksjonert palliativ strålebehandling (240). Strålebehandling til pasienter uten symptomer fra sentrale luftveier gir ingen tilleggsgevinst (242;243) (A).

Standard behandling av st III-IV sykdom med negative prognostiske faktorer og uten symptomer fra sentrale luftveier, er kjemoterapi alene.

Anbefalinger

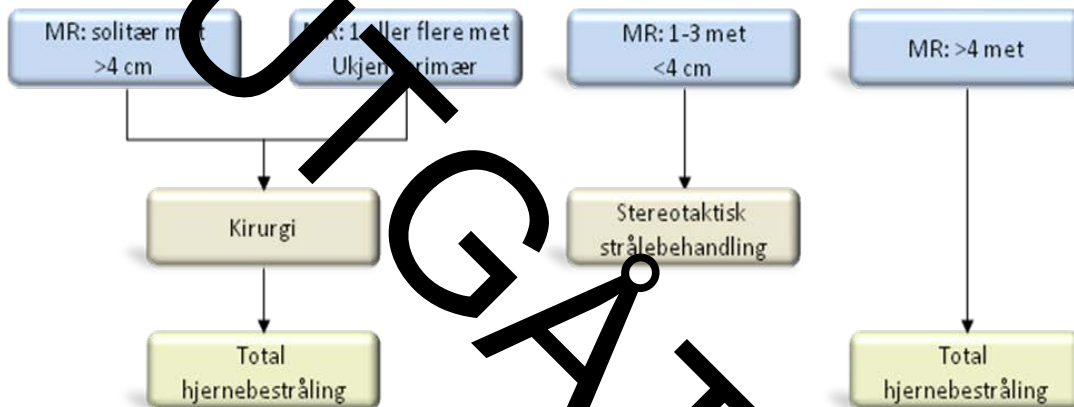
Ved symptomer fra sentrale luftveier gis hypofraksjonert 8.5 Gy x 2 (A).

Hos enkeltpasienter i god allmenntilstand og uten vekttap kan finere fraksjonering (3 Gy x10-13 eller 2,8 Gy x 15) vurderes (A).

Pasienter uten symptomer fra sentrale luftveier behandles med kjemoterapi alene (A).

9.1.2 Hjernebestråling

Hjernemetastaser behandles med stråling mot total hjerne (244-246). Dersom >3 metastaser gis total hjerne 3 Gy x 10, men 4 Gy x 5 er sannsynligvis likeverdig. Ved 1-3 hjernemetaser og størrelse < 4 cm kan stereotaktisk strålebehandling vurderes, enten Linac-basert eller med Gammakniv (244;247) (B). Solitær hjernemetastase kan behandles med kurativ intensjon med stereotaksi eller kirurgi ved samtidig operabel lungetumor (244;248). Stereotaktisk rebestråling kan gjøres, men nylig er det kommet indikasjon på at også rebestråling med total hjernebestråling kan være aktuelt (246). Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG 3-4) har neppe nytte av strålebehandling, men bør tilbys steroider.



Figur 11. Algoritme for behandling av hjernemetastaser

9.1.3 Skjelettbestråling

Skjelettmetastaser ved NSCLC tilsier en begrenset prognose. Stråling kan gi effektiv lindring av smerter. Engangs fraksjon (eks 8 Gy x 1) er likeverdig med mer fraksjonert behandling og bør foretrekkes for disse pasienter.

9.2 Palliativ lungekirurgi

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

9.3 Palliativ kjemoterapi

En nylig publisert meta-analyse av kjemoterapi versus lindrende behandling alene fastslår at kjemoterapi øker overlevelsen hos pasienter med avansert NSCLC (203). Absolutt overlevelsesgevinst etter ett år er 8 % (fra 26 til 34 %) for pasienter med ECOG performance status 0,8 % (fra 18 til 26 %) ved ECOG 1 og 6 % (fra 8 til 14 %) ved ECOG 2 og 3. Kombinasjonsbehandling med platinum (karboplatin eller cisplatin) samt et av de nye 3. generasjonsstoffene (vinorelbin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel eller pemetrexed (ikke-plateepitel histologi)) er etablert som standard behandling (249;250) (A). Dubletter med cisplatin gir noe bedre overlevelse enn dubletter med karboplatin (251;252). Gevinsten er imidlertid liten og behandling med cisplatin er mer toksisk og ressurskrevende. Den kliniske betydning for pasienter med sykdom i stadium IV er derfor usikker (253). Behandling med karboplatin dublett er derfor ansett som akseptabel (249). Dubletter uten platinum gir også god palliasjon, og til dels mindre bivirkninger (254;255) (A).

Kjemoterapi er derfor etablert behandling ved stadium IV og bør tilbys alle aktuelle pasienter som ønsker og som er i god nok allmenntilstand til å gjennomføre behandlingen (ECOG 0-2) (249). Alder er ikke begrensende (256). Median overlevelse hos pasienter med stadium IV NSCLC som inngår i fase III-studier er 7-9 måneder med omkring 30 % ett års overlevelse (234-236) (A). Behandlingsvarighet i Norge er 3-4 kurer (235;236;257) (A). Pasienter med solitær metastase kan vurderes for mer aggressiv behandling (Se [kurativ NSCLC](#)).

Anbefalinger

Palliativ kjemoterapi (3-4 kurer) tilbys pasienter med ECOG 0-2 (A)

9.3.1 Førstelinjes kjemoterapi

Det er ingen konsensus om hvilken platinum-dublett som er best. En større amerikansk fire-armet studie har testet cisplatin/gemcitabin, cisplatin-paclitaxel, cisplatin-docetaxel og karboplatin-paclitaxel (n=1155), der armene kom likt ut (258).

Det er i Norge gjennomført tre større fase III-studier med vanlig brukte dubletter som karboplatin og vinorelbin (235;236), karboplatin og gemcitabin (234;235), og karboplatin og pemetrexed (234). Alle studiene har hatt livskvalitet som et viktig endepunkt.

VING-studien som testet karboplatin/vinorelbin versus karboplatin/gemcitabin, kom likt ut mhp overlevelse og livskvalitet, men toksisitetsprofilen var i favør av karboplatin/vinorelbin armen (235). PEG studien som testet karboplatin/gemcitabin versus karboplatin/pemetrexed, kom likt ut mhp overlevelse og livskvalitet, men toksisitetsprofilen var i favør av pemetrexed armen (234). Det er ikke rapportert sammenliknende studier mellom platinum-pemetrexed og platinum-vinorelbin.

Følgende kurer er dermed aktuelle i første linje:

9.3.1.1 Karbo-vinorelbin

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatin doseres

AUC=5.

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1 + 8	vinorelbin	25 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 22		

Intravenøs vinorelbin kan erstattes med per os medikasjon der bruk av intravenøs infusjon ikke anses egnet. Anbefalt dosering vinorelbin 60 mg/m² po. Særlig kan dette være hensiktsmessig dag 8 slik at pasienten slipper én reise (259-262). (B).

9.3.1.2 Karbo-gemcitabin

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatin doseres AUC=5

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1 + 8	gemcitabin	1000 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 22		

9.3.1.3 Karbo-pemetrexed

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatin doseres AUC=5

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1	pemetrexed	500 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 22		

Bruk av pemetrexed betinger substitusjon med vit B12 og folinsyre for å redusere toksisitet. Pemetrexed skal ikke benyttes ved predominant plateepitelhistologi.

9.3.1.4 Karbo-docetaxel

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatin doseres AUC=5

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1	docetaxel	75 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 22		

Samlet sett anbefales karboplatin/vinorelbin som standard pga. lav toksisitet og gunstig pris.

Anbefaling

Karboplatin/vinorelbin tilbys pasienter med ECOG 0-2

3-4 kurer.

9.4 Måltyrt behandling i første linje

9.4.1 Tyrosinkinasehemmere

Det er nå internasjonal konsensus om at den viktigste prediktor for effekt av TKI-behandling er tilstedeværelsen av aktiverende EGFR-mutasjoner (Mut+) (263-265). I et uselektert materiale fra Norge er frekvensen av Mut+ pasienter i Norge 7,5 % (266). En ren asiatisk fase III studie (IPASS-studien) med adenocarcinom (ikke-røykere/tidligere lavrisiko-røykere) som sammenlignet standard kjemoterapi (karboplatin-paclitaxel) mot gefitinib i første linje (n=1217), viste effekt i PFS i favør av gefitinib armen (267). Subgruppeanalyse av Mut+ pasienter (n=261) viste en betydelig effekt (HR 0,45, p<0.001) i PFS i favør av gefitinib. Det motsatte var tilfelle i Mut- pasienter (n=176), dvs en negativ effekt i gefitinib armen sammenlignet med kjemoterapi armen (HR 2,85, p<0.001) (A). En spansk studie (n=2105) fant 16 % Mut+ pasienter (n=350) i en kohort med avansert sykdom, plateepitelcarcinom ekskludert (268). 217 Mut+ pasienter fikk behandling med TKI (erlotinib) enten som første eller andre linje behandling. I denne populasjonen var median OS 27 mnd. Det var ingen forskjell i overlevelse om pasienten fikk behandling i første eller andre linje. Flere studier har også vist en tilsvarende effekt av afatinib sammenlignet med kjemoterapi i førstelinje hos Mut+ pasienter (269;270).

To japanske studier med kun Mut+ pasienter (ECOG 0-1) randomiserte mellom primær kjemoterapi versus gefitinib i første linje. Den ene studien randomiserte mellom cisplatin-docetaxel versus gefitinib (n=177) (208), den andre mellom karboplatin-paclitaxel versus gefitinib (n=230) (209). Begge studiene hadde PFS som primært endepunkt, og begge viser en betydelig gevinst i PFS i favør av TKI (p<0.001). Begge studiene tillot cross-over resulterende i ikke signifikant forskjell i OS, (median OS 23,6 versus 30,5 mnd, p=0,31, (271), (median OS 30,9 versus "ikke nådd", p=0.21 (272). Ingen av studiene rapporterer livskvalitet, men begge studiene viser signifikant mindre hematologiske bivirkninger i favør av primær TKI-behandling. Det antas at lengst mulig tid til tilbakefall vil være forenlig med god livskvalitet.

En liten japansk studie (n=30) med bekreftet Mut+ pasienter i meget dårlig allmenntilstand (ECOG 2-4) behandlet med gefitinib monoterapi i første linje, viste en frapperende effekt med en RR på 66 % og en bedring i ECOG-status hos 79 % (273).

Det er ikke internasjonal konsensus om TKI behandling hos Mut+ pasienter bør gis i første eller andre linje. Toksisitetsdata tilsier at primær TKI er å foretrekke. Sannsynligheten for at kjemoterapi tolereres i residivsituasjonen etter primær TKI behandling er mindre enn i omvendt rekkefølge. NLCG anbefaler nå testing av EGFR mutasjon som rutine hos alle pasienter med ikke-småcellet histologi. I situasjoner der behandling er påkrevet, og det tar tid med avklart Mut status, bør primær kjemoterapi velges. I situasjoner der man kan vente, bør primær TKI behandling gis som førstelinjes behandling hos Mut+. Det er ikke grunnlag for å anbefale den ene TKI'en foran den andre.

Tyrosin kinase-hemmere (TKI) (erlotinib (Tarceva[®]), gefitinib (Iressa[®]), afatinib (Giotrif[®])) som monoterapi i første linje anbefales ikke til uselekterte pasienter (274) (B). TKI gitt samtidig med kjemoterapi gir ingen tilleggseffekt (275-277) (A).

Anbefaling ved verifisert EGFR Mut+

Primær TKI-behandling (erlotinib/gefitinib/afatinib) bør gis i første linje inntil progresjon.

9.4.2 Behandling basert på histologi

En større fase III-studie som testet kombinasjonen cisplatin og gemcitabine versus cisplatin og pemetrexed (n=1725) viser ingen overlevelsesforskjell i hele gruppen, men en bedre toksisitetsprofil i første linje av pemetrexed-kombinasjonen (278). Analyser av histologiske undergrupper viser en bedret overlevelse av pemetrexed-kombinasjonen i ikke-plateepitelgruppen, og omvendt en bedret overlevelse av gemcitabin-kombinasjonen i plateepitelgruppen. Retrospektive analyser av tidligere studier med pemetrexed i første og andre/tredje linje viser samme tendens (279-281). På grunn av dette er indikasjonen for pemetrexed basert kjemoterapi nå innsnevret til kun ikke-plateepitelgruppen (A). I motsetning til disse funn viser den norske PEG-studien (n=436) ingen forskjell i histologiske undergrupper (234).

Det foreligger ikke sammenlignende studier mellom pemetrexed og vinorelbin. På dette grunnlag synes det ikke å være grunnlag for å fravike anbefalingen om karboplatin/ vinorelbin som første valg hos kjemonaive pasienter.

Anbefaling

Rutinemessig anbefales ikke histologi som grunnlag for valg av kjemoterapi i første linje.

9.5 Vedlikeholdsbehandling

Vedlikeholdsbehandling er definert som enten en fortsettelse av den primære behandlingen ut over et definert antall kurer eller introduksjon av et annet regime, hos pasienter som ikke progredierer etter innledende behandling.

Flere studier har nylig analysert dette prinsippet. I en av studiene (282) ble pasienter uten progresjon etter fire kurer platinbasert induksjonskjemoterapi randomisert til enten vedlikeholdsbehandling med pemetrexed monoterapi hver 3. uke eller placebo. I ikke-plateepitelgruppen (n=481) var median totaloverlevelse 15,5 versus 10,3 mnd i favør av pemetrexed armen (HR 0,70, $p < 0,0001$) (A). Studiepopulasjonen er selektert med lav median alder (60 år) og kun ECOG 0-1. Likevel er dette oppsiktsvekkende gode resultater.

En annen studie (Saturn-studien) har testet vedlikeholdsbehandling med TKI (erlotinib) (283). Etter 4 kurer induksjon forutsatt SD/RR ble pasientene (n=889) randomisert til erlotinib 150 mg x 1 versus placebo. Det var en moderat effekt på PFS og OS i favør av erlotinib armen, (median OS 12,0 versus 11,0 mnd, HR 0,81, $p = 0,0088$). Studiepopulasjonen var ikke selektert med hensyn på EGFR status.

En tredje studie har sett på vedlikeholdsbehandling (tidlig andrelinjebehandling) versus andrelinjebehandling ved progresjon (284). Docetaxel ble gitt enten umiddelbart (immediate) etter 4 induksjonskurer, eller når progresjon ble påvist (delayed) (n=309). Gevinst i median OS (12,3 vs 9,7 mnd) i favør av immediate-armen, men ikke statistisk signifikant ($p = 0,083$).

Paramount-studien ble publisert vinteren 2012 (285). Her ble 539 pasienter uten progresjon etter fire kurer pemetrexed/cisplatin randomisert til enten umiddelbar igangsatt vedlikeholdsbehandling med pemetrexed, eller placebo til progresjon. Alle skulle være ECOG 0-1. Median progresjonsfri overlevelse var 4,1 og 2,8 måneder i hhv pemetrexed- og placeboarmen. I pemetrexed-armen fikk 9 % grad 3-4-bivirkninger, mens 4 % i placebogruppen fikk dette.

Fidias (286) konkluderer deretter i en oversiktsartikkel med at vedlikeholdsbehandling foreløpig ikke kan anbefales som rutinebehandling. Dette støttes av nye oppdaterte retningslinjer fra ESMO (287) og en nylig oppdatering av ASCO guidelines.

Imidlertid viste totaloverlevelsesdata fra Paramount-studien, presentert på ASCO 2012, at vedlikeholdsarmen oppnådde en 2,9 måneders forlenget totaloverlevelse sammenlignet med placebo (16,9 vs 14,0 måneder fra start av induksjonsbehandling). Det var her ingen forskjell mellom pasienter med respons eller stabil sykdom etter induksjonsbehandling. Kun pasienter i ECOG 0-1 var inkludert.

Vi har dermed to randomiserte fase III-studier som peker i retning av 3-5 måneders forlenget overlevelse ved vedlikeholdsbehandling med pemetrexed.

Anbefaling

Vedlikeholdsbehandling med pemetrexed etter gjennomført induksjonsbehandling kan vurderes hos behandlingsmotiverte pasienter med ikke-plateepitelhistologi i ECOG 0-1, med respons eller stabil sykdom etter innledende kjemoterapi.

Behandlingen kontinueres til klinisk og/eller radiologisk progresjon eller til ikke-tolerable bivirkninger.

9.6 Angiogenesehemmere

Bevacizumab (Avastin®) er testet i flere studier ved avansert NSCLC. Etter innledende fase II studier der økt toksisitet med fatal blødning ble sett hos pasienter med sentralt lokaliserte svulster med plateepitel histologi (288), er oppfølgende fase III studier begrenset til ikke-plateepitel histologi. Den første studien fra ECOG testet karboplatin-paclitaxel +/- bevacizumab (15 mg/kg), 6 induksjonskurer der bevacizumab ble gitt inntil progresjon (PD) (n=878). Det ble funnet signifikant økt median OS i bevacizumab armen (12.3 vs 10.3 mnd) (289). En europeisk oppfølger med cisplatin-gemcitabine (CG) som standard arm versus CG + bevacizumab lav dose (7.5 mg/kg) versus CG + bevacizumab høy dose (15 mg/kg), 6 induksjonskurer der bevacizumab ble gitt inntil progresjon (AVAIL-studien, n=1043) (290). Det ble funnet økt PFS i bevacizumab armene (6.7 vs 6.1 mnd i lavdose-armen, p=0.003), (6.5 vs 6.1 mnd i høydose-armen, p=0.03), men median OS var ikke forskjellig, 13.1 vs 13.4 vs 13.6 mnd (291). Interessant i studien er den overraskende lange overlevelse i standard-armen. Det spekuleres i om den utstrakte bruken av andre linjes behandling i studien (60-65 %) var årsaken til manglende forskjell i median OS.

Anbefaling

Bevacizumab anbefales ikke ved NSCLC.

9.7 EGFR monoklonalt antistoff

Cetuximab (Erbix®), en HER2 reseptorantagonist, er testet i en fase III-studie med kjemoterapi (cisplatin/vinorelbine) + ukentlig cetuximab versus kjemoterapi alene. 1135 pasienter med EGFR reseptorpositive svulster (IHC) ble inkludert, (n=567 i + cetuximab-armen, n=568 i kjemoterapi-armen). Cetuximab ble fortsatt etter avsluttet induksjonsbehandling (6 kurer) fram til PD. Overlevelsesgevinsten for cetuximab var 0.2 måneder (fra 10.1-11.3 median OS) (292). Gevinsten er statistisk signifikant, men neppe klinisk signifikant. Så langt er cetuximab er ikke registrert ved NSCLC.

Anbefaling

Cetuximab anbefales ikke ved NSCLC.

9.8 Bisfosfonater

Metastaser til skjelett fra lungekreft er hyppig forekommende og er forbundet med høy morbiditet (293). Behandling med bisfosfonater ved avansert sykdom gir en viss reduksjon av skjelett hendelser og smertelindring, men ingen gevinst på overlevelsen (294) (B). En større dobbeltblind placebo kontrollert studie (n=773) der 50 % av populasjonen representerte NSCLC, viser signifikant effekt på skjelett hendelser i favør av zolenodronate, men ingen effekt på overlevelse (295). Separate analyser på NSCLC gruppen (n=382) hos pasienter med forhøyet osteoclast markør NTX (N-telopeptid type I collagen) viser effekt også på overlevelsen i behandlet gruppe (n=102) versus placebogruppen (n=42), (p=0.025) (296) (B). En nylig oversiktsartikkel konkluderer at bruk av zolenodronate kan være riktig å vurdere hos noen, men generell anbefalinger om bruk gis ikke (297). Tilstedeværelse av skjelettmetastaser ved NSCLC er

imidlertid et dårlig prognostikum som tilsier en begrenset prognose. Effekten anses for liten til at behandling med bisfosfonater er indisert ved avansert sykdom. Det er ikke gjort studier med profylaktisk behandling hos pasienter som ikke har skjelettmetastaser.

Anbefaling

Bisfosfonater anbefales ikke i rutinebehandlingen av avansert NSCLC.

9.9 Residivbehandling

Gevinsten av residivbehandling ved avansert NSCLC er omdiskutert. Slik behandling ble ikke ansett som etablert før studien med docetaxel versus BSC ble publisert i 2000 (298). De studier som er gjennomført har begrensninger mhp generaliserbarhet. Gjennomgående er kun pasienter i god funksjonsstatus (ECOG 0-1) inkludert. Samlet sett anses dokumentasjonen god nok til at pasienter i rimelig allmenntilstand bør tilbys kjemoterapi behandling (299;300) (A). TKI (erlotinib) er godkjent som residivbehandling uavhengig av EGFR status (301), men har dokumentert dårligere effekt enn kjemoterapi hos mutasjons-negative. Gefitinib og afatinib er godkjent kun hos Mut+ pasienter. Pasienter som progredierer under førstelinjes kjemoterapi har svært lav sannsynlighet for effekt av andre linjes kjemoterapi (302).

Ved progresjon på førstelinjes EGFR-TKI-behandling, anbefales kjemoterapi som i førstelinje (karboplatin og vinorelbin) (267-270).

ALK-positive pasienter bør tilbys ALK-rette behandling (se avsnitt 9.9.3).

Anbefaling ved residiv NSCLC

Bør tilbys pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) (A).

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG \geq 2), eller som progredierer under førstelinjes kjemoterapi bør ikke rutinemessig tilbys kjemoterapi (B).

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG \geq 2) bør vurderes for palliativ strålebehandling ved symptomer, evt symptomatisk, ikke tumorrettet medikamentell behandling.

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG \geq 2) bør ha påvist Mut+ før TKI behandling gis (B).

Ved progresjon på EGFR-TKI-behandling anbefales standard førstelinjes kjemoterapi (karboplatin og vinorelbin) (A).

9.9.1 Kjemoterapi

Docetaxel og pemetrexed er godkjent som annen linjes kjemoterapi ved progresjon eller residiv ved NSCLC. Gjennombruddsstudien som bekreftet effekt av andre linje behandling sammenlignet docetaxel med symptomlindring (BSC) (298). Denne viste en gevinst i median OS fra 4.6 til 7.0 mnd og en 1-års overlevelse på 37 mot 11 %. Studien er definert som en fase III, men kun n=104 pasienter var inkludert. Studien ble startet med en dosering av docetaxel på 100

mg/m², senere redusert til 75 mg/m² gitt hver 3. uke. Behandling med docetaxel var beheftet med høy toksisitet, i alt 5 behandlingsrelaterte dødsfall ble registrert, i hovedsak ved den høye doseringen. Likevel har denne studien fått betydelig gjennomslagskraft. En senere større fase III studie (n=571) har sammenlignet docetaxel (75 mg/m²) mot pemetrexed (500 mg/m²) hver 3. uke (303). Studien viser lik overlevelse (8.3 versus 7.9 mnd, 1-års overlevelse 29.7 % i begge armer), men betydelig mindre toksisitet i pemetrexed-armen. Retrospektive analyser av data fra denne studien viser at pasienter med ikke-plateepitelcarcinom hadde best effekt av pemetrexed, mens plateepitelgruppen hadde best effekt av docetaxel (279).

Inndeling i sensitive og resistente pasienter basert på respons i første linje og tid fra siste kur til påvist progresjon (som er etablert ved SCLC) i relasjon til residivbehandling, er ikke studert ved NSCLC. Prinsippet om reinduksjon av primærbehandling er derfor ikke avklart (299). En liten retrospektiv studie angir at dette kan være et riktig prinsipp også ved NSCLC (304) (C).

I første linje er dubletter bedre enn mono kjemoterapi (249). En meta-analyse på monoterapi versus kombinasjonskjemoterapi i andre-linje viser en effekt i PFS i favør av kombinasjonsbehandling, på bekostning av økt toksisitet, men ingen bedring i overlevelse (305) (A). Det finnes ingen data på varigheten av behandlingen ved residiv. Nytt monitorering av effekt og toksisitet må gjøres før man gir behandling ut over 2 kurer (D).

Anbefaling kjemoterapi andre linje NSCLC

Pemetrexed monoterapi (500 mg/m²) kan gis hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand med ikke-plateepitelhistologi (A).

Docetaxel 75 mg/m² iv kan gis hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand (A).

Reinduksjon av tidligere gitt behandling bør overveies hos pasienter som hadde respons i første linje og der residiv/progresjon er påvist > 3 mnd etter siste kur i første linje (C).

9.9.2 Tyrosinkinasehemmere (TKI)

En større studie (BR.21 trial, n=731) som testet erlotinib versus placebo (BSC) i residivsituasjonen viste en bedring av median OS på 2 mnd (4.7 til 6.7 mnd) (301). Studiepopulasjonen var uselektert mhp EGFR status. Denne studien etablerte indikasjonen for erlotinib ved residiv ved NSCLC. En oppfølgende større studie (n=1674) som testet gefitinib mot placebo mislyktes i å vise tilsvarende effekt (306), hvilket medførte at gefitinib ikke ble godkjent ved denne indikasjonen. Det foreligger ingen studier som sammenligner erlotinib, gefitinib og afatinib, men det er foreløpig ingen grunn til å tro at det er noen biologisk forskjell mellom disse tre.

En nylig publisert randomisert studie som sammenlignet standard dose docetaxel mot gefitinib monoterapi (n=1466) viser lik overlevelse, men mindre bivirkninger i gefitinib armen (307). Populasjonen var ikke selektert mhp EGFR status. Senere studier (267;268;271;272) viser at effekten av gefitinib har sammenheng med Mut+ status.

På basis av disse studier er erlotinib godkjent i en uselektet populasjon, mens gefitinib og afatinib forutsetter Mut+ pasienter. Kostnad-nytte analyser av BR.21-studien setter spørsmålsteget ved generell bruk av erlotinib i en uselektet populasjon, og peker på et behov for bedre karakterisering av prediktive faktorer for den enkelte pasient (308).

På ASCO 2012 ble Tailor-studien presentert. Dette er en industriuavhengig italiensk studie, som sammenligner andrelinjes docetaxel eller erlotinib til progresjon, i en sikker mutasjons-negativ adenocarcinom-populasjon. Progresjonsfri overlevelse var signifikant i favør av docetaxel (PFS 3.4 måneder vs 2.4 (HR 0.70; p = 0.016), og 6-måneders progresjonsfri overlevelse var 28,9% vs 16,9%. Responsratene var 13,9% for docetaxel og 2,2% for erlotinib. Med Forest-plot ble det vist at docetaxel hadde bedre effekt i alle analyserte subgrupper. Totaloverlevelsedata vil bli presentert senere.

Titan-studien (302), viste ingen signifikant forskjell mellom 2.linjes kjemoterapi (docetaxel eller pemetrexed) eller erlotinib hos pasienter som hadde progrediert under førstelinjes kjemoterapi. Imidlertid var PFS for begge grupper hhv 8 uker og 6 uker, slik at studien nok bare viser at verken kjemoterapi eller erlotinib er effektivt hos pasienter uten effekt av første linjes kjemoterapi.

Det synes derfor klart at kjemoterapi bør være førstevalg i andre linje hos pasienter som ikke har aktiverende mutasjoner i *EGFR*.

Anbefaling TKI andre linje NSCLC

Kjemoterapi er førstevalg hos mutasjonsnegative i andre linje.

EGFR-muterte pasienter som ikke har fått TKI i første linje, bør tilbys dette i andre linje.

Gefitinib po 250 mg x1, erlotinib po 150 mg x1 eller afatinib po 40 mg x1.

Erlotinib kan vurderes hos pasienter man mener ikke vil tåle kjemoterapi, uavhengig av mutasjonsstatus, spesielt hos pasienter med ukjent mutasjonsstatus.

Majoriteten av respondere får effekt innen fire uker. Den første evaluering bør derfor skje etter ca fire uker slik at ikke-respondere kan ekskluderes tidlig (B).

Bivirkningene av TKI er en annen enn ved kjemoterapi. Kutane bivirkninger i ansikt og overkropp dominerer, noen utvikler også diare. Disse kan behandles med steroidsalve/krem, evt systemisk tetracyclin po (306). Hos noen er bivirkningene alvorlige som tilsier enten seponering eller dosereduksjon. Det er en viss sammenheng mellom utvikling av kutant utslett og bedre effekt (306).

9.9.3 ALK-EML4

Translokasjoner i anaplastisk lymfom kinase (ALK) -genet på kromosom 2 resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK) som virker som en onkogen driver og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering (309). Translokasjonen er påvist i 2-5 % av NSCLC pasienter, og synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert

sykdom, men kan forekomme i alle aldre og også hos røykere (125;310;311). Flere fusjonspartnere for ALK er beskrevet, men EML4 er den mest vanlige (312). ALK-proteinet er normalt ikke forekommende i lungevev, og er i praksis ikke sett i plateepitelkarsinomer.

Flere medikamenter som spesifikt hemmer ALK-kinasen er nå tilgjengelige eller under utvikling (313). Crizotinib (Xalkori®) er det første medikamentet i klassen som har fått markedsføringstillatelse. Flere studier har vist effekt ved ALK-positiv lungekreft (314;315), og en stor fase III-studie (n=347) bekreftet at crizotinib er overlegent kjemoterapi (pemetrexed eller docetaxel) i andrelinje (316). Median progresjonsfri overlevelse var 7,7 mndr med crizotinib, og 3,0 mndr med kjemoterapi (HR 0.49; P<0.001). Responstratene var 65% med crizotinib og 20% med kjemoterapi (P<0.001). Det var ingen forskjell i totaloverlevelse, men dette pga høy grad av overkrysning mellom gruppene. Vanlige bivirkninger med crizotinib inkluderer synsforstyrrelser (lysglimt), mage-tarmproblematikk og stigning i leverenzymer.

Det pågår i Norge også kliniske studier på andre ALK-hemmere (se www.icgi.no/studieapp). Data tyder på at andregenerasjons ALK-hemmeren ceritinib har god effekt ved terapivikt på crizotinib (317). Dette medikamentet er kun tilgjengelig via studier eller et såkalt «compassionate use program».

De fleste behandlingssudier er basert på FISH-påvist ALK-translokasjon, men flere studier har påvist god korrelasjon med positiv reaksjon for ALK-antistoff ved immunhistokjemisk undersøkelse og påvist translokasjon ved FISH (310;318-320). Crizotinib har godkjøring uavhengig om ALK-positivitet er bestemt ved FISH eller immunhistokjemi.

Det anbefales at alle pasienter som i dag testes for EGFR-mutasjoner (alle NSCLC av ikke-plateepitelkarsinomtype) også testes med immunhistokjemi som primærskanning for ALK-rearrangering. Ved positiv ALK-IHC-test anbefales at ALK-positivitet bekreftes ved FISH-analyse, som gjøres ved universitetssykehus. Ved negativ IHC kan FISH likevel testes utført, dersom pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet. Testen kan utføres på histologiske prøver, cytologisk materiale, og celleblokk (125).

ROS1

ROS1 er et onkogen lokalisert på kromosom 6, og dysregulering av dette (mutasjon, genfusjon, amplifikasjon) fungerer som en onkogen driver (321). 1-2 % av NSCLC-svulster uttrykker ROS1 (322), og ROS1-positive synes ikke å ha andre driver-mutasjoner. Som for EGFR og ALK forekommer ROS1 nærmest utelukkende i adenokarsinomer. Crizotinib hemmer aktivert ROS1. I en nylig publisert studie på 50 pasienter med påvist ROS1-rearrangement som ble behandlet med crizotinib 250 mg x2 var responsvarighet 17,6 mndr, responsraten var 72% og 50% var fortsatt i behandling når dataene ble gjort opp (323). Dermed kan det være aktuelt å teste også for denne aberrasjonen, spesielt hos yngre ikke-røykende pasienter med adenokarsinom uten EGFR- eller ALK-positivitet.

Anbefaling ved verifisert ALK-translokasjon:

- **TKI-behandling med crizotinib (250 mg x2 p.o) bør gis i andre linje inntil progresjon. Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.**

9.9.4 Tredje- og fjerde linje

Dokumentasjonen ved tredje og fjerde linje behandling er dårlig, ingen fase III studier er utført selektivt på tredje-fjerde linjes pasienter (324). En del pasienter inkludert i studier nevnt under andre linje har vært tredje linjes pasienter, slik at godt selekterte pasienter vil kunne ha meningsfull effekt også i tredje linje. Rent generelt er det vist at overlevelse og respons reduseres etter hvert nytt regime som prøves (324).

Anbefaling ved tredje evt fjerde linjes behandling NSCLC:

Kun til pasienter i god tilstand (ECOG 0-1) (C).

Aktuelle pasienter bør ha oppnådd objektiv respons i tidligere linjer (C).

9.10 Bronkoskopi og intervensjon

Tumorrettet behandling via bronkoskopi er en terapiform som har utviklet seg til en viktig del av palliasjon ved lungekreft. Slike endoskopiske metoder gir raskere lindring av dyspné og hemoptyser enn konvensjonell stråling og cytostatika. Dessuten ble økt overlevelse og bruk av slike metoder antydnet i sub-grupper av pasienter tiltrengende øyeblikkelig hjelp (325) (C).

Svulster i de sentrale luftveier kan nås med bronkoskopet, og intra-luminale masser kan raskt og effektivt reduseres med neodimium-doped yttrium aluminium garnet (Nd-YAG) laser, elektrokoagulasjon, argon plasma koagulasjon (APC), eller kryoterapi (326). 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. Prospektive, randomiserte studier tyder på at tilleggsbehandling med brakyterapi bedrer effekten av ekstern stråling (327) og av behandling med Nd-YAG laser (328) (A).

Alle intervensjonsbronkoskopiske metoder kan kombineres og de kan komplettere andre palliative tiltak som ekstern radioterapi og cytostatika.

9.10.1 Indikasjoner

Intervensjonsbronkoskopi er i de fleste tilfeller en palliativ behandling, og pasientene bør derfor 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 (stråle- og kjemoterapi).

9.10.1.1 *Intraluminalt voksende tumor*

Eksofytisk voksende svulster ble tidligere fjernet rent mekanisk med tuppen av stivt bronkoskop eller med tang, med fare for betydelig blødning fra rikt vaskularisert tumorvev. Nd-YAG laser har skjærende og koagulerende egenskaper velegnet for fjerning av svulstvev i trakea, hovedbronki, samt bronkial-ostier på lobus-nivå, og representerer "gull-standard" metoden ved denne indikasjonsstillingen. APC, 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 (329).

9.10.1.2 *Tumorvekst i luftrørsveggen*

Brakyterapi (330) kan brukes ved Tumorvekst i luftrørsveggen. Behandlingen gjennomføres ved bronkoskopisk nedføring av et tunnelt kateter forbi det aktuelle tumorområdet. En radioaktiv kilde (Iridium 192) føres deretter ned i kateteret og bestråles trinnvis forbi svulsten over et på forhånd oppmålt område. Hemostatisk og palliativ dose er typisk 10-15 Gy gitt over 2 eller 3 sesjoner, mens stråling med kurativ intensjon gis som 15-25 Gy over minst 3 sesjoner.

9.10.1.3 *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 (331).

Metallgitter- eller nitinol-stenter har den fordel at de sitter godt, såfremt dimensjonen er stor nok. Stentene er fleksible og passer seg en slynget 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 (coated) metallgitterstenter eller hybridstenter, kan fjernes selv etter mange måneder.

Silikonstenter er billige, men er mer utsatt for dislokasjon, og pasientene må inhalere saltvann og evt. beta-2-agonister eller mucolytika 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 (329).

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.

9.10.1.4 *Hemoptyse*

Rundt 30 % av pasienter med lungekreft får hemoptyser i sykdomsforløpet (332). 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. APC virker kun i tumoroverflaten, men kan brukes når blødningskilden er vanskelig å identifisere. Effekten er god og metoden sikker i forhold til å unngå perforasjon av bronkialveggen.

Brakyterapi er en annen hurtigvirkende og effektiv metode (333) som kan gjøres på våken, lett sedert pasient uten intubasjon eller rigid bronkoskop. En til to behandlinger (5 Gy pr. behandling) er vanligvis tilstrekkelig. Ved betydelig perifer blødning kan man plassere en bronkus-blokkerende ballong (331) gjennom bronkoskopets arbeidskanal, som kan ligge nede mens blødningen håndteres på annen måte (bronkialarterieembolisering, kirurgi, strålebehandling).

9.10.2 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 (331). Effekten av endoskopisk intervensjon kan da være god idet pasienter kan gå fra å være sengeliggende og surstofftrenende 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 inoperabel lungekreft, som ofte har kort forventet levetid. Symptomlindrende behandling bør derfor tilbys tidlig, slik at ikke pustebesvær og residiverende lungeinfeksjoner reduserer livskvaliteten unødige. Det er viktig å følge opp endoskopisk intervensjon med ekstratorakal stråleterapi for en sentralt sittende lungetumor, for å forlenge behandlingseffekten.

Endobronkial behandling gis før ekstratorakal stråling pga. grunn fare for endobronkialt ødem og inflammasjon (327).

9.10.3 Organisering av tilbudet i Norge

Et Senter for intervensjonsbronkologi bør kunne tilby behandling for indikasjonene listet i punkt 1, 3 og 4. For øyeblikket er det kun Rikshospitalet, Haukeland universitetssykehus og St. Olavs Hospital som tilbyr slik behandling. Disse to avdelingene har noe forskjellig profil på tilbudet. Rikshospitalet legger ned silikon- og metallstenter ved luftveiscancer og benigne tilstander, mens Haukeland legger metallstenter hos pasienter med malign sykdom. Brakyterapi gjøres bare på Haukeland. Begge avdelinger tilbyr Nd-YAG-laserbehandling. Et Senter for intervensjonsbronkologi bør ha et nedslagsområde på minst 1 million mennesker for å oppnå høyt nok volum av prosedyrer.

9.10.4 Henvisning

9.10.4.1 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 (332). Pasienter med endoskopisk synlige cancerforandringer i overlappene bør også følges nøye. Svulster 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.

9.10.4.2 Hvilke pasienter skal henvises?

Pasienter med ikke småcellet lungekreft, og endobronkiale metastaser fra for eksempel nyre-, hypofarynx- eller colon-carcinomer eller fra malignt melanom kan være kandidater for intervensjonsbronkoskopi (332).

Intervensjonsbehandling er imidlertid sjelden indisert ved småcellet lungecarcinom, på grunn av den raske og gode responsen på cytostatika primært, og på grunn av svært kort forventet levetid ved residiv. Dersom cancer-veksten er langsam, vil endoskopisk intervensjon også være aktuelt hos denne pasientgruppen.

Endobronkiale carcinoider er i en særstilling, fordi behandlingen av disse kan ha et kurativt siktemål. Dette forutsetter at det ikke er tumorvekst utenfor bronkus (333). Langtidsprognoen er god.

Adenoid cystisk carcinom er således 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.

Anbefalinger

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

CT thorax 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 intaktpulmonalskulasjon.

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

10 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

Tverrsnittslesjon av ryggmargen

Hyperkalsemi

Alle disse kliniske situasjoner krever rask medisinsk behandling, og det vil ikke alltid være mulig å stille en sikker diagnose før behandlingsstart (334).

Intervensjoner i slike 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.

10.1 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 thorax 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 diagnosetidspunktet hos 10 % av SCLC pasientene, mot 1,7 % hos NSCLC-pasientene. Av alle med VCSS har 70-75 % lungekreft (335-337).

10.1.1 *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 Horners syndrom med ensidig miøse, ptose, enophthalmus og nedsatt svette sekresjon 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 ledsagesymptom.

10.1.2 *Diagnostikk*

Det er viktig med rask klinisk undersøkelse og uredning med rtg thorax og CT thorax. Hvis mulig bør histologi/cytologi sikres (bronkoskopi, lymfeknutebiopsi eller lignende) før behandlingsstart.

10.1.3 *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 dexamethason (4 mg x 4) eller methylprednisolon (Metrol 16mg 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 (53;336;338). Stenting gjøres forut for strålebehandling ved betydelig klinikk for å oppnå en rask 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 thorax kan hypofraksjonert behandling 8,5 Gy x 2 følges (238).

Anbefaling

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

Høydose deksametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (16mg x 4) (D).

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

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

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

10.2 **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.

10.2.1 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.

10.2.2 Diagnostikk

Klinisk undersøkelse og utredning med rtg og CT thorax. 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.

10.2.3 Behandling

Det startes med høydose dexamethason (4 mg x 4) 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 primært på Haukeland Universitetssykehus, Oslo Universitets sykehus, Rikshospitalet og St. Olav Hospital. Deretter gis strålebehandling med oppstart etter få dager. Fraksjonering etter generell sykdomstilstand og målvolumentørrelse, 3 Gy x 10 eller 8,5 Gy x 2 (53;238;338). 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 (339).

Anbefaling

Deksamethason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (16 mg x 4) (D).

Ved kjent NSCLC eller uavklart histologi bør det vurderes for intervensjonsbronkoskopi med laserbehandling og/eller stenting. Deretter strålebehandling med fraksjonering 3 Gy x 10 eller 8,5 Gy x 2 (D).

Pasienter som har kjent SCLC behandles primært med kjemoterapi (D). Det kan gis strålebehandling om kjemoterapi ikke er egnet.

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

10.3 Truende tverrsnittlesjon

Dette skyldes malign sykdom i virvelkorpora som så fører til kompresjon av medulla og/eller nerverøtter. 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. Tilstanden er dramatisk for de pasienter som rammes, siden livskvalitet og prognose endres dramatisk (340).

10.3.1 Symptomer

Redusert kraft og/eller sensibilitet i ekstremiteter, smerter i ryggraden, inkontinens, urinretensjon, svekket koordinasjon.

10.3.2 Diagnostikk

Solid anamnese inkl. varighet av symptomer. 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.

10.3.3 Behandling

Det startes med høydose dexamethason (4 mg x 4) eller methylprednisolon (Medrol 16 mg x 4) (341). Henvisning som øyeblikkelig hjelp til sykehus med multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) for vurdering av de ulike behandlingsalternativ. Dersom steroidbehandling gir bedring av symptomene (mindre parese), eller hvis pasienten ikke oppfattes som operabel, velges strålebehandling som primærbehandling denne etterstrebes startet innen 24 t (340;342;343). Standard strålefraksjonering er 3 Gy x 10, tilstrebes startet med minimum to påfølgende dager, noe som iblant vil medføre behandling i helg (238). Ved progresjon av nevrologiske symptomer under pågående strålebehandling, bør nevrokirurg/ortoped konsulteres på nytt med hensyn på dekompressjon.

Anbefaling

Deksametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (16 mg x 4) (B).

Henvisning øhj. til multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) for vurdering (D).

Ved steroideffekt eller om pasienten er medisinsk inoperabel, velges strålebehandling som primærbehandling (fraksjonering 3 Gy x 10, start innen 24t) (D).

Ved forverring under pågående strålebehandling, bør nevrokirurg/ortoped konsulteres på nytt med hensyn til kirurgisk dekompressjon (D).

10.4 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.

10.4.1 Typiske symptomer

Konfusjon, somnolens, kvalme og brekninger, muskelsmerter, poliuri, tørste, obstipasjon, dehydrering, medtathet.

10.4.2 Diagnostikk

S-kalsium, albuminkorrigert kalsium,(ev ionisert kalsium), ALP, Na, K, kreatinin.

10.4.3 Differensialdiagnose

Dersom pasientens CNS symptomer ikke bedrer seg under behandlingen, bør MR caput gjøres for å utelukke hjernemetastaser.

10.4.4 Behandling

Rehydrering med 2000 ml NaCl/24t. Etter rehydrering administreres et av bisfosfonatene zoledronsyre (Zometa®) 4 mg, eventuelt pamidronat (Aredia®) 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 bifosfanat gis etter 7-10 dager etter forrige dose (344;345).

Anbefaling

Rehydrering med 2000 ml NaCl/døgn (D).

Bisfosfonat i form av zoledronsyre (Zometa®) 4 mg, eventuelt pamidronat (Aredia®) 90 mg (A).

Ved manglende respons kan en ny dose bisfosfanat gis etter 7-10 dager (D).

11 Kurativ behandling av småcellet lungekreft (SCLC) - begrenset sykdom (T1-4,N0-3,M0)

Andel småcellet lungekreft (SCLC) har gått tilbake og utgjør i dag ca. 15 % (menn) -19 %) (kvinner) av all lungekreft (5). SCLC presenterer seg langt oftere med spredning på diagnosetidspunktet enn annen lungekreft. På diagnosetidspunktet har omlag 35 % begrenset og 65 % utbredt sykdom. Tilstanden oppfattes derfor som systemisk sykdom uavhengig av stadium ved diagnose. Men TNM klassifikasjon bør likevel brukes rutinemessig (26).

11.1 Definisjon begrenset sykdom (SCLC-LD)

Med SCLC-LD menes at tumorutbredningen er begrenset til en hemithorax (torakalt strålefelt) som inkluderer regionale lymfeknutemetastaser til ipsilaterale hilære, mediastinale, ipsilaterale supraklavikulære og/eller kontralaterale hilære glandler.

SCLC-LD er potensielt kurertbar ettersom 5-års overlevelse er 20-25% i store randomiserte studier og meta-analyser. Den kurative behandlingen er multimodal og innebærer både cisplatinbasert kjemoterapi med konkomitant stråleterapi, og påfølgende profylaktisk hjernebestråling hos de med god behandlingseffekt (komplett eller partell remisjon) (346). Videre skal pasienter med perifer T1-2N0 svulster vurderes for lungekirurgi. Pasientene bør informeres om at røyking øker komplikasjonsrisiko etter lungekreftkirurgi og kan svekke effekten av eventuelle strålebehandling.

11.2 Kirurgi

Pasienter i stadium I-med perifer (cT1-2N0) svulst tilbyr kirurgisk reseksjon med kurativt siktemål (B) (53;63;83;347). Pasienter med sykdom utover T1-2N0 har ingen nytte av kirurgi (347). Man antar at inntil 5 % av pasientene med SCLC-LD kan være kandidat for kirurgisk reseksjon. Norske kreftregisterdata har indikert at for få SCLC-pasienter har fått tilbud om kirurgi (13).

Før reseksjonsinngrep skal pasientene gjennomgå følgende undersøkelser for å utelukke metastaser (63;83) (A):

- Mediastinoskopi, evt. EBUS/EUS (også ved ikke-forstørrede, PET-negative lymfeknuter)
- Ekstratorakal radiologi (MR caput, CT abdomen) og PET-CT
- Skjelettscintigrafi

Komplett kirurgisk reseksjon bør etterfølges av (63;83;346;348;349):

- Postoperativ kjemoterapi, 4 kurer platinum/etoposid (C)
- Profylaktisk hjernebestråling, 2 Gy x 15 (A).

Multimodal behandling har gitt opptil 49-57 % 5-års overlevelse (348;349).

Om det peroperativt påvises patologiske mediastinale lymfeknuder skal det postoperativt gis platinumbasert kjemoterapi samtidig med mediastinal stråleterapi (63) (C).

Anbefalinger

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

Preoperativ utredning skal gjøres i form av CT thorax, mediastinoskopi (evt. EBUS/EUS), ekstratorakal radiologi (MR caput, CT abdomen), PET-CT, og skjelettscintigrafi (A).

Postoperativt bør pasientene ha fire kurer kjemoterapi (C) og deretter profylaktisk hjernebestråling (A).

Hvis det peroperativt er påvist mediastinal patologi, skal det også gis torakal strålebehandling. (C)

11.3 Onkologisk behandling

11.3.1 Medikamentell behandling

Pasienter med begrenset sykdom behandles med 4 kurer etoposid/platinum, fortrinnsvis etoposid/cisplatin (67,65,49) (A). Vedlikeholdsbehandling er ikke anbefalt (350) (A).

To meta-analyser fra 2000 viste at platinumbasert behandling ga en overlevelsesgevinst sammenlignet med andre kombinasjoner (351;352). Denne behandlingen var også tolerert bedre i kombinasjon med strålebehandling. En norsk randomisert multisenterstudie viste at kombinasjonen cisplatin og etoposid gir signifikant bedre, og oftere varig overlevelse, enn ikke-platinumkombinasjon (353). En Cochrane oversikt (354) publisert i 2008 viste ingen forskjell i overlevelse etter platinum- versus ikke-platinumbasert kjemoterapi, men tumor respons-rater og risk-ratio var i favør av platinumbasert regime. Det meste av evidens støtter anbefalingen av cisplatin/etoposid som standardbehandling (A).

Ved kurativ behandling av andre kreftformer synes cisplatin å ha noe bedre effekt enn karboplatin. Cisplatin bør velges ved kurativ behandling av SCLC-LD, men kan erstattes av karboplatin ved intoleranse for cisplatin eller redusert nyrefunksjon.

11.3.1.1 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		

Siden behandlingsmålet er kurativt etterstrebes optimal behandlingsintensitet. G-CSF anbefales ikke, pga ingen evidens for forbedret overlevelse, men betydelig økt toksisitetsrisiko ved bruk av vekstfaktor kombinert med kjemoradioterapi ved SCLC (355). Om det tilkommer lave leukocyt- og trombocytverdier reduseres dosene av hver cellegift i henhold til følgende dosereduksjonsskjema:

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

Anbefalinger

Pasienter med SCLC-LD bør tilbys fire kurer cisplatin/etoposid (A).

Karboplatin kan erstatte cisplatin hos pasienter med redusert nyrefunksjon, redusert allmenntilstand (ECOG >2), eller ved signifikant komorbiditet. (D).

G-CSF anbefales ikke (A).

11.3.2 Strålebehandling

11.3.2.1 Torakal strålebehandling

Metaanalyser har vist at tillegg av torakal strålebehandling (TRT) ved SCLC-LD bedrer lokal kontroll og øker 3-årsoverlevelse fra 8.9% til 14.3%, samt at effekten er størst blant pasienter yngre enn 60 år (A) (359,360).

Kliniske studier og en Cochrane gjennomgang har vist at tidlig strålebehandling (samtidig med kjemoterapi) gir bedre effekt enn strålebehandling gitt etter avsluttet kjemoterapi (A) (358-360). Det anbefales konkomitant TRT og kjemoterapi, med TRT oppstart maksimalt 4 uker etter start av kjemoterapi, i praksis i forbindelse med 2. kur (B) (63).

Optimal dose og fraksjonering varierer en del. Internasjonalt gis standard fraksjonering fra totaldoser 40 Gy/15 fraksjoner (3 uker) til 60-70 Gy/30-35 fraksjoner (6-7 uker) eller hyperfraksjonert TRT med 45 Gy/15 dager (361;362). Norsk standardfraksjonering for torakal bestråling av SCLC-LD er akselerert med 42 Gy/15 fraksjoner, ekvivalent til ca. 50 Gy gitt med 2 Gy fraksjoner.

Konkomitant akselerert hyperfraksjonert TRT (362) ga økt 5-års overlevelse (26 % vs. 16 %), men betydelig mer toksisitet enn normofraksjonert TRT (A). En senere randomisert (363) og flere mindre fase II studier viste imidlertid ingen forskjell i overlevelse mellom normo- og hyperfraksjonert TRT (A). En norsk randomisert fase 2 studie som nylig er publisert, viste tendens til økt overlevelse (p=0,66) ved hyperfraksjonert (1,5 Gy x 2 x 15) sammenlignet med standard

akselerert (2,8 Gy x 15) bestråling (364). Det var kun marginalt mer bivirkninger i den hyperfraksjonerte armen. Retrospektive analyser angir at økte stråledoser er assosiert med økt lokal kontroll. Optimal dose og fraksjonering for TRT ved SCLC begrenset sykdom er imidlertid fortsatt ikke helt klarlagt (83). En avventer resultater fra pågående fase III studier med eskalerte doser.

Det er konsensus om at bestrålt volum skal omfatte resttumor ved strålestart (365). En har ikke funnet økt risiko for lokalresidiv som følge av innskrenket volum (B) (346).

Planlegging og gjennomføring av strålebehandling skal utføres i henhold til Faglige anbefalinger for kurativ strålebehandling av småcellet lungekreft (366).

Anbefalinger

Konkomitant torakal stråleterapi (TRT) skal i utgangspunktet tilbys alle pasienter med SCLC-LD (A).

Det anbefales oppstart av TRT like etter 2. kjemoterapikur (B).

Standardfraksjonering har vært 2.8 Gy x 15, totalt 42 Gy, tilsvarende totaldose 50 Gy med fraksjonsdoser på 2 Gy (D) Hyperfraksjonert stråleterapi med 1,5 Gy x 12 x 15 sidestilles standardfraksjoneringen hos egnede pasienter (D).

Strålevolumet defineres ut fra status etter initial kjemoterapi (B).

11.3.2.2 Profylaktisk hjernestråling (PCI)

Hjernemetastaser påvises hos 10 % av SCLC ved diagnose og hos ytterligere 20% i løpet av behandlingen. 50-80 % utvikler faktisk hjernemetastaser innen to år etter diagnose. De som har best behandlingseffekt lever lengst og vil ha størst risiko for å utvikle hjernemetastaser.

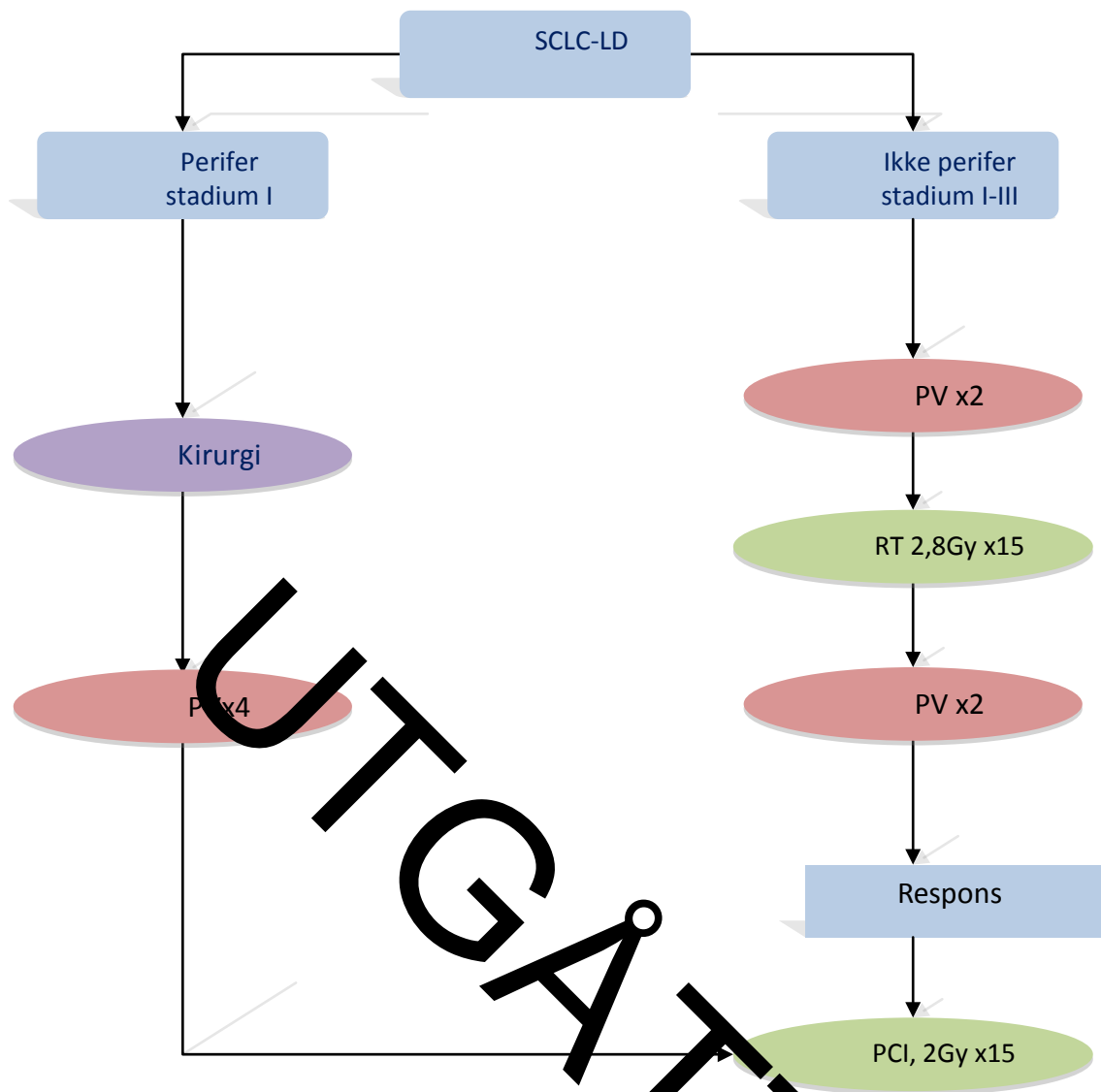
Fase III studier og en meta-analyse (367-370) har vist 5-7 % økt overlevelse ved PCI ved SCLC-LD. PCI skal gis til alle pasienter som oppnår komplett eller partiell remisjon etter stråle/kjemoterapi (A). Tidlige studier rapporterte langtidsnevrotoksisitet av PCI, men senere randomiserte kliniske studier (367;370) har vist at PCI gitt med dagsfraksjoner på 2 Gy ikke gir målbar nevrotoksisitet sammenlignet med kontrollgrupper (B). Det anbefales PCI med fraksjonering 30 Gy/15 fraksjoner (63). Høyere PCI dose medførte ikke redusert risiko for hjernemetastaser, men økt toksisitet og dødelighet (A) (371).

Anbefalinger

SCLC-LD-pasienter som oppnår komplett eller partiell remisjon skal ha PCI (A)

Anbefalt fraksjonering er 2 Gy x 15 (totalt 30 Gy) (B).

PCI startes innen 6 uker etter avsluttet kjemoterapi (D).



Figur 12. Algoritme for behandling av SCLC-LD

11.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmentilstand

Pasientens allmentilstand og fysiske status bør være veiledende for behandlingsvalg i stedet for pasientens kronologiske alder. Eldre pasienter med god allmentilstand (ECOG 0-1) og normal organfunksjon har tilsvarende effekt av behandlingen som yngre og bør få optimal multimodal behandling (372;373) (A). Ved redusert allmentilstand som er direkte relatert til sykdomsbyrde bør pasienten få adekvat kurativ behandling til tross for redusert allmentilstand (D).

Hos eldre pasienter med redusert allmentilstand (ECOG >2), uavhengig av tumorbyrde, eller redusert organfunksjon bør en vurdere å utelate kjemoterapi, tilby enkeltstoffbehandling (oral etoposid) eller kombinasjonsbehandling med reduserte doser (346).

Anbefalinger

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

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

11.5 Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer

Til tross for god respons rate ved SCLC begrenset sykdom (45-75% CR) vil de fleste progrediere eller residivere.

Pasienter i god almenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling, forutsatt respons av platinumbasert behandling i første linje, siden dette bedrer overlevelsen (346;374) (B). Om residivet kommer senere enn 3 mnd (sensitiv) kan en vurdere å reintrodusere førstelinjes cellegiftbehandling. Ved tidlig residiv (< 3 mnd, refraktær) vil andrelinje kombinasjonsbehandling være aktuell.

Det er begrenset kunnskap omkring effekt av 2. linjebehandling ved SCLC (375). ACO er aktuell som 2. linjebehandling. Karboplatin-irinotecan har ingen dokumentasjon i 2. linje, men siden det er effektivt i 1. linje kan denne kombinasjonen vurderes brukt i 2. linje.

Oral topotecan har i en fase II studie (376), målt mot best supportive care (BSC), vist effekt med hensyn til respons og overlevelse. I en fase III studie ga iv topotecan tilsvarende overlevelse, men mer grad 4 toksisitet i form av anemi og trombocytopeni enn ACO (377). Oral topotecan er funnet likeverdig med iv topotecan (378). Medikamentet er godkjent i Norge, men er relativt kostbart. Palliativ strålebehandling bør vurderes ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i thorax (348) (D).

For generelle palliative tiltak vises til [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorg](#) (18).

Anbefalinger

Pasienter i god almenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling. (B)

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

Ved tidlig residiv vil ACO, oral toptecan eller karboplatin-irinotecan være aktuelt (C).

Oral topotecan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe mer hematologisk toksisitet og er mer kostbart og anbefales derfor kun dersom ACO ikke er aktuelt. (D)

Torakal lindrende strålebehandling er effektiv ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra thorax (D).

12 Palliativ behandling av SCLC - utbredt sykdom

Ved utbredt SCLC er behandlingsmålet palliativt. I denne sammenheng er gjennomførbarhet av behandlingen og pasientens livskvalitet de viktigste endepunktene. Selv pasienter i redusert almenntilstand (ECOG >2), der denne er betinget i sykdomsbyrde, kan få en meningsfull behandlingseffekt. Prognosen ved utbredt sykdom er dårlig med median overlevelse på 10-11 mnd og 2-års overlevelseshastighet på 10 %. Langtidsoverlevende er sjeldne.

12.1 Definisjon utbredt sykdom (SCLC-ED)

SCLC-ED omfatter spredning utenfor hemithorax (torakalt strålefelt), pleuraeffusjon med maligne celler eller fjernmetastaser. Behandlingsintensjon ved SCLC-ED er i hovedsak livsforlengende og palliativ.

For generelle palliative tiltak vises til [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for paliasjon i hestomsorgen](#) (18).

12.2 Kjemoterapi

Kjemoterapi gis uten konkurrent radioterapi (63) (A). En norsk randomisert studie viste ingen forskjell i overlevelse eller livskvalitet mellom platinumbasert eller antracyclinbasert kjemoterapi ved SCLC-ED (353). Etoposid/karboplatin er sidestilt med adriamycin/cyclofosfamid/irinotecan (ACO) ved utbredt sykdom (354) (A). Det anbefales 4 kurer (63;346) (A).

Karboplatin er sidestilt med cisplatin ved SCLC-ED (63). Ved SCLC er det kun to relativt små studier som har vurdert etoposid/cisplatin mot etoposid/karboplatin (379;380). Kjemoterapi-regimene konflikt ut med hensyn til både responsrate og overlevelse (B). Karboplatin er enklere i bruk, en unngår hydreringsregime og behandlingen er enklere å håndtere poliklinisk.

I en norsk fase III studie hvor kombinasjonen karboplatin/irinotecan er testet mot karboplatin/etoposid, ga førstnevnte regime bedre 1-års overlevelse, 35% vs. 28% (381). Livskvalitetsdata viste en trend til forlenget palliasjon i irinotecan-armen. Denne studien reproducerer tidligere japanske data i favør av karboplatin/irinotecan (382). Det er senere publisert to større studier som ikke viser noen bedret overlevelse etter irinotecan kombinasjonen (383;384). På bakgrunn av dette samt høyere kostnader ved irinotecankombinasjonen er dokumentasjonen for svak til å anbefale irinotecan/karboplatin som førstevalg ved SCLC-ED. Behandlingen sidestilles med karboplatin/etoposid og ACO (A). I praksis vil ACO eller karboplatin/irinotecan være andrelinjebehandling.

Vedlikeholdsbehandling har ikke vist noen effekt ved SCLC, utbredt sykdom (53).

12.2.1 Karboplatin-etoposid

Det administreres totalt fire kurer. Etoposid dosen beregnes ut fra pasientens

kroppsoverflate. Karboplatindosen beregnes etter Calverts formel for AUC=5.

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1	Etoposid	100 mg/m ² iv
Dag 2-4	Etoposid	200 mg/m ² po dgl
Ny kur gis dag 22		

12.2.2 ACO

Det administreres totalt fire kurer. Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate, men Oncovin gis 2 mg uansett kroppsoverflate.

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Adriamycin	50 mg/m ² i.v.
	Cyclofosfamid	1000 mg/m ² i.v.
	Oncovin	2 mg i.v.
Ny kur gis dag 22		

12.2.3 Karboplatin-irinotecan

Det administreres totalt fire kurer. Irinotecan beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatindosen beregnes etter Calverts formel for AUC=5

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1	Irinotecan	175 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

Det benyttes ikke G-CSF for å opprettholde behandlingsintensitet. Ved hematologisk toksisitet reduseres dosene av hver cellegift i henhold til følgende dosereduksjons-skjema:

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

Anbefalinger

Kjemoterapi gis uten konkomitant torakal stråleterapi (A).

Førstelinje kjemoterapi ved SCLC-ED er fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmentilstand (B).

Selv om ECOG >2 bør det vurderes å starte kjemoterapi om redusert allmentilstand er klart relatert til pasientens lungekreft (D).

Vedlikeholdsbehandling har ingen plass ved SCLC-ED (A)

12.3 Strålebehandling

12.3.1 Torakal stråleterapi (TRT)

TRT har generelt sett ingen plass i rutinebehandling av utbredt SCLC (63). Det kan vurderes å gi torakal strålebehandling etter kjemoterapi hvis komplett remisjon av perifere metastaser og minimum en partiell remisjon i thorax (53) (D).

TRT er dessuten aktuell som palliativ symptomrettet behandling, for eksempel ved truede luftveier, hemoptye eller lignende (241) (A). Hypofraksjonert stråling, eks 8,5 Gy x 2, er oftest adekvat (D).

Anbefalinger

Torakal stråleterapi har ingen plass i rutinebehandling av SCLC-ED, men kan vurderes ved komplett remisjon distalt og fortsatt metast i thorax (D).

Torakal strålebehandling er aktuell som symptomrettet behandling ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra thorax (A).

12.3.2 Profylaktisk hjernebestråling (PCI)

I 2007 publiserte Slotman et al (385) data fra en randomisert SCLC-ED studie hvor pasientene ble randomisert mellom PCI eller ingen hjernebestråling. Pasientene som fikk PCI hadde signifikant færre symptomatiske hjernemetastaser, samt forlenget sykdomsfri og total overlevelse (1-års overlevelse 27% versus 13%). På bakgrunn av disse funnene anbefales PCI til SCLC-ED pasienter som oppnår minimum partiell remisjon under kjemoterapibehandling (A).

12.3.3 Manifeste hjernemetastaser

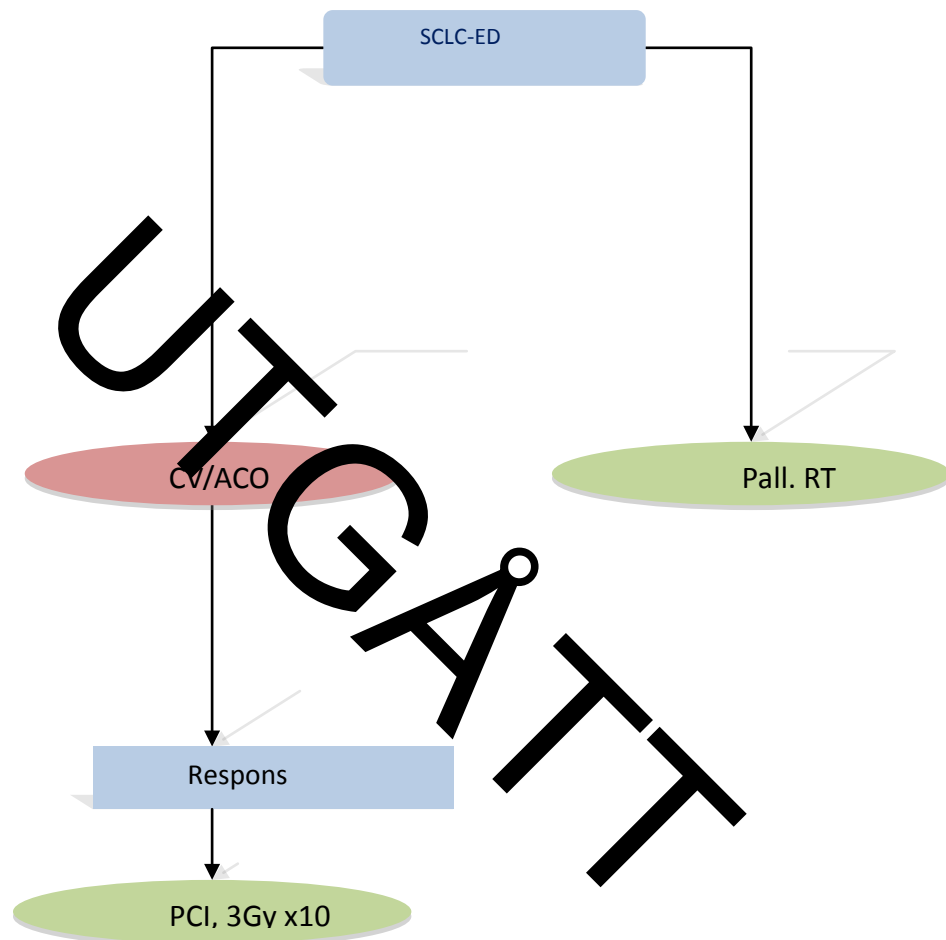
Ved hjernemetastaser påvist i primærsituasjonen antas blod-hjerne-barrieren å være skadet/lekk. Hos kjemonaive pasienter bør derfor kjemoterapi være førstevalg, strålebehandling sekundært (386) (C). Ca 50 % av pasienter med

hjernemetastaser responderer godt på kjemoterapi.

Anbefalinger

SCLC-ED-pasienter som oppnår minimum partiell remisjon skal tilbys PCI 4-6 uker etter kjemoterapi. Strålebehandlingen gis mot total hjerne, med fraksjonering 3 Gy x 10, totalt 30 Gy (A).

Ved primære hjernemetastaser bør kjemoterapi være førstevalg (C).



Figur 13. Algoritme for behandling av SCLC-ED.

12.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmentilstand

Pasientens allmentilstand og fysiske status bør være veiledende i behandlingsvurdering i stedet for pasientens kronologiske alder. Eldre pasienter med god allmentilstand (ECOG 0-1) og normal organfunksjon har tilsvarende effekt av behandlingen som yngre og bør få optimal behandling.

Hos eldre pasienter med redusert allmentilstand (ECOG >1) som ikke er forårsaket av tumorbyrde, eller redusert organfunksjon, bør en vurdere å utelate kjemoterapi, evt. tilby enkeltstoffbehandling (oral etoposid) (346). Er redusert allmentilstand relatert til sykdomsbyrde bør pasienten likevel tilbys adekvat

palliativ tumorrettet behandling (D).

Anbefalinger

Eldre pasienter i god allmenntilstand, eller der redusert allmenntilstand relateres til tumorbyrde, bør motta optimal behandling (D).

Hos eldre pasienter med reelt svekket allmenntilstand bør en vurdere å utelate kjemoterapi eller gi mer lindrig behandling (eks. peroral etoposid monoterapi) (D).

12.5 Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer

En Cochrane oversikt publisert i 2009 (387) viste at residivbehandling resulterte i 63-84 dager lengre median overlevelse enn blant de som fikk symptomatisk behandling eller best supportive care (A). Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling, forutsatt respons i første linje, siden dette bedrer overlevelsen (63;374) (A). Om residivet kommer senere enn 3 mnd (sensitivt residiv) kan en vurdere å reintrodusere samme behandling som i første linje. Ved tidlig residiv (< 3 mnd, refraktær), forutsatt effekt i første linje, vil 2. linje kombinasjonsbehandling være aktuell (ACO, karboplatin-irinotecan, etoposid monoterapi).

Oral topotecan har i en fase III studie (376), målt mot best supportive care (BSC), vist effekt med hensyn til respons og overlevelse. I en fase III studie ga iv topotecan tilsvarende overlevelse, men mer grad 4 toksisitet i form av anemi og trombocytomi enn ACO (377). Peroral topotecan er funnet likeverdig med iv topotecan (378). Medikamenter er godt kjent i Norge, men er relativt kostbart. Palliativ strålebehandling bør vurderes ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i thorax (348) (D).

Anbefalinger

Pasienter i god almenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling (B).

Ved sent residiv kan en vurdere å reintrodusere tidligere behandling (D).

Ved tidlig residiv vil ACO, oral topotecan eller karboplatin-irinotecan være aktuell (C).

Oral topotecan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe mer hematologisk toksisitet og er mer kostbart og anbefales derfor kun dersom ACO ikke er aktuelt. (D)

Torakal strålebehandling er effektiv ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra thorax (D).

13 Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellede neuroendokrine karsinomer)

Under neuroendokrine lungesvulster hører de lavgradig maligne typiske karsinoidene (TC), de intermediært maligne atypiske karsinoidene (AC), og de høygradig maligne storcellede neuroendokrine tumorene (LCNEC) samt småcellet lungekreft (SCLC). De har til felles evnen til å syntetisere neuropeptider og tilstedeværelsen av neuroendokrine 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 (387). Karsinoidene som gruppe utgjør ca 2 % av all lungekreft, og typiske karsinoider er ca 4 ganger så vanlig som de atypiske. LNEC utgjør ca 3 % av svulstene mens SCLC er den klart vanligste med ca 16 % av alle diagnostiserte tilfeller av lungekreft. SCLC omtales i eget kapittel i handlingsprogrammet.

13.1 Patologi

Neuroendokrine svulster er definert som epiteliale neoplasmer med neuroendokrin differensiering.

Svulster med neuroendokrin differensiering (WHO) (389-393)

- A) Typisk karsinoid (lavgradig, G1):** tumor med karsinoid morfologi og < 2 mitoser pr 2 mm² (10 HPF)*, aldri nekroser.
- B) Atypisk karsinoid (intermediær, G2):** tumor med karsinoid morfologi og med 2 – 10 mitoser pr 2 mm² og/eller områder med nekrose.
- C) Storcellet neuroendokrint karsinom/storcellet neuroendokrint karsinom med blandet morfologi, (høygradig, G3):** tumor med neuroendokrin morfologi (organoid nesting, palisadering, rosetter, trabekler). Høy mitosehastighet: >10 pr 2 mm², 70 per 2 mm² i median. Ofte uttalt nekrose.
- D) Småcellet karsinom (høygradig, G3):** Små celler med lite cytoplasma, finfordelt kromatin uten tydelige nukleoli. Høy mitotisk aktivitet (>10 pr 2 mm², ofte ≥ 80 pr 2 mm²).

Andre sjeldne tumores med neuroendokrint uttrykk: blastoma i lunge, primitiv neuroektodermal tumor, desmoplastisk rundcelletumor, karsinomer med rhabdoid fenotype og paragangliom.

Histologisk undersøkelse (394;395)

Patologirapporten skal inneholde følgende for resektater og biopsier: anatomisk lokalisasjon, diagnose (inkludert uvanlige histologiske varianter som onkocytisk, klarcellet, kjerteldannende evt. andre).

Histologisk gradering, (angi graderingsssystem; WHO classification for lung and thymus/ European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Å skille atypiske og typiske carcinoider på små biopsier kan være vanskelig hvis man ikke ser nekroser eller områder med hyppige nekroser..

I tillegg skal følgende angis for resektater: tumorstørrelse (dimensjonalt), invasjon i serosa/peritoneum, andre organer eller strukturer, TNM-stadium (WHO 2010, TNM).

Obligatorisk immunhistokjemi: neuroendokrine markører (synaptofysin, kromogranin A, evt. peptidhormon), og proliferasjonsmarkøren Ki67.

Det ses flere former for kombinerte storcellede neuroendokrine karsinomer.

Undergruppene bør da nevnes og det bør konkluderes med at det dreier seg om en storcellet neuroendokrin tumor.

13.2 Typiske og atypiske karsinoide svulster

Karsinoide svulster er sjeldne, men forekomsten kan se ut til å være økende (396). De fleste karsinoide svulster oppstår i GI-traktus mens ca 25 % har opprinnelse i lungene (397). Lungekarsinoider utgjør ca 2 % av primær lungekreftsykdom (398) 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 (399), 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 (399). Vel 30 % av lungekarsinoidene er lokaliserte i trakea og hovedbronkiene, og i ca 10 % av tilfellene ses metastaser til mediastinale lymfeknuter. Hemoptyse ses hos 10 – 20 % av pasientene. Ved undersøkelse til de gastrointestinale karsinoidene, ses typisk karsinoid syndrom med flushing og diare svært sjelden, forekomsten er angitt til 2 % (399).

13.2.1 Utredning

I utgangspunktet håndteres karsinoider som ved utredning av lungesvulster generelt, men i det diagnosen karsinoid bekreftes, kan andre undersøkelser være indiserte. 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. I tillegg til CT kan nukleærmedisinske undersøkelser være til hjelp i stadielinndelingen. Karsinoidene har oftest overekspresjon av somatostatinreseptorer (ca 80% av de typiske og ca 60% av de atypiske), og oktreotid-scintigrafi kan gi informasjon utover det vanlig CT-undersøkelse gir hos en del av disse, men både sensitivitet og spesifisitet er lav. Samtidig er andelen av lungecarcinoider med ekstrathorakal spredning svært lav, ca 5%, Dette gjør at bruk av oktreotidscintigrafi ikke kan anbefales som rutine i utredningen (400). PET med standard FDG tracer vurderes mindre nyttig da karsinoidene som oftest har lavt opptak. Tumormarkøren kromogranin A kan være forhøyet i blod hos noen pasienter med karsinoider, men nivåene overlapper med den friske befolkningen (401). Men Kromogranin A kan være nyttig for å følge sykdomsaktivitet hos pasienter med avansert, metastaserende carcinoid

sykdom. ProGRP er beskrevet å ha en viss prognostisk verdi (402)

13.2.2 Kirurgi

Primærbehandling for lungekarsinoider er kirurgi. Sublobar reseksjon med inntil 5 mm margin kan være akseptabelt ved typiske karsinoider pga liten tendens til submukosal spredning, men det er også argumenter for lobar reseksjon om mulig, spesielt ved atypiske karsinoider (403;404). 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 % (405-407). 5-20% av typiske, og 30-70% av atypiske karsinoider har spredning til lymfeknuter, og lymfeknutedisseksjon vil derfor ofte være aktuelt (12). For atypiske karsinoider er lymfeknutestatus, reseksjonsgrad og residiv faktorer forbundet med dårligere prognose (408).

Laserbehandling kan være nyttig for å avhjelpe bronkial obstruksjon før kirurgi og for å få oversikt perifer for tumor ved bronkoskopi. For medisinsk inoperable pasienter kan endobronkial laserbehandling være et alternativ.

Laserbehandling er også beskrevet som en behandlingsmulighet med kurativt potensiale (409).

13.2.3 Kjemoterapi

Både typiske og atypiske karsinoider er mindre kjemofølsomme enn SCLC. I motsetning til gastrointestinal karsinoider, er det sparsomme data vedrørende effekt av kjemoterapi på karsinoider med utgangspunkt i lungene, og det finnes ingen anbefalt standardbehandling. Anbefalte behandlingsmuligheter beskrevet i litteraturen er cisplatin / etoposid (410). I to små serier som til sammen inkluderte 26 pasienter som hadde fått kjemoterapi, hovedsakelig cisplatin og etoposid, ble det sett respons hos rundt 20 % (407;411). I en internasjonal retningslinjer anbefales fire kure adjuvant kjemoterapi med cisplatin / etoposid ved atypisk karsinoid st II og III (412). Etablert behandling for gastrointestinal karsinoider med streptozotocin og cytarabosin eller 5FU har sparsom effekt ved karsinoider i luftveiene (413).

I en liten studie hvor 27 pasienter med lungekarsinoid ble behandlet med interferon-alfa ble stabil sykdom oppnådd hos 4 pasienter (411). Behandling med oktreotid er beskrevet å kunne hjelpe de som utvikler symptomer på karsinoid syndrom, men påvirker ikke tumorbyrde eller sykdomsforløp (414). Andre behandlingsmuligheter beskrevet i litteraturen er temozolomide (415), sunitinib (416), MGMT (O6-metylguanin-DNA-metyltransferase) (417) og everolimus (418).

13.2.4 Strålebehandling

Karsinoider er mindre strålefølsomme enn SCLC og indikasjoner for strålebehandling er omdiskuterte. Postoperativ strålebehandling vil kunne være aktuelt ved inoperabel lokalavansert sykdom og ved makroskopisk ufri rand etter kirurgi. Stråledose på < 60 Gy er beskrevet, gitt enten sekvensielt med kjemoterapi eller konkomitant (419).

13.2.5 **Kontroller**

Ved radikalt operert typisk karsinoid og atypisk karsinoid stadium I, anbefales årlig klinisk kontroll med rtg toraks, og CT toraks ved mistanke om residiv. Da residiver kan komme lenge etter primærdiagnose, bør pasientene følges i minst 10 år.

For radikalt behandlede atypiske karsinoider i stadium II-III og ikke-radikalt opererte andre pasienter bør CT toraks utføres årlig de første 5 år, og deretter vurderes individuelt.

Anbefalinger

Karsinoider utredes og stadiesettes som lungesvulster for øvrig.

Karsinoider i stadium I-III anbefales operert med lungevevbevarende teknikk. Mediastinal lymfeknudedisseksjon anbefales, unntatt ved små typiske karsinoider (B).

Ved radikalt operert typisk karsinoid i stadium I, II og III og atypisk karsinoid stadium I anses pasienten ferdig behandlet etter radikal kirurgi (B).

Ved atypisk karsinoid stadium II og III kan pasienter i god allmenntilstand vurderes for fire kurer adjuvant kjemoterapi med cisplatin / etoposid (D).

Ved ufri reseksjonsrand kan strålebehandling som ved NSCLC vurderes (D).

Ved peroperativt påvist N2-syndrom og atypisk histologi kan strålebehandling som ved NSCLC vurderes (D).

Ved god allmenntilstand og inoperabel lokalavansert karsinoid svulst kan kjemoterapi som ved SCLC og strålebehandling som ved NSCLC vurderes (D).

Ved fjernmetastaser eller palliativ behandling av lokalavansert sykdom kan man vurdere palliativ kjemoterapi som ved SCLC (D).

13.3 **Storcellede nevroendokrine karsinomer (LCNEC)**

LCNEC utgjør rundt 3 % av de opererte lungekrefttilfellene og er forbundet med røyking (420). Diagnostikken kan være vanskelig, og sykdommen er trolig underdiagnostisert (421). Ofte vil ikke diagnosen være avklart før pasienten er operert, derav følger at det ikke foreligger mye data omkring preoperativ behandling av disse pasientene.

Den aggressive biologien og tendensen 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 (422) og hjernemetastaser forekommer angivelig sjeldent (423).

Overlevelsen er lavere enn for NSCLC (421), det er angitt at den for opererte pasienter i tidlig stadium er 15 – 57 % etter 5 år (420).

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.

13.3.1 Utredning

Stadieinndeling og utredning før behandling er som ved NSCLC.

13.3.2 Kirurgi

Stadium I-III vurderes for operasjon på samme måte som ved annen NSCLC.

13.3.3 Kjemoterapi

LCNEC er aggressive på linje med SCLC og har samme nevoendokrine differensiering. Kjemoterapi som ved SCLC er best dokumentert (424-428).

Det er publiserte studier som støtter adjuvant kjemoterapi til pasienter med LCNEC, også ved sykdom i stadium I. I en retrospektiv studie av 144 opererte pasienter der 50% hadde sykdom i stadium I, ble det sett effekt av kjemoterapi både som induksjonsbehandling (n = 21) og postoperativt (n = 24) med tendens til høyere overlevelse (429). Dette er også rapportert av andre forfattere (430). Fire kurer cisplatin/etoposid vil være aktuell behandling.

Adjuvant behandling med oktreotid er også beskrevet. I en retrospektiv studie av 18 opererte pasienter, ble 10 pasienter behandlet med langtidsvirkende oktreotid. Hos 9 pasienter ble det påvist metastaser, kun en av dem hadde fått oktreotidbehandling (431).

Ved inoperabel sykdom foreligger det enda mindre litteratur å støtte seg til. Et vanlig behandlingsvalg er platinumbasert kjemoterapi og det er beskrevet responsrater og effekt på linje med utbredt SCLC (432;433). Pemetreksed har trolig ingen plass ved LCNEC (434).

13.3.4 Strålebehandling

Effekt av strålebehandling ved lokalavansert sykdom er ikke avklart (424;431;435).

I retningslinjene fra NCCN anbefales strålebehandling som ved NSCLC mens det anmerkes som fornuftig å velge kjemoterapi som ved SCLC (40).

Strålebehandling drøftes ikke i ESMO-retningslinjene (436).

13.3.5 Kontroller

Kontrollopplegget etter behandling for LCNEC bør følge det som gjelder for NSCLC for øvrig.

Anbefalinger

Operable pasienter bør tilbys kirurgi (A)

Adjuvant kjemoterapi med 4 kurer cisplatin/etoposid bør vurderes, også for pasienter med sykdom i stadium I (C)

Strålebehandlingens rolle er ikke avklart, men kan vurderes ved lokalavansert inoperabel sykdom (C)

LCNEC og kombinerte SCLC/LCNEC behandles med kjemoterapi som ved småcellet lungekreft og strålebehandles som ved ikke-småcellet (C)

UTGÅTT

14 Kurativ behandling av malignt pleuralt mesoteliom

14.1 Årsak og insidens

Malignt mesoteliom starter hyppigst i pleura parietalis (brysthinnen), og langt sjeldnere i peritoneum (bukhinnen). Asbest-eksponering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom (MPM). 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 (437;438).

Tradisjonelt har arbeidere i industri der asbest har vært brukt blitt oftest og hardest rammet. Høy forekomst er observert hos arbeidere i bygningsindustrien (eternittplater) og smelteverksindustrien (isolasjon), sjøfolk og fiskere (maskinrom), og bilverkstedene (bremsebånd).

Sykdommen var i Norge nærmest ikke-forekommende på 50- og 60-tallet. De siste årene har insidensen vært ca 50-70 tilfeller for menn, og ca 15 tilfeller blant kvinner. Det ser ut til at insidensen nå har kulminert.

Kjønnforskjellen forklares med ulik yrkeseksponering.

14.2 Sykdomsutvikling

Typisk presentasjon er langsomt økende brystsmerte og/eller dyspné (439;440). I tidlige stadier er dyspné oftest forårsaket av pleuravæske. Mistanken styrkes ved radiologisk pleural fortykkelse/oppfyllning. Progresjon skjer i hovedsak ved lokal/regional infiltrasjonvekst, 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 (439).

Malignt mesoteliom har generelt en dårlig prognose med en median overlevelse på 6-14 måneder, der 36-55 % dør innen 6 måneder. De få som lever >3 år har som regel mesoteliom av epiteloide type (441;442). Den epiteloide typen utgjør ca 70 % av tilfellene og har best prognose. Malignt mesoteliom kan vokse inn i lungeparenkym, perikard, og gjennom diafragma inn i abdominalhulen.

Sykdommen har en spesiell tendens til å vokse ut i stikk kanaler etter biopsi eller pleuravæske tapping, og kan gi smertefulle implantasjonsmetastaser. For histopatologiske vurderinger henvises til Kap [7.9.1.10](#)

14.3 Arbeidsmedisinsk vurdering

Ved sannsynliggjort sammenheng mellom yrkesmessig asbesteksponering og sykdommen er pasienten berettiget til ytelser etter folketrygdlovens § 13 og Lov om yrkesskadeforsikring. 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.

14.4 Diagnostikk

Det er viktig å kombinere sykehistorie, yrkeseksposisjon, klinisk undersøkelse, radiologi og patologi i diagnostikken av malignt mesoteliom. Ordinært røntgen thorax kan gi mistanke om mesoteliom. Anbefalt utredning av mesoteliom for diagnostikk og stadium er 1) cytologi pleuraeffusjon, 2) CT thorax med kontrast og 3) pleural biopsiering (63;439). For stadiebestemmelse kan det være nyttig med mediastinoskopi og/eller torakoskopi (84). Grundig initial stadieinndeling er essensielt for vurdering mht. prognose og hensiktsmessig behandling.

Ved vurdering mht. kurativ behandling/kirurgi gjøres også PET-CT (63;439). PET-CT er nyttig for å vurdere om det foreligger metastaser, men har også vist seg nyttig for å skille malignt mesoteliom fra godartede tilstander (443). Sørensen et al (444) viste at en ved bruk av PET-CT kunne unngå uhensiktsmessig kirurgi hos 29 % og mediastinoskopi hos ytterligere 14 % av pasientene. PET-CT har vist en sensitivitet på 97 % og spesifisitet på 89 % ved mesoteliom (445).

Behandlingsalternativer ved mesoteliom er kirurgi, strålebehandling og/eller kjemoterapi. Ved mistanke om mesoteliom skal pasienten henvises til multidisiplinært team for videre utredning og behandlingsvurdering (63).

TNM-klassifisering	
T1	Tumor begrenset til ipsilateral parietal og/eller visceral pleura
T1a	Ingen involvering av visceral pleura
T1b	Involvering av visceral pleura
T2	Tumor infiltrerer følgende: ipsilateral lunge, diaphragma, konfluerende affeksjon av viscerale pleura.
T3	Tumor infiltrerer følgende: ipsilateral brystvegg, mediastinal fett, pericard
T4	Tumor infiltrerer følgende: kontralateral pleura/lunge, mediastinum, transmural pericard, malign pericard effusjon, intraabdominale organer
N1	Ipsilateral peribronchial eller hilær lymfeknute affeksjon
N2	Ipsilateral mediastinal og/eller subcarinal lymfeknute affeksjon
N3	Kontralateral mediastinal/hilær eller supraclaviculær lymfeknute affeksjon
M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Påvist fjernmetastaser (lokal infiltrasjon i hud gjennom stikk-kanaler er ikke M1)

Stadieinndeling			
Stad I	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stad II	T2	N0	M0
Stad III	T1,	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1,	N0-	M0
	T2	N2	
Stad IV	T3		
	Alle	N3	M0
	T4	Alle	M0
	Alle	N	M1
	Alle	Alle	
	T	N	

AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition, 2010

Anbefalinger

Malignt pleuralt mesoteliom mistenkes ved pleuraeffusjon, pleural fortykkelse og samtidig brystsmerte (D).

Ved styrket mistanke om mesoteliom, ved diagnostisk usikkerhet eller når radikal behandling vurderes, skal pasienten henvises multidisiplinært team ved universitetssykehus (A).

For diagnostikk og staging gjøres aspirering for cytologi, CT thorax med kontrast og pleural biopsiering (CT-, UL-veiledet eller torakoskopisk) (D).

Histologisk bekreftelse av diagnosen må etterstrebes. Siden negativ cytologi/pleural biopsi ikke utelukker mesoteliom bør videre utredning gjøres (D).

Ved vurdering for kurativ behandling skal PET-CT utføres (C). I en ikke-kurativ situasjon er det ikke indikasjon for PET-CT.

14.5 Behandling

Kirurgi med kurativ intensjon er kun mulig ved lokalisert sykdom hos utvalgte pasienter. For begrenset mesoteliom anses ekstrapleural pneumonektomi (EPP) å være den beste kirurgiske behandling (63), alternativt pleurektomi med dekortikasjon. Kirurgisk reseksjon vurderes hos pasienter med mesoteliom i klinisk stadium I-III som er medisinsk operable og kan tolerere aktuell kirurgi, og postoperativ stråleterapi anbefales til pasienter i god allmenntilstand (63;446). Kirurgien skal gjøres på selekterte pasienter av erfarne thoraxkirurger (del av multidisiplinære team) som ledd i en klinisk studie (A) (63;84). EPP kombineres

generelt sett med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

14.5.1 Kirurgi

Nytten av radikal kirurgisk behandling av malignt pleuralt mesoteliom er ikke dokumentert i randomiserte studier. Radikal kirurgisk behandling og tilhørende adjuvant kjemoterapi og postoperativ stråleterapi skal kun foregå som ledd i klinisk studie (A).

Sugerbaker et al (447) publiserte i 1999 resultater fra 176 EPP-opererte mesoteliom-pasienter. 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 %.

Det er nylig publisert en liten randomisert studie som vurderte gjennomførbarhet av radikal kirurgi med EPP som del av trimodal terapi (448). 50 pasienter ble etter neoadjuvant cisplatinbasert kjemoterapi randomisert til henholdsvis EPP eller ingen EPP. Median overlevelse var dårligere i EPP armen (14.4 versus 19.5 mnd). Dette er en liten studie med to klare svakheter: 1) EPP ble gjennomført hos kun 60 % av pasienter randomisert til EPP armen; 2) Hele 12 sykehus var med i studien, noe som gir 1.3 EPP inngrep i snitt per sykehus.

14.5.2 Postoperativ strålebehandling

Strålebehandling er viktig som en integrert del av totalbehandlingen, og kan gi en lokal kontrollrate på 60-90% (449-452). Pga. store strålefelt kan bestråling av risikoområdet i hemithorax være veldig teknisk komplisert. Anbefalt postoperativ stråledose er 50 Gy/25 fraksjoner (63).

14.5.3 Adjuvant kjemoterapi

Ingen randomiserte studier har undersøkt nytten av neoadjuvant eller 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 (453-455). 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 (456).

Anbefalinger

Radikal kirurgi i kurativ hensikt skal kun gjøres i kliniske studier, som ledd i multimodal behandling (A).

Postoperativ stråleterapi etter EPP bør kun gjøres i kliniske studier, i spesialiserte sentra og som ledd i multimodal behandling (A).

Neoadjuvant eller adjuvant cisplatinbasert kombinasjonskjemoterapi bør kun gjøres i kliniske studier og som ledd i multimodal behandling (A).

14.5.4 Pasientseleksjon

Det er få pasienter som er kandidater for radikal kirurgi. Inklusjonskriterier vil

være 1) god allmenntilstand, 2) begrenset sykdom, 3) kun lokalisert affeksjon i thoraxveggen og 4) adekvat kardiopulmonal funksjon. Disse pasientene vil være høyt selekterte og bør behandles på ett stort senter hvor behandlingsteamet får adekvat volum for kirurgi og multimodal behandling ved denne tilstanden. På bakgrunn av dette ble det i 2003 opprettet et skandinavisk kompetansesenter for kirurgisk kurativ behandling av malignt mesoteliom i København. Her inkluderes pasientene i en prospektiv fase II protokoll.

Seleksjon for henvisning:

- God allmenntilstand (ECOG 0-1)
- Epitelial histologi
- Lokalisert sykdom (T1/T2N0) eventuelt begrenset T3 affeksjon etter 3-6 induksjonskurer pemetrexed/cisplatin.
- Alder \leq 70 år
- Kardiopulmonal funksjon adekvat for EPP

14.5.4.1 Henvisning til København for kirurgi

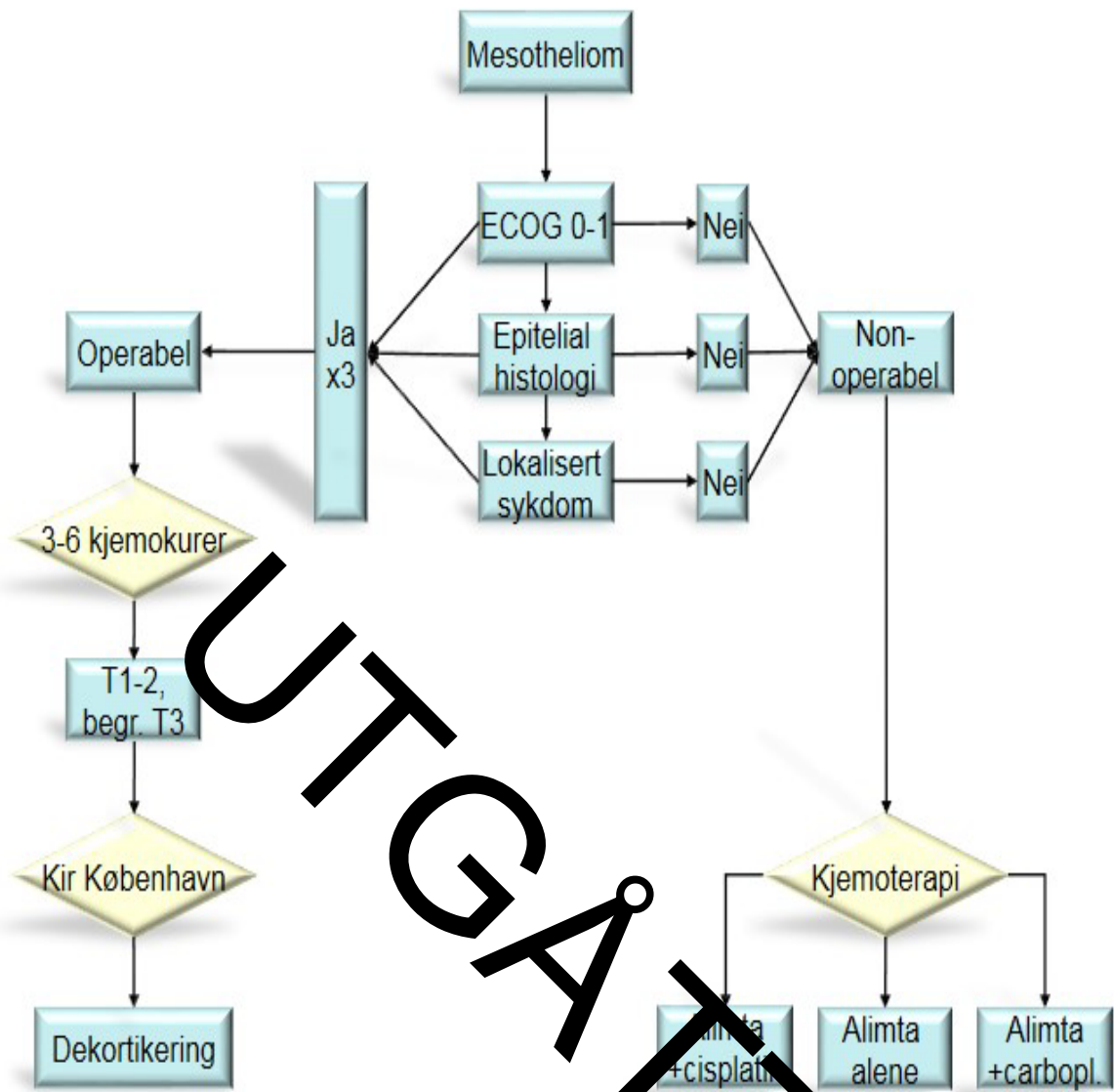
- De medisinske seleksjonskriterier må være oppfylt (se avsnitt over)
- Henvisning til: Prof. Jens Benn Sørensen. Adresse: Finsencentret, afsnit 5073, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø, Danmark (fax: + 45 3545 6966)
- Spesifikk søknad om behandling i utlandet må innhentes fra Utenlandskontoret innen 14 dager før kirurgi
- Aktuelle prosedyrer som utføres ved Rigshospitalet før kirurgi er:
 - PET-CT
 - Obligatorisk mediastinoskopi med hensyn til lymfeknuter. Kirurgi forutsetter pN0 status

14.5.5 Kjemoterapi til medisinsk inoperable pasienter

Kjemoterapi alene anbefales for medisinsk inoperable pasienter (se kapittel 13) (63). I en nordisk studie der den prognostisk beste gruppen ble behandlet med kun kombinasjonskemoterapi (cisplatin, caelyx og gemcitabin), fant man en median overlevelse på 22 mnd (457).

Anbefaling

Medisinsk inoperable pasienter behandles med kun kombinasjonskemoterapi (C).



Figur 14. Algoritme for behandling av mesoteliom

15 Palliativ behandling av malignt pleuralt mesoteliom

For årsak, insidens, sykdomsutvikling, arbeidsmedisinsk vurdering, diagnostikk, TNM klassifisering og stadieinndeling se kapittel 12 Kurativ behandling av malignt pleuralt mesoteliom

De aller fleste mesoteliompasienter er kandidater for palliativt tumorrettet terapi eller rent lindrende behandling. Således vil strålebehandling i palliativ hensikt ofte kunne avhjelpe plagsomme symptomer med lindring hos 50-70 % (452;458). Kjemoterapi kan også ha en god palliativ effekt i tillegg til livsforlengelse.

For generelle palliative tiltak vises til [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#) (18).

15.1 Strålebehandling

15.1.1 Strålebehandling mot thoraxvegg

Torakal strålebehandling kan være effektiv symptomlindrende behandling, spesielt ved smerter (nerveaffiserende metastaser) eller for å forebygge obstruktive symptomer (C). Virkhet av stråleeffekten er om lag 5 mnd ved fraksjonering 3 Gy x 10 (459). Diffuse metastaser som kler hele pleurahulen vil profitere lite på strålebehandling pga. vedum, og stråling mot store lungfelt vil dessuten gi betydelig risiko for pneumoni (460;461).

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 (C) (462). Til pasienter i rimelig god allmenntilstand anbefales generell fraksjonering 20 Gy/5 fraksjoner eller 30 Gy/10 fraksjoner. Det er én studie som viser bedre effekt av fraksjonsstørrelse på 4 Gy enn <4 Gy (463). Ved svøkket allmenntilstand og kort forventet levetid vil man tilby en engangsfraksjon på 8 Gy.

Anbefalinger

Palliativ strålebehandling bør tilbys ved smertefulle lokale områder i thorax eller for å hindre obstruktive symptomer (C).

Ved kort forventet levetid anbefales hypofraksjonert behandling 8 Gy x 1 (C)

For pasienter i rimelig god allmenntilstand og lengre forventet levetid kan følgende fraksjoneringer benyttes: 20 Gy/5 fraksjoner eller 30 Gy/10 fraksjoner (C).

Ved langsom progresjon der en forventer et langt sykdomsforløp (epiteloid histologi) kan det vurderes gitt 50 Gy/25 fraksjoner (D).

15.1.2 **Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler**

Implantasjonsmetastaser etter transtorakale prosedyrer som biopsi og pleuratapping er et hyppig problem (20-40 %) ved MPM (464). I små randomiserte studier forhindret profylaktisk strålebehandling implantasjonsmetastaser, mens disse oppsto hos knapt halvparten av pasientene som ikke fikk profylaktisk stråling (464). I to nyere studier kunne en ikke påvise signifikant forskjell mellom pasienter som fikk 10 Gy x 1 mot innstikkstedet versus ubehandlede pasienter (465;466). I dag benyttes ikke profylaktisk strålebehandling som rutine (B) (467).

Anbefaling

Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler kan ikke anbefales som rutinebehandling (B).

15.2 **Kjemoterapi**

Mesoteliom var tidligere oppfattet som kjemoresistent. Cisplatin og karboplatin viser beskjeden effekt og som monoterapi. De randomiserte studiene gjennomført av Vogelzang et al (468) og van Meerbeek et al (469) viste at cisplatin kombinert med et antipalat (pemetrexed eller raltitrexed) økte responsrate og median overlevelse (12.1 og 11.4 mnd) signifikant sammenlignet med cisplatin alene (9.3 og 8.8 mnd) (A). Toksisiteten var tolerabel. Substitusjon med vitamin B₁₂ og folinsyre ga signifikant mindre bivirkninger uten å redusere effekten mot tumor (470). Forventet overlevelse uten kjemoterapi var forventet å være noe dårligere enn cisplatin alene. En randomisert studie på umiddelbar versus forlenget kjemoterapi ved symptomdebut fra mesoteliom viste en signifikant lengre overlevelse ved raskt oppstart av behandling (A) (471). Behandling i store pasientserier (EAP) viser at karboplatin-pemetrexed gir samme effekt som cisplatin-pemetrexed (472). Raltitrexed er godkjent for kolorektalkreft, men det må søres om registreringsfritak om det skal benyttes for mesoteliom. To nordiske fase-II-studier er utført de senere år. Liposomalt doxorubicin (Caelyx®) monoterapi ga lav responsrate (9 %), men med en høy andel av pasienter som lever lenge med stabil sykdom (473). En oppfølgende studie (CCG-studien), der man har brukt en trippelkombinasjon av liposomalt doxorubicin (Caelyx), karboplatin, og gemcitabine (Gemzar®), ga en responsrate på ca 34 % (457).

Anbefalinger

Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG ≤2) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi (platinum og pemetrexed eller raltitrexed) inntil progresjon eller behandlingspause ønskes (B).

Monoterapi med pemetrexed kan også velges om det oppstår behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av platinum (D).

Kjemoterapi bør ikke forsinkes, og helst gis før debut av symptomer (C).

Pasienter som har forlenget symptomatisk og objektiv respons på førstelinjeregime, kan behandles med samme regime i residivsituasjon (C).

15.3 Pleurodese

Mange pasienter med MPM opplever symptomgivende pleuraeffusjon med betydelige dyspnéproblemer. Pleurodese har derfor lenge vært anbefalt som en prosedyre som gjøres tidlig i pasientforløpet for å oppnå best mulig lindring, og samtidig færrest mulig stikkanal residiv. Det er en trend for mer vellykket pleurodese ved valg av torakoskopisk drenasje. 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 i forhold til bruk av Steril Talkum (A) (474). Drenet stenges av i 60 minutter og seponeres etter 24-48 timer når væskeproduksjonen er under 250ml/døgn (475).

Anbefaling

Pleurodese bør vurderes ved plagsom gjentatt pleuravæske. Oppløst talkum anbefales benyttet.

Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes (A).

15.4 Kirurgi

Kirurgi vil sjeldent gi symptomlindring for den palliative pasienten, annet i tilfeller der det er innvekst i mellomskjolder med tverrsnittslesjonsproblematikk (se omtale av strålebehandling i kapitlet om øyeblikkelig hjelp).

15.5 Arbeidsmedisinsk vurdering

Se avsnitt [13.3](#).

Kapittel 15: 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 kurative tilbakefall av den primære lungekreften
- Oppdage eventuelle 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.

16.1 Oppfølging av komplikasjoner

16.1.1 Kirurgi

Undersøkelser viser at opptil 19 % av pasienter som har fått gjennomført lungereseksjoner legges inn på sykehus igjen i løpet av 30 dager (476). Den høye reinnleggelsesraten reflekterer erfaringsmessig den høye frekvensen av komorbiditet hos disse pasientene. De vanligste komplikasjoner etter lungereseksjoner er redusert lungefunksjon og kroniske smerter. Graden av lungefunksjonstap er avhengig hvilket inngrep som er gjort (lobektomi, FEV1 10-15 % redusert etter 6 mnd; pneumonektomi, 25-35 % redusert etter 6 mnd) (477).

Opptil 55 % kan oppleve kroniske post-torakotomismarter inntil 18-24 måneder etter reseksjonen (478-480). Graden av tidlig postoperativ smerte kan predikere risikoen for kronisk smerte.

16.1.2 Strålebehandling

Komplikasjoner etter stråleterapi kan ramme lunger, hud, øsofagus, medulla, eller muskulatur. Sjeldnere ser man skader på pericard og hjerte. Skadene kan være både akutte og kroniske. De akutte bivirkningene (se Nasjonalt program for strålebehandling, www.nlcg.no) (481) er som regel forbigående. Stråleterapiens pulmonale toksisitet varierer fra pasient til pasient, den øker med størrelsen av strålefeltet og med den kumulative stråledose. Videre er

toksisiteten ved en gitt totaldose større dess kortere behandlingstiden er (409).

Akutt strålepneumonitt inntreer typisk 4-12 uker etter oppstart strålebehandling, og kan ofte behandles vellykket med steroider, for eksempel prednisolon minst 60 mg daglig, deretter nedtrapping (482).

Sen strålepneumonitt i fibrotisk fase oppstår gjerne etter 3-24 måneder, og representerer derimot ofte en irreversibel lungeskade. Tilstanden oppstår hos om lag 8 % av pasientene (477). Strålebehandling kan føre til tap av lungefunksjon selv om pasienten ikke opplever symptomer på pneumonitt (358). Tidligere studier har vist reduksjon i lungefunksjon etter strålebehandling, mens nyere studier rapporterer liten reduksjon i FEV1 etter gjennomført stråleterapi (483). 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 (481;484).

16.1.3 Medikamentell behandling

De fleste bivirkninger av kjemoterapi inntreer under pågående behandling. Et unntak er perifer nevropati som følge av vincaalkaloider og taxaner samt oto- og nefrotoksisitet ved cisplatinbehandling (485). Viser ellers til behanlingskapitlene.

16.2 Oppfølging med hensyn til tumorresidiv

Residiv inntreer hyppig. Selv ved stadium I sykdom har man påvist fem års residivrater fra 20- 39 %, hvorav de fleste var fjernmetastaser (486-489). De aller fleste residiv kommer innen fire år etter behandlingen, med en topp etter 9 mndr, ved slutten av andre og tredje år, men om lag 10 % kan påvises opptil fem år eller senere (486-490). Hos pasienter som på behandlingstidspunktet hadde lymfeknutemetastaser, ser man høyere residivrater og at residivene kommer tidligere. De fleste residiv detekteres som følge av symptomer (488;491). Det er fortsatt ikke avklart hvorvidt CTundersøkelse er bedre i oppfølgingen enn vanlig rtg thorax, men internasjonale retningslinjer anbefaler nå CT thorax i oppfølgingen av pasienter (492).

16.3 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.

16.4 Oppfølgingsintensitet og undersøkelsesmetoder

Det har tidligere vært gjort en del studier på effekt av ulike oppfølgingsprogram, der kontrollintervaller og undersøkelsesmetoder har vært vurdert. Noen av disse undersøkelsene har konkludert med at det ikke har vært påvist gevinst av intensiv oppfølging (bl.a. med CT) med henblikk på overlevelse, samt at slike program har vært dyrere (493;494).

Det eksisterer imidlertid ingen nye gode prospektiv sammenliknende studier på det mest effektive kontroll-opplegg (495). 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% (496;497). For pasienter som ikke er kirurgisk operable kan stereotaktisk bestråling være aktuelt, med god lokal kontroll (498).

De fleste av de nye svulstene vil være asymptomatiske (499). Det anbefales derfor nå i en rekke internasjonale guidelines at kontrollene etter kurativ behandling bør gjøres med CT-thorax med kontrast de første 2 årene for å oppdage residiv, mens de resterende kontrollene gjøres med lav-dose CT for å evt oppdage nye primære svulster (500;501).

Selv om PET-CT er mer sensitiv enn CT har studier med PET-CT i oppfølging etter behandling har ikke vist noen overlevelsesgevinst. PET-CT anbefales derfor fortsatt ikke for kontroll etter behandling, men kan være aktuell ved utredning av nye svulster (502;503).

Blodprøver med tumormarkører og fluorescens-bronkoskopi har per i dag ingen dokumentert plass i oppfølgingen av pasienter med lungekreft (497;504;505)

16.5 Røykeslutt

Ved diagnosetidspunktet røyker om lag 60 % av pasientene med lungekreft, men 40 % av disse har sluttet å røyke etter diagnosen. Røykeslutt ved diagnosetidspunktet reduserer risikoen for utviklingen av metakrone svulster (506), og røykeslutt bør derfor innregnes som tema ved kontroll-konsultasjonen.

Anbefalinger om kontroller etter kurativ behandling under forutsetning om at pasientene kan gjennomgå ny behandling (D):

- **En måned etter avsluttet kurativ behandling:**
 - Sykehistorie og klinisk undersøkelse
 - Røntgen thorax
- **6 måneder:**
 - Sykehistorie og klinisk undersøkelse
 - CT thorax m/øvre abd. med intravenøs kontrast
- **12 måneder:**
 - Sykehistorie og klinisk undersøkelse
 - CT thorax m/øvre abd. med intravenøs kontrast
- **18 måneder:**
 - Sykehistorie og klinisk undersøkelse
 - Røntgen thorax
- **24 måneder:**
 - Sykehistorie og klinisk undersøkelse
 - CT thorax m/øvre abd. med intravenøs kontrast
- **3, 4 og 5 år:**
 - Sykehistorie og klinisk undersøkelse
 - CT thorax lavdose uten intravenøs kontrast

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

Blodprøver inkludert tumormarkører, PET-CT eller fluorescensbronkoskopi har hittil ingen dokumentert rolle i pasientoppfølgingen. (C).

Potensielt kurerte lungekreftpasienter som fortsatt røyker, oppfordres til røykeslutt (B).

UTGÅTT

17 Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene

17.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007-2010) (507) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet er derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Nasjonal helseplan gir Helsedirektoratet en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgangspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende for mottakerne, men bør som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. De som en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer bør dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

17.2 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.

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/handlingsprogram.

I dette retningslinjearbeidet har arbeidsgruppen og Kunnskapssenteret samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

I en tidlig fase av arbeidet har arbeidsgruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft.

Kunnskapssenteret har i samarbeid med arbeidsgruppen gjennomgått

nåværende faglige anbefalinger med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de er basert på.

Arbeidsgruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret.

Kunnskapssenteret har identifisert og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til arbeidsgruppen, ved søk på følgende nettsteder:

Søk etter retningslinjer:

Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>

NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>

SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>

AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>

Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>

Søk etter systematiske oversikter:

CRD-databasen: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>

Cochrane Library:

http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html

Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

17.3 Gradering av kunnskap grunnlaget

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 disse retningslinjene har man benyttet følgende graderingsmodell 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. Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1a	A
	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2a	B
	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier,	Nivå 3	C

korrelasjonsstudier og case studier		
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, etikk, osv). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

17.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Utvikling av nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling er et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009)*. Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilknyttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med - og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Norsk Lungekreftgruppe (NLKG) ble opprettet i 1987 som en tverrfaglig gruppe med formål å bedre behandlingen av lungekreft gjennom forskning og utarbeidelse av behandlingsretningslinjer for sykdommen. Det første handlingsprogrammet i gruppens regi ble publisert i 2000 og ble revidert i 2006.

Helsedirektoratet ønsket i arbeidet med nasjonale handlingsprogrammer som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet å ta utgangspunkt i, og bygge på dette arbeidet. Helsedirektoratet rettet derfor i juli 2006 en henvendelse til Norsk Lungekreftgruppe og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av fagekspertise, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet. Det ble bedt om at alle nødvendige faggrupper skulle være representert og at gruppen skulle bestå av fagfolk fra alle helseregioner. Dette nasjonale handlingsprogrammet er utarbeidet av en arbeidsgruppe med utspring fra Norsk lungekreftgruppe i samarbeid Kunnskapssenteret og Helsedirektoratet.

RHF'ene har medvirket i arbeidet gjennom representasjon i prosjektets styrings- og referansegruppe, samt ved mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppenes sammensetning. RHF'ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, jf. Oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Dette nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft ble første gang utarbeidet av en arbeidsgruppe bestående av følgende personer som fungerte som enten forfatter eller referee ved utarbeidelse av handlingsprogrammet (i alfabetisk rekkefølge):

- 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
 - 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 i Nord-Norge
 - Hornslien, 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 i Nord-Norge
 - Rostad, Hans, Kreftregisteret
 - Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret
 - Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital
 - Sörenson, Sverre, Linköping Universitetsjukhus, Sverige
 - von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus
 - Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
 - Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset i Nord-Norge
-
- Forsker Lene Juvet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har bistått i arbeid med søk og med gradering av kunnskapsgrunnlaget.
 - Retningslinjene har vært til behandling i styringsgruppen i Norsk Lungekreftgruppe.
 - Brukerorganisasjoner under Kreftforeningen har vært høringsinstans.
 - Retningslinjene har vært forelagt de regionale helseforetakene.
 - Retningslinjene har vært til uttalelse hos Den norske legeforening.

Handlingsprogrammet utkom 15.01 2014 i reviderte utgave (IS-2124). Bak revisjonen sto følgende redaksjonskomite:

Frem til 311211:

- Christian von Plessen (leder)
- Kjersti Hornslien
- Stein Sundstrøm
- Anne Naalsund
- Ulf Aasebø
- Roy Bremnes
- Paal Brunsvig
- Nina Helbekkmo

Fra 010112:

- Odd Terje Brustugun (Leder)
- Kristian Bartnes
- Roy Bremnes
- Lars Fjellbakkeland
- Øystein Fløtten
- Ellinor Helman
- Kristin Nesgård
- Elin Richardsen
- Tore Amundsen

Handlingsprogrammet ble på nytt revidert og ble publisert 05.09 2014..
 Handlingsprogrammet ble revidert på nytt sist høst 2014 vedrørende behandling
 ved ALK-positiv sykdom og utkom i foreliggende versjon (IS-2262) den 12.12.
 2014. Redaksjonsmedlemmer for denne revisjonen har vært de samme som
 ved forrige versjon (IS-2209).

17.5 Habilitet

Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold
 til utarbeiding av utkast til nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for
 diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft.

17.6 Ressursmessige konsekvenser

Nye metoder i diagnostikk og behandling av kreft kan medføre økte kostnader,
 men kan også føre til reduserte kostnader i andre deler av helsetjenesten. De
 endringer som er gjort i dette handlingsprogrammet kan ha slike effekter. Nye
 metoder skal vurderes i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i
 spesialisthelsetjenesten før de tas i bruk.

17.7 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet er rask. Det kan være behov for å
 endre retningslinjene fordi det er behandling som er "utdatert" eller at det er
 behov å starte en prosess med vurdering av aktuell ny og kostbar
 kreftbehandling.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres etter følgende prosess:

Norsk Lungekreftgruppe melder fra til Helsedirektoratet om behov for å endre retningslinjene. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet. De oppdaterte retningslinjene vil foreligge på www.helsedirektoratet.no

UTGÅTT

18 Referanser

1. Cancer in Norway 2010: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Special issue: Clustering of cancer. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2011. Tilgjengelig fra:
http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2010/CIN_2010_with_Special_Issue_clustering_of_cancer_web.pdf
2. Pukkala E, Martinsen JI, Lyng E, Gunnarsdottir HK, Sørensen P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009;48(5):646-790.
3. Parkin DM, Bray FI, Ferlay J, Pisani P. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 8):S4-66.
4. Shibuya K, Mathers CD, Bosch Pinto C, Lopez AD, Murray CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2002;2:37.
5. Sagerup CM, Smastuen M, Johannesen TB, Helland A, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases. *Thorax* 2011;66(4):301-7.
6. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117(2):294-9.
7. Sagerup CM, Smastuen M, Johannesen TB, Helland A, Brustugun OT. Increasing age and carcinoma not otherwise specified: a 20-year population study of 40,118 lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2012;7(1):57-63.
8. Cancer in Norway 2009: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Special issue: Cancer screening in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2010. Tilgjengelig fra:
http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/Cancer%20in%20Norway/Cancer_in_Norway_2009_and_Special_Issue.pdf
9. Haldorsen T, Andersen A, Boffetta P. Smoking-adjusted incidence of lung cancer by occupation among Norwegian men. *Cancer Causes Control* 2004;15(2):139-47.
10. Cancer in Norway 2005: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Special issue: Predictions of cancer incidence by Health Region 2010-2020. Oslo: The Cancer Registry of Norway; 2006. Tilgjengelig fra:
<http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/Cancer%20in%20Norway/cin2005.pdf>
11. Røykevaner 2010: færre enn hver femte røykte daglig [nettside]. Statistisk

sentralbyrå [oppdatert 18.02.2011; lest 20.02.2011]. Tilgjengelig fra:
www.ssb.no/emner/03/01/royk/index.html

12. Strand TE, Rostad H, Moller B, Norstein J. Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. Thorax 2006;61(8):710-5.

13. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Scott H, Heyerdahl SE, et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? Eur J Cardiothorac Surg 2004;26(4):782-6.

14. Strand TE, Brunsvig PF, Johannessen DC, Sundstrøm S, Wang M, Hornslien K, et al. Potentially Curative Radiotherapy For Non-Small-Cell Lung Cancer In Norway: A Population-Based Study of Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80(1):133-41.

15. von Plessen C, Strand TE, Wentzel-Larsen T, Omenaas E, Wilking N, Sundstrom S, et al. Effectiveness of third-generation chemotherapy on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer in Norway: a national study. Thorax 2008;63(10):866-71.

16. Quinn VP, Hollis JF, Smith KJ, Rottoli NA, Solberg LI, Hu W, et al. Effectiveness of the 5-As tobacco cessation treatments in nine HMOs. J Gen Intern Med 2009;24(2):149-54.

17. Helsedirektoratets plan for et systematisk og kunnskapsbasert tilbud om røyke- og snusavvenning. Oslo: Helsedirektoratet; 2012. IS-2101. Tilgjengelig fra:
<http://helsedirektoratet.no/folkehelse/tobakk/aus-og-roykeslutt/Documents/Helsedirektoratets-plan-systematisk-kunnskapsbasert-tilbud-royke-og-snusavvenning.pdf>

18. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Oslo: Helsedirektoratet; 2013. IS-2101. Tilgjengelig fra:
<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-for-palliasjon-i-kreftomsorgen.pdf>

19. Tid fra henvisning til første behandling lungekreft. Versjon nr: 1. Oslo: Helsedirektoratet; 2011. Norsk indikatorsett Somatikk. Tilgjengelig fra:
<http://www.helsedirektoratet.no/kvalitet-planlegging/kvalitetsindikatorer/Documents/N-020-Tid-behandlin.pdf>

20. Oversikt over nasjonale kvalitetsindikatorer [nettdokument]. Oslo: helsenorge.no [oppdatert 2011; lest 27.11.2013]. Tilgjengelig fra:
<http://helsenorge.no/Helsetjenester/Sider/Oversikt-over-nasjonale-kvalitetsindikatorer.aspx>

21. Prioriteringsveileder: onkologi. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. IS-1627. Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/prioriteringsveileder-onkologi/Publikasjoner/prioriteringsveileder-onkologi.pdf>

22. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer:

symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):149S-60S.

23. Goldstraw P, red. Staging manual in thoracic oncology. Aurora, Colorado: International association for the study of lung cancer; 2009.

24. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):1S-19S.

25. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):568-77.

26. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van HP, Postmus PE, Carney D, et al. 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* 2009;4(9):1049-59.

27. Betta PG, Magnani C, Sensi T, Trincerri NF, Orecchia S. Immunohistochemistry and molecular diagnostics of pleural malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(3):253-61.

28. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2012;26(9):1484-97.

29. Warth A, Muley T, Herpel E, Meister M, Herth FJ, Schirmacher P, et al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. *Histopathology* 2012;61(6):1117-25.

30. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson JL, McShane LM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2121-7.

31. Xanthopoulos EP, Corradetti MN, Mitra N, Fernandes AT, Kim M, Grover S, et al. Impact of PET staging in limited-stage small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8(7):899-905.

32. Lee JW, Lee SM, Lee HS, Kim YH, Bae WK. Comparison of diagnostic ability between (99m)Tc-MDP bone scan and (18)F-FDG PET/CT for bone metastasis in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med* 2012;26(8):627-33.

33. Oh JR, Seo JH, Chong A, Min JJ, Song HC, Kim YC, et al. 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* 2012;39(6):925-35.

34. Detterbeck FC, Rivera MP. Clinical presentation and diagnosis. I: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski M, Rosenman JG, red. Diagnosis and treatment of lung cancer:

an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001. s. 45-72.

35. Andrade RS, Odell DD, D'Cunha J, Maddaus MA. Endobronchial ultrasonography (EBUS)--its role in staging of non-small cell lung cancer and who should do it? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(3):S9-13.

36. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304(20):2245-52.

37. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(1):26-9.

38. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl 3):iii1-27.

39. Perigaud C, Briani B, Rousselet JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, et al. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerized tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(4):731-6.

40. Sharples LD, Jackson C, Whetton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2012;16(18):1-75, iii-iv.

41. De LP, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(1):1-8.

42. Gunluoglu MZ, Melek H, Medetoglu B, Demir A, Karadas V, Dincer SI. 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* 2011;40(2):287-90.

43. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(5):787-98.

44. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi89-98.

45. Adabag AS, Wassif HS, Rice K, Mithani S, Johnson D, Bonawitz-Conlin J, et al. Preoperative pulmonary function and mortality after cardiac surgery. *Am Heart J* 2010;159(4):691-7.

46. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiume F, Refai M, Salati M, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2012;93(6):1802-6.
47. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34(1):17-41.
48. Brunelli A, Pompili C, Salati M. Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;73(2):72-8.
49. Salati M, Brunelli A. Preoperative assessment of patients for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(4):289-94.
50. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. 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* 2007;116(17):e418-e99.
51. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100(10):1043-9.
52. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De HS, Eeckhout E, Fowkes G, et al. 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* 2010;27(2):92-137.
53. Lung cancer: the diagnosis and treatment of lung cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. NICE clinical guideline 121. Tilgjengelig fra: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13465/54202/54202.pdf>
54. Imani F. Solitary Pulmonary Nodule Malignancy Risk Calculator [nettressurs]. Tilgjengelig fra: http://www.nucmed.com/nucmed/SPN_Risk_Calculator.aspx
55. Herder GJ, van TH, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005;128(4):2490-6.
56. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, Nanni C, Massaro A, Marzola MC, et al. PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview. *Eur J Radiol* 2012;81(5):988-1001.

57. De WW, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J* 2009;33(1):201-12.
58. Gilman MD, Aquino SL. State-of-the-Art FDG-PET imaging of lung cancer. *Semin Roentgenol* 2005;40(2):143-53.
59. Truong MT, Erasmus JJ, Macapinlac HA, Marom EM, Mawlawi O, Gladish GW, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small cell lung cancer: normal variants and pitfalls. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29(2):205-9.
60. Guerra L, De PE, Elisei F, Bettinardi V, Landoni C, Picchio M, et al. 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* 2012;39(9):1381-90.
61. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1378-83.
62. Kim BT, Kim Y, Lee KS, Yoon SB, Cheon EM, Kwon OJ, et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(4):935-9.
63. Small cell lung cancer. Fort Washington, PA: Network NCC; 2013. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines Version 2.2014. Tilgjengelig fra: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scs.pdf
64. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Koroluk S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348(25):2500-7.
65. Bunyaviroch T, Coleman RE. PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med* 2006;47(3):451-69.
66. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):375-82.
67. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(11):879-92.
68. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
69. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung

cancer patients. Lung Cancer 2005;47(2):235-42.

70. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(3 Suppl):69S-77S.

71. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med 2009;361(1):32-9.

72. Sogaard R, Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L, Lassen U. Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38(5):802-9.

73. Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? BMC Health Serv Res 2010;10:283.

74. Jeppesen E, Juvn LK. Klinisk nytte av PET integrert med CT for ikke-småcellet lungekreft. Oslo: Kunnskaps senteret; 2010. Metodevarsel nr 03-2010. Tilgjengelig fra:

<http://www.kunnskapsenteret.no/publikasjoner/attachment/9539?ts=128fc9cb903&download=true>

75. Macmanus M, D'Costa I, Everitt S, Andrews J, Ackerly T, Binns D, et al. Comparison of CT and positron emission tomography/CT coregistered images in planning radical radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. Australas Radiol 2007;51(4):386-93.

76. Macmanus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Maza C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning (IAEA expert report 2006-2007). Radiother Oncol 2009;91(1):85-94.

77. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, Fossella FV, Chang JY. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(1):e91-7.

78. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. 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 2010;77(2):329-36.

79. Non-small cell lung cancer. Fort Washington, PA: Network NCC; 2013. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2014.

Tilgjengelig fra: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

80. Lung cancer screening. Fort Washington, PA: Network NCC; 2013. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2014.

Tilgjengelig fra:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf

81. Malignant pleural mesothelioma. Fort Washington, PA: Network NCC; 2013.

NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2014.
Tilgjengelig fra:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf

82. Crinò L, Weder W, van MJ, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v103-v15.
83. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v120-v5.
84. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v126-v8.
85. Layer G, Schmitteckert H, Steudel A, Tuengerthal S, Schirren J, van KG, et al. MRT, CT und Sonographie in der praoperativen Beurteilung der Primartumorausdehnung beim malignen Pleuramesotheliom. *Rofo* 1999;170(4):365-70.
86. Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: state of the art. *Respirology* 2004;9(3):300-12.
87. Wahidi MM, Ernst A. Role of the interventional pulmonologist in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2005;20(3):141-6.
88. Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001;120(6):1798-802.
89. Sheth S, Hamper UM, Stanley DB, Wheeler JH, Smith PA. US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. *Radiology* 1999;210(3):721-6.
90. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178(3):705-13.
91. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft--Kurzfassung. *Pneumologie* 2011;65(8):e51-e75.
92. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem* 2006;42:1-41.
93. Song WA, Liu X, Tian XD, Wang W, Liang CY, Zhang T, et al. Utility of squamous cell carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen, Cyfra 21-1 and neuron specific enolase in lung cancer diagnosis: a prospective study from China. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(20):3244-8.

94. Stovold R, Blackhall F, Meredith S, Hou J, Dive C, White A. Biomarkers for small cell lung cancer: neuroendocrine, epithelial and circulating tumour cells. *Lung Cancer* 2012;76(3):263-8.
95. D'Urso V, Doneddu V, Marchesi I, Collodoro A, Pirina P, Giordano A, et al. Sputum analysis: non-invasive early lung cancer detection. *J Cell Physiol* 2013;228(5):945-51.
96. Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, Leh F, Eagan TM. Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques. *BMC Pulm Med* 2008;8:2.
97. Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, Leh F, Eagan TM. Cost minimization analysis for combinations of sampling techniques in bronchoscopy of endobronchial lesions. *Respir Med* 2009;103(6):888-94.
98. Du Rand IA, Barber BV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavvar M, et al. Summary of the British Thoracic Society guidelines for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011;66(11):1014-5.
99. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004;125(1):322-5.
100. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Wilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006;28(5):910-4.
101. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008;133(4):887-91.
102. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCO evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):131S-48S.
103. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003;123(1 Suppl):89S-96S.
104. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. 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* 2008;134(2):368-74.
105. Griffin AC, Schwartz LE, Baloch ZW. Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens. *Cytojournal* 2011;8:20.
106. Konge L, Vilmann P, Clementsen P, Annema JT, Ringsted C. Reliable and valid assessment of competence in endoscopic ultrasonography and fine-needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Endoscopy* 2012;44(10):928-33.

107. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003;58(11):920-36.
108. Manhire AR, Richardson CM, Gleeson FV. Lung biopsy guidelines--for the obedience of fools and guidance of wise men. *Thorax* 2003;58(11):913-4.
109. Cardella JF, Bakal CW, Bertino RE, Burke DR, Drooz A, Haskal Z, et al. Quality improvement guidelines for image-guided percutaneous biopsy in adults. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(9 Pt 2):S227-S30.
110. Zhang R, Mietchen C, Kruger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, et al. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:51.
111. Khan MA, Ambalavanan S, Thomson D, Miles J, Munavvar M. A comparison of the diagnostic yield of rigid and semirigid thoroscopes. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012;19(2):95-101.
112. Munavvar M, Khan MA, Edwards J, Waqaruddin Z, Mills J. The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease? *Eur Respir J* 2007;29(3):571-4.
113. Bhattacharya S, Bairagya TD, Das A, Mandal A, Das SK. Closed pleural biopsy is still useful in the evaluation of malignant pleural effusion. *J Lab Physicians* 2012;4(1):35-8.
114. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HJ, Harris CC, eds. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: Press I; 2004. World Health Organization classification of tumours. Tilgjengelig fra: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pst-gen/h110/>
115. Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster. 2 utg. Bergen: Den norske patologforening; 2012. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/pagefiles/40830/veileder%20i%20biopsibesvarelser%20dnp%202012.pdf>
116. Lee HJ, Lee CH, Jeong YJ, Chung DH, Goo JM, Park CM, et al. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: novel concepts and radiologic implications. *J Thorac Imaging* 2012;27(6):340-53.
117. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):244-85.
118. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(5):685-705.

119. Crinò L, Kim D, Riely GJ, Janne PA, Blackhall FH, Camidge DR, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):Abstr 7514.
120. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Janne PA, Riely GJ, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5267-73.
121. Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS, Nakayama S, Yamaguchi N, Goldstein MA, et al. Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013;8(1):45-51.
122. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693-703.
123. Roberts PJ, Stinsoncombe TE, Der CJ, Socinski MA. Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *J Clin Oncol* 2010;28(31):4769-77.
124. Slebos RJ, Kibbelaar RL, Daley D, Koopstra A, Stam J, Meijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323(9):561-5.
125. Vidal J, Clave S, de Muga S, González-Lirio L, Gimeno J, et al. Assessment of ALK Status by FISH on 1000 Spanish Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Thorac Oncol* 2014;9(12):1816-20.
126. Foster MR, Johnson JE, Olson SJ, Allred DC. Immunohistochemical analysis of nuclear versus cytoplasmic staining of WT1 in malignant mesotheliomas and primary pulmonary adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(10):1316-20.
127. Krug LM, Dao T, Brown AB, Maslak P, Travis W, Bekele S, et al. WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59(10):1467-79.
128. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):15-25.
129. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24(10):1348-59.
130. Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular

testing. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(1):22-31.

131. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(5):668-84.

132. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10(11):760-74.

133. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(5):587-95.

134. Shim HS, Lee dH, Park EJ, Kim SH. Histopathologic characteristics of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations in the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(10):1329-34.

135. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246(3):697-722.

136. Austin JH, Romney BM, Goldsmith S. Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. *Radiology* 1992;182(1):115-22.

137. Brogdon BG, Kelsey CA, Moseley RD, Jr. Factors affecting perception of pulmonary lesions. *Radiol Clin North Am* 1983;21(4):633-54.

138. Sone S, Li F, Yang ZG, Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Am J Radiol* 2000;73(866):137-45.

139. Fischbach F, Knollmann F, Grieshaber V, Freund T, Akkol E, Felix R. Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness. *Eur Radiol* 2003;13(10):2378-83.

140. Gurney JW. Missed lung cancer at CT: imaging findings in nine patients. *Radiology* 1996;199(1):117-22.

141. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Eguchi K, Naruke T, Nagai K, et al. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. *Radiology* 1999;212(1):61-6.

142. Ko JP, Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, Rubinowitz AN, Leitman BS, et al. Wavelet compression of low-dose chest CT data: effect on lung nodule detection. *Radiology* 2003;228(1):70-5.

143. White CS, Romney BM, Mason AC, Austin JH, Miller BH, Protopapas Z. Primary carcinoma of the lung overlooked at CT: analysis of findings in 14 patients. *Radiology* 1996;199(1):109-15.
144. Park EA, Goo JM, Lee JW, Kang CH, Lee HJ, Lee CH, et al. 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* 2009;44(2):105-13.
145. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):94S-107S.
146. Godoy MC, Naidich DP. Overview and strategic management of subsolid pulmonary nodules. *J Thorac Imaging* 2012;27(4):240-8.
147. Kim TJ, Goo JM, Lee KW, Park CM, Lee HJ. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: comparison with solitary ground-glass opacity nodule. *Lung Cancer* 2009;64(2):171-8.
148. Chung JH, Choe G, Jheon S, Song SW, Kim TJ, Lee KW, et al. 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* 2009;4(12):1490-5.
149. Park CM, Goo JM, Kim TJ, Lee HJ, Lee KW, Lee CH, et al. 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* 2008;133(6):1402-9.
150. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim J-K. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology* 2007;245(1):267-75.
151. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, Khouri NF, Stitik FP. CT of the solitary pulmonary nodule. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135(1):1-13.
152. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, McWilliams AM, Macdonald SL, Lam S, et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. *Radiology* 2010;254(3):949-56.
153. Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *Eur Radiol* 2007;17(2):449-66.
154. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):763-8.
155. Collins VP, Loeffler RK, TIVEY H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1956;76(5):988-1000.

156. Nathan MH, Collins VP, Adams RA. Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology* 1962;79:221-32.
157. Steele JD, Buell P. Asymptomatic solitary pulmonary nodules. Host survival, tumor size, and growth rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65(1):140-51.
158. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266(1):304-17.
159. Nair A, Baldwin DR, Field JK, Hansell DM, Devaraj A. Measurement methods and algorithms for the management of solid nodules. *J Thorac Imaging* 2012;27(4):230-9.
160. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237(2):395-400.
161. de HB, van GE, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology* 2012;265(2):611-6.
162. Gould MK, Fletcher J, Lantieri MD, Lynch WR, Midhun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):108S-30S.
163. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest* 2013;143(3):840-6.
164. Wilson JM, Jungner YG. Principios y metodos del examen selectivo para identificar enfermedades. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65(7):281-393.
165. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307(22):2418-29.
166. Patel D, Akporobaro A, Chinyanganya N, Hackshaw A, Seale C, Spiro SG, et al. Attitudes to participation in a lung cancer screening trial: a qualitative study. *Thorax* 2012;67(5):418-25.
167. Spiro SG, Navani N. Screening for lung cancer: is this the way forward? *Respirology* 2012;17(2):237-46.
168. Vansteenkiste J, Doooms C, Mascaux C, Nackaerts K. Screening and early detection of lung cancer. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 10):x320-x7.
169. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1002-8.

170. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
171. Dominioni L, Rotolo N, Mantovani W, Poli A, Pisani S, Conti V, et al. A population-based cohort study of chest x-ray screening in smokers: lung cancer detection findings and follow-up. *BMC Cancer* 2012;12:18.
172. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306(17):1865-73.
173. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. 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* 2012;67(4):296-301.
174. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/pages/3351756/kreftstrategien_2013.pdf
175. Robinson LA, Wagner H Jr., Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123(1 Suppl):202S-20S.
176. Hishida T, Nagai K, Yoshida K, Nishimura M, Ishii G, Iwasaki M, et al. Is surgical resection indicated for a solitary non-small cell lung cancer recurrence? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(4):838-42.
177. Giudicelli R, Thomas P, Lonjon T, Ragni J, Morati N, Ottomani R, et al. Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *Ann Thorac Surg* 1994;58(3):712-7.
178. Van Schil PE, Asamura H, Rusch VW, Mitsudomi T, Tsuboi M, Brambilla E, et al. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification. *Eur Respir J* 2012;39(2):478-86.
179. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2553-62.
180. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615-22.
181. Jones DR, Detterbeck FC. Surgery for stage I nonsmall cell lung cancer. I: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski M, Rosenman JG, red. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001. s. 177-90.
182. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Luketich JD,

Fetterman L, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(4):691-8.

183. McKenna RJ, Jr., Mahtabifard A, Yap J, McKenna R, III, Fuller C, Merhadi A, et al. Wedge resection and brachytherapy for lung cancer in patients with poor pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):S733-S6.

184. Miller JI, Hatcher CR, Jr. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with marked impairment of pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1987;44(4):340-3.

185. Pastorino U, Valente M, Bedini V, Infante M, Tavecchio L, Ravasi G. Limited resection for Stage I lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991;17(1):42-6.

186. Errett LE, Wilson J, Chiu RC, Munro DD. Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90(5):656-61.

187. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(3):347-53.

188. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(4):1087-93.

189. Detterbeck FC, Eagan TM. Surgery for stage I nonsmall cell lung cancer. I: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski M, Roseman JG, red. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001. s. 191-7.

190. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):1782-8.

191. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):358-65.

192. Curran WJ, Jr., Werner-Wasik M. Issues in nonoperative management of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology (WillistonPark)* 1998;12(1 Suppl 2):60-6.

193. Auperin A, Le PC, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.

194. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.

195. Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, et al.

Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. *Ann Thorac Surg* 1994;58(5):1447-51.

196. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(4):539-47.

197. Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlberg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968;90(4):688-97.

198. Sadeghi A, Payne D, Rubinstein L, Lad T. Combined modality treatment for resected advanced non-small cell lung cancer: local control and local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(1):89-97.

199. Slater JD, Ellerbroek NA, Barkley HT, Jr., Mountain C, Oswald MJ, Roth JA, et al. Radiation therapy following resection of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(5):945-51.

200. Vrdoljak E, Mizek K, Sarnikar D, Rozga A, Marusic M. Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994;106(6):1797-800.

201. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3290-6.

202. Haasbeek CJ, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13(3):309-19.

203. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899-909.

204. Ichinose Y, Genka K, Koike T, Kato H, Watanabe Y, Mori T, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(8):605-10.

205. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(19):1453-61.

206. Waller DA, Fairlamb DJ, Gower N, Milroy R, Peake MD, Rudd RM, et al. The Big Lung Trial (BLT): determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer: Preliminary results in the surgical setting. *Lung Cancer* 2003;41(Supplement 2):S54.

207. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le CT, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-60.

208. Hotta K, Matsuo K, Kiura K, Ueoka H, Tanimoto M. Advances in our understanding of postoperative adjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2006;18(2):144-50.
209. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(3):414-9.
210. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-97.
211. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. 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* 2010;28(1):29-34.
212. Fruh M, Rolland F, Pignon JP, Seymour L, Ding K, Tribodet H, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3573-81.
213. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1813-21.
214. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilo D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(1):247-53.
215. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Gulshin J, Hanna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992;53(6):992-8.
216. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier SJ, Maestre J, Padilla J, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26(1):7-14.
217. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010;5(4):510-6.
218. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5755-60.
219. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2450-6.

220. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Jr., Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(17):1210-5.
221. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994;10(Suppl 1):S239-S44.
222. Sause W, Kolesar P, IV TS, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117(2):358-64.
223. Curran WJ, Jr. Evolving chemoradiation treatment strategies for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology (WillistonPark)* 2003;17(12 Suppl 13):7-14.
224. Furuse K, Fukutoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(17):2692-9.
225. Rowell NP, O'rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002140.
226. De Ruyscher D, Botterweck A, Drix M, Engels Johannesma M, Wanders R, Hochstenbag M, et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol* 2009;20(1):98-102.
227. Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscles. *JAMA* 1932;99:1391-6.
228. Narayan S, Thomas CR, Jr. Multimodality therapy for Pancoast tumor. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(9):484-91.
229. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. 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* 2007;25(3):313-8.
230. Shaw RR, Paulson DL, Kee JL. Treatment of Superior Sulcus Tumor by Irradiation Followed by Resection. *Ann Surg* 1961;154(1):29-40.
231. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(1):247-53.

232. Rusch VW. Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol* 2006;7(12):997-1005.
233. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. 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* 2007;2(8):694-705.
234. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. 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* 2009;27(19):3217-24.
235. Helbekkmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, Brunsvig PF, von PC, Hjelde HH, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007;97(3):283-9.
236. von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006;95(8):966-73.
237. Janni W, Kiechle M, Sommer H, Rack B, Gauger K, Heinrigs M, et al. Study participation improves treatment strategies and individual patient care in participating centers. *Anticancer Res* 2006;26(5B):3661-7.
238. Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer. Oslo: Norsk lungecancergruppe; KVIST-gruppen; 2008. Tilgjengelig fra: <http://www.nrpa.no/dav/4a8cff3640.pdf>
239. Abratt RP, Bogart JA, Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36(3):225-33.
240. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4001-11.
241. Sundstrom S, Bremnes R, Aasebo U, Aamdal S, Hatlevoll R, Brunsvig P, et al. 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* 2004;22(5):801-10.
242. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, Hopwood P, Harvey A, Qian W, et al. 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* 2002;325(7362):465.
243. Sundstrom S, Bremnes R, Brunsvig P, Aasebo U, Olbjorn K, Fayers PM, et al. Immediate or delayed radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? Data from a prospective randomised study. *Radiother Oncol* 2005;75(2):141-8.

244. Penel N, Brichet A, Prevost B, Duhamel A, Assaker R, Dubois F, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33(2-3):143-54.
245. Rodrigus P, de BP, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer* 2001;32(2):129-36.
246. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, Wells W, Dawson L, Millar BA, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(7):532-8.
247. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010;362(12):1119-27.
248. Yang SY, Kim DG, Lee SH, Chung HT, Paek SH, Hyun KJ, et al. Pulmonary resection in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with gamma-knife radiosurgery for synchronous brain metastases. *Cancer* 2008;112(8):1780-6.
249. Azzoli CG, Jr BS, Temin S, Ho W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6251-66.
250. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74.
251. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella F, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(11):847-57.
252. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3852-9.
253. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47(1):69-80.
254. Barlesi F, Pujol JL. Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials. *Lung Cancer* 2005;49(3):289-98.
255. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008;59(1):1-11.

256. Hotta K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. An overview of 48 elderly-specific clinical trials of systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;46(1):61-76.
257. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1336-43.
258. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.
259. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H, Krawczyk K, Krzakowski M, Zatloukal P, et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001;12(10):1375-81.
260. Jensen LH, Ostroff K, Bytter C. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2008;62(1):85-91.
261. Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, Villa E, Codes M, Kuten A, et al. Oral vinorelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. *J Thorac Oncol* 2008;3(9):994-1002.
262. Le Lay K, Myon E, Hill S, Riou-Franca J, Scott D, Sidhu M, et al. Comparative cost-minimisation of oral and intravenous chemotherapy for first-line treatment of non-small cell lung cancer in the UK NHS system. *Eur J Health Econ* 2007;8(2):145-51.
263. Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2493-501.
264. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129-39.
265. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2513-20.
266. Helland A, Skaug HM, Kleinberg L, Iversen ML, Rud AK, Fleischer T, et al. EGFR gene alterations in a Norwegian cohort of lung cancer patients selected for surgery. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):947-50.
267. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*

2009;361(10):947-57.

268. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361(10):958-67.

269. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.

270. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-22.

271. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2260-8.

272. Mitsudomi T, Morita S, Yatake Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.

273. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1394-400.

274. Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowling A, Seigel L, Albert D, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2. *J Clin Oncol* 2008;26(6):863-9.

275. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Groubec J, De RF, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1545-52.

276. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22(5):777-84.

277. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5892-9.

278. Scagliotti GV, Parikh P, von PJ, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-51.

279. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009;14(3):253-63.
280. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, von PJ, Manegold C, Martins RG, et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):556-61.
281. Zinner RG, Novello S, Peng G, Herbst R, Obasaju C, Scagliotti G. Comparison of patient outcomes according to histology among pemetrexed-treated patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer in two phase II trials. *Clin Lung Cancer* 2010;11(2):126-31.
282. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374(9699):1432-40.
283. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Steynakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):521-9.
284. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Lossch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate conversion with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(4):591-8.
285. Paz-Ares L, De MF, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):247-55.
286. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5116-23.
287. D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v116-v9.
288. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2184-91.
289. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542-50.

290. Reck M, von PJ, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1227-34.
291. Reck M, von PJ, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. 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* 2010;21(9):1804-9.
292. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von PJ, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9674):1525-31.
293. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007;57(2):229-32.
294. Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast cancer. *Breast* 2004;13(Suppl 1):S19-S28.
295. Rosen LS, Gordon D, Tchekhovskian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall-cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100(12):2613-21.
296. Hirsh V, Major PP, Lipton A, Cook RJ, Langer CJ, Smith MR, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 2008;3(3):228-36.
297. Al Husaini H, Wheatley-Price P, Clemons M, Shepherd FA. Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2009;4(2):251-9.
298. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-103.
299. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach JV, Perrone F, et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3(4):430-40.
300. Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009;135(6):1596-609.
301. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.

302. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. 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* 2012;13(3):300-8.
303. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De MF, von PJ, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-97.
304. Nagano T, Kim YH, Goto K, Kubota K, Ohmatsu H, Niho S, et al. Re-challenge chemotherapy for relapsed non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69(3):315-8.
305. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(21):1836-43.
306. Thatcher N, Cheng A, Parikh R, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, von PJ, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366(9496):1527-37.
307. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski M, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9557):1809-18.
308. Bradbury PA, Tu D, Seymour L, Isogai P, Zhu L, Ng M, et al. Economic analysis: randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):298-306.
309. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita T, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561-6.
310. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2780-7.
311. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5216-23.
312. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2013;13(10):685-700.
313. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer treatment reviews*

2014;40(2):300-6.

314. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011-9.

315. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693-703.

316. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94.

317. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13):1189-97.

318. Cutz JC, Craddock KJ, Torlakovic E, Brandao G, Carter RF, Bigras G, et al. Canadian anaplastic lymphoma kinase study: a model for multicenter standardization and optimization of ALK testing in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9(9):1255-63.

319. Wynes MW, Sholl LM, Dietz M, Schuurin E, Tsao MS, Yatabe Y, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *J Thorac Oncol* 2014;9(5):631-8.

320. McLeer-Florin A, Moro-Sibilot L, Meys A, Salmeron D, Lefebvre C, Ceccaldi F, et al. Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study. *J Thorac Oncol* 2012;7(2):348-54.

321. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lowy CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30(8):863-70.

322. Gold KA. ROS1--targeting the one percent in lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):2030-1.

323. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.

324. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39(1):55-61.

325. Desai SJ, Mehta AC, VanderBrug MS, Golish JA, Ahmad M. Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. *Chest* 1988;94(5):939-44.

326. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with

immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006;27(6):1258-71.

327. Huber RM, Fischer R, Hautmann H, Pollinger B, Haussinger K, Wendt T. Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(3):533-40.

328. Chella A, Ambrogi MC, Ribechini A, Mussi A, Fabrini MG, Silvano G, et al. Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2000;27(3):169-75.

329. Wahidi MM, Herth FJ, Ernst A. State of the art: interventional pulmonology. *Chest* 2007;131(1):261-74.

330. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006;28(1):200-18.

331. Ernst A, Feller-Koppman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1278-97.

332. Cavaliere S, Venuta F, Voccoli F, Toninelli C, La FB. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients. *Chest* 1996;110(6):1536-42.

333. Broxk HA, Risse EK, Paul MA, Grunberg K, Goding RP, Kunst PW, et al. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(4):973-8.

334. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008;84(994):418-27.

335. Ostler PJ, Clarke DP, Watkinson AF, Gaze MN. Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9(2):83-9.

336. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001;56(8):628-38.

337. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007;356(18):1862-9.

338. Management of patients with lung cancer: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2005. NICE clinical guideline 80. Tilgjengelig fra: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign80.pdf>

339. Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD004284.

340. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions

for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006716.

341. Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A(1):22-7.
342. Klimo P, Jr., Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005;7(1):64-76.
343. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486):643-8.
344. Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, Edmonds PM, Patel S. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med* 2004;18(5):418-31.
345. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352(4):377-9.
346. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):324S-39S.
347. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. 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* 1994;106(6 Suppl):320S-3S.
348. Bischof M, Debus J, Herfarth K, Muley T, Kappes J, Storz K, et al. Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-IV with or without radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2007;183(12):679-84.
349. Rea F, Callegaro D, Favaretto A, Loy M, Paccagnella A, Fantoni U, et al. Long term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14(4):398-402.
350. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, Luce S, Sotiriou C, Vermynen P, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998;19(2):141-51.
351. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30(1):23-36.
352. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000;83(1):8-15.
353. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al.

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* 2002;20(24):4665-72.

354. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006849.

355. Bunn PA, Jr., Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, et al. 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* 1995;13(7):1632-41.

356. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618-24.

357. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890-5.

358. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11(2):336-44.

359. Pijls-Johannesma MC, De RD, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004700.

360. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3054-60.

361. Turrisi AT, III. Integrating thoracic radiotherapy in the treatment of limited small-cell lung cancer. *Oncology (WillistonPark)* 1998;12(1 Suppl 2):15-8.

362. Turrisi AT, III, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265-71.

363. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM, et al. 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* 2004;59(4):943-51.

364. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, Brustugen OT, Brunsvig PB, Aasebø U, et al. Randomized phase II trial comparing two schedules of thoracic radiotherapy (TRT) in limited disease small-cell lung cancer (LD SCLC). *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl):7027.

365. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5(4):592-600.
366. Nasjonalt handlingsprogram for kurativ strålebehandling av småcellet lungecancer. Oslo: Norsk lungecancergruppe (NLCG), KVIST-gruppen; 2008. Tilgjengelig fra: <http://www.nlcg.no/sites/default/files/files/SCLC.pdf>
367. Arriagada R, Le CT, Borie F, Riviere A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(3):183-90.
368. Arriagada R, Monnet I, Riviere A. Prophylactic cranial irradiation (pci) for patients (pts) with small-cell lung cancer (sclc) in complete response (cr). *Eur J Cancer* 1995;31A(Suppl 5):S19.
369. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le PC, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341(7):476-84.
370. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997;33(11):1752-8.
371. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):467-74.
372. Quon H, Shepherd FA, Payne DG, Coy P, Murray N, Feld R, et al. The influence of age on the delivery, tolerance, and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(1):39-45.
373. Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, Sause W, Komaki R, Wagner H, et al. 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* 2000;89(9):1953-60.
374. Thatcher N, Faivre-Finn C, Lorigan P. Management of small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 2):ii235-ii9.
375. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac*

Oncol 2007;2(4):348-54.

376. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cucevia B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5441-7.

377. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658-67.

378. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, Moreau L, Bildat S, Ranson M, et al. Phase II comparative study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1743-9.

379. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97(2):162-9.

380. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilias G, Angelidou M, Palamidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5(7):601-7.

381. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4261-7.

382. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiyama T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91.

383. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Jr., Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2038-43.

384. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2530-5.

385. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664-72.

386. Chen G, Huynh M, Chen A, Fehrenbacher L, Gandara D, Lau D. Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008;9(1):35-8.

387. Pelayo AM, Gallego RO, Bonfill C, X, Agra VY. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*

2009;(4):CD001990.

388. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, Sun R, Ozretic L, Seidel D, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nature communications* 2014;5:3518.

389. Chen L, Travis W, Krug LM. Pulmonary neuroendocrine tumors: what (little?) do we know? *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:623-30.

390. Harris CC. I: Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris CC, red. *Pathology & Genetics, Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC; 2004.

391. Travis WD. Lung cancer. *Cancer Discov* 1995;75:191-202.

392. Travis WD. Lung tumors with neuroendocrine differentiation. *Eur J Cancer* 2009;45(Suppl 1):251-66.

393. Travis WD. Advances in neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 7):65-71.

394. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707-12.

395. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer and Metastasis Review* 2011;30(Suppl.1):3-7.

396. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.

397. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-59.

398. Harpole DH, Jr., Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992;54(1):50-4.

399. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119(6):1647-51.

400. Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Saltz LB. Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detection of neuroendocrine tumors: added value or an anachronism? *J Clin Oncol* 2011;29(3):e74-5.

401. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P, Buning-Kager JC, et al. 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 2012;48(5):662-71.

402. Korse CM, Taal BG, Bonfrer JM, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung and predicts a shorter survival. *Ann Oncol* 2011;22(12):2625-30.

403. Yendamuri S, Gold D, Jayaprakash V, Dexter E, Nwogu C, Demmy T. Is sublobar resection sufficient for carcinoid tumors? *Ann Thorac Surg* 2011;92(5):1774-8; discussion 8-9.

404. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli S, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol* 2013;8(10):1282-8.

405. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004;77(5):1781-5.

406. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010;89(3):998-1005.

407. Wirth LJ, Carter MR, Janne PA, Johnson BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004;44(2):213-20.

408. Canizares MA, Matilla JM, Cuello A, Edgar J, Muguruza I, Moreno-Mata N, et al. Atypical carcinoid tumours of the lung: prognostic factors and patterns of recurrence. *Thorax* 2014;69(7):648-53.

409. Neyman K, Sundset A, Naalsund A, Espinoza A, Solberg S, Kongerud J, et al. Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012;19(1):21-34.

410. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68(2):227-32.

411. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjard P, Fjallskog ML, Oberg K, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001;12(10):1383-91.

412. NCCN Guidelines Version 1.2015 Lung Neuroendocrine Tumors. www.NCCN.org. www.nccn.org [lest].

413. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer clinical trials* 1979;2(4):327-34.

414. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *Journal of clinical gastroenterology* 2006;40(7):572-82.

415. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):2986-91.
416. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403-10.
417. Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(1):338-45.
418. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378(9808):2005-12.
419. Mackley HB, Vignetic GM. Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. *Oncology* 2005;20(12):1537-43; discussion 44-5, 49.
420. Travis W, Krug L, Rusch V. Large cell neuroendocrine carcinoma. I: Raghavan D, Brecher M, Johnson D, eds. *Textbook of uncommon cancer*. New York: Wiley Blackwell; 2006.
421. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(6):287-92.
422. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago J, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Ann Thorac Surg* 2000;70(1):258-63.
423. Gollard R, Jhatakia S, Elliott M, Kosty M. Large cell/neuroendocrine carcinoma. *Lung Cancer* 2010;69(1):13-8.
424. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8774-85.
425. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Takiguchi Y, Sekine Y, Shibuya K, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;82(5):1802-7.
426. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Iwadate Y, Takiguchi Y, Uno T, et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(2):446-53.

427. Mazieres J, Daste G, Molinier L, Berjaud J, Dahan M, Delsol M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer* 2002;37(3):287-92.
428. Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Caer H, et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol* 2013;24(6):1548-52.
429. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53(1):111-5.
430. Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, Miyajima K, Shimada Y, Imai K, et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anti-cancer drugs* 2010;21(1):89-93.
431. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, Rena O, Casadio C, Mancuso M, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighteen cases and the efficacy of adjuvant treatment with octreotide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(4):819-24.
432. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, Takei H, Yamamoto N, Kunitoh H, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;49(2):217-23.
433. Igawa S, Watanabe R, Ito I, Morakami H, Takahashi T, Nakamura Y, et al. Comparison of chemotherapy for unresectable pulmonary high-grade non-small cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68(3):438-45.
434. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim JK, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that of small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2012;77(2):365-70.
435. Kozuki T, Fujimoto N, Ueoka H, Kiura K, Fujiwara K, Shiomi K, et al. Complexity in the treatment of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2005;131(3):147-51.
436. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S, Group EGW. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v220-2.
437. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353(15):1591-603.
438. Ulvestad B, Kjaerheim K, Moller B, Andersen A. Incidence trends of mesothelioma in Norway, 1965-1999. *Int J Cancer* 2003;107(1):94-8.
439. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007;62(Suppl 2):ii1-ii19.

440. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983;77(4):321-43.
441. Ribak J, Selikoff IJ. Survival of asbestos insulation workers with mesothelioma. *Br J Ind Med* 1992;49(10):732-5.
442. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax* 1997;52(6):507-12.
443. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(4):763-8.
444. Sorensen JB, Ravn J, Loft A, Brenoe J, Berthelsen AK. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(5):1090-6.
445. Duysinx B, Nguyen P, Louis J, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P, et al. Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Chest* 2004;125(2):489-93.
446. Hasani A, Alvarez JM, Wyatt M, Bydder S, Millward M, Byrne M, et al. Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for Trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 2009;4(8):1010-6.
447. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MN, Richard WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodule status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(1):54-63.
448. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. 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* 2011;12(8):763-72.
449. McAleer MF, Tsao AS, Liao Z. Radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(2):326-37.
450. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84(5):1685-92.
451. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(4):788-95.
452. Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Radiother*

Oncol 2006;80(1):13-8.

453. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1413-8.

454. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3007-13.

455. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18(7):1196-202.

456. Cao CQ, Yan TD, Cannon PG, McCaughan BC. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010;5(10):1692-703.

457. Hillerdal G, Sorensen JB, Sandstrom S, Riska H, Vikstrom A, Hjerpe A. Treatment of malignant pleural mesothelioma with carboplatin, liposomized doxorubicin, and gemcitabine: a phase II study. *J Thorac Oncol* 2008;3(11):1325-31.

458. Davis SR, Tan L, Ball DL. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Australas Radiol* 1994;38(3):212-4.

459. Bissett D, Macbeth FR, Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991;3(6):311-7.

460. Holsti LR, Pyrhonen S, Kajanti M, Mantyla M, Mattson K, Märsilä P, et al. Altered fractionation of hemithorax irradiation for pleural mesothelioma and failure patterns after treatment. *Acta Oncol* 1997;36(4):397-405.

461. Linden CJ, Mercke C, Albrechtsson U, Johansson L, Ewers SB. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. *Eur Respir J* 1996;9(12):2565-72.

462. De Ruyscher D, Slotman B. Treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey. *Radiother Oncol* 2003;68(3):299-302.

463. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van PW, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):511-6.

464. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of

local radiotherapy. *Chest* 1995;108(3):754-8.

465. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004;91(1):9-10.

466. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemy R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007;84(1):18-22.

467. Chapman E, Berenstein EG, Dieguez M, Ortiz Z. Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD003880.

468. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2636-44.

469. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. 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* 2005;23(28):6881-9.

470. Green J, Dundar Y, Doud S, Dizon R, Walley T. Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005574.

471. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest R, Corbiskley C, Norton A, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006;17(2):270-5.

472. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):756-63.

473. Hillerdal G, Sorensen JB, Sundstrom S, Vikstrom A, Hjerpe A. Treatment of malignant pleural mesothelioma with liposomized doxorubicine: prolonged time to progression and good survival. A Nordic study. *Clin Respir J* 2008;2(2):80-5.

474. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de VP, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35(3):479-95.

475. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002916.

476. Handy JR, Jr., Child AI, Grunkemeier GL, Fowler P, Asaph JW, Douville EC, et al. Hospital readmission after pulmonary resection: prevalence, patterns, and

predisposing characteristics. *Ann Thorac Surg* 2001;72(6):1855-9.

477. Nezu K, Kushibe K, Tojo T, Takahama M, Kitamura S. Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest* 1998;113(6):1511-6.

478. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N. Long-term postthoracotomy pain. *Chest* 1991;99(2):270-4.

479. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996;12(1):50-5.

480. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Naunheim K, Dowling RD, Ritter P, et al. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(4):1079-85.

481. Nasjonalt handlingsprogram for strålebehandling av ikke-småcellet lungecancer. Oslo: Norsk lungecancergruppe (NLCCG); KVIST-gruppen; 2008. Tilgjengelig fra: <http://www.nrpa.no/day/6c98c2d3c0.pdf>

482. Merrill WM. Radiation-induced lung injury. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc [oppdateret 20.06.2014; lest 20.08.2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.uptodate.com/content/radiation-induced-lung-injury>

483. Choi NC, Kanarek DJ. Toxicity of thoracic radiotherapy on pulmonary function in lung cancer. *Lung Cancer* 1994;10 (Suppl 1):S219-S30.

484. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski DM, Barriger RB, Bezjak A, et al. 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* 2014;98(5):1092-9.

485. Mao J, Kocak Z, Zhou S, Garst J, Evans ES, Zhang J, et al. 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* 2007;67(5):1360-9.

486. Harpole DH, Jr., Herndon JE, Wolfe WG, Iglehart JD, Marks JR. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression. *Cancer Res* 1995;55(1):51-6.

487. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(1):120-9.

488. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984;38(4):331-8.

489. Thomas P, Rubinstein L. Cancer recurrence after resection: T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1990;49(2):242-6.

490. Thomas PA, Jr., Rubinstein L. Malignant disease appearing late after operation for T1 N0 non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(6):1053-8.
491. Chiu CH, Chern MS, Wu MH, Hsu WH, Wu YC, Huang MH, et al. 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* 2003;125(6):1300-5.
492. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(5 suppl).
493. Virgo KS, Naunheim KS, McKirgan LW, Kissling ME, Lin JC, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative lung cancer treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(2):356-63.
494. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, Milas M, Wong RS, Nesbitt JC, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995;60(6):1563-70.
495. Schmidt-Hansen M, Baldwin JR, Hasler E. What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):821-4.
496. Mollberg NM, Ferguson MK. Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach. *Ann Thorac Surg* 2013;95(3):1112-21.
497. Rubins J, Unger M, Colice GL. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):355S-37S.
498. Sonobe M, Yamada T, Sato M, Menju T, Aoyama A, Sato T, et al. Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2546-54.
499. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(1):75-81.
500. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. 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* 2013;143(5 Suppl):e437S-54S.
501. Vansteenkiste J, Crino L, Doms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(8):1462-74.
502. Gorenberg M, Bar-Shalom R, Israel O. Patterns of FDG uptake in post-

thoracotomy surgical scars in patients with lung cancer. Br J Radiol 2008;81(970):821-5.

503. Takenaka D, Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Onishi Y, Matsumoto K, et al. 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 2010;74(3):458-64.

504. Shon IH, O'doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. Semin Nucl Med 2002;32(4):240-71.

505. Weigel TL, Kosco PJ, Dacic S, Rusch VW, Ginsberg RJ, Luketich JD. Postoperative fluorescence bronchoscopic surveillance in non-small cell lung cancer patients. Ann Thorac Surg 2001;71(3):967-70.

506. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst 1997;89(23):1782-8.

507. Nasjonal helseplan (2007-2010). Særtrykk av St.prp. nr.1 (2006-2007) kapittel 6. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2009. Tilgjengelig fra: www.regjeringen.no

508. Goldstraw P, Crowley J, Chansinsirakul K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2(8):706-17.

509. Kontrastmengde etter kjøttvekt [nettside]. Oslo: Norsk forening for thoraxradiologi [oppdatert 15.04.2013; lest 25.11.2013]. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/spesial/Norsk-forening-for-thoraxradiologi/Nyheter/kontrast-etter-kjottvekt/>

510. NFTR Protokoll 1: CT Thorax rutine. Oslo: Norsk forening for thoraxradiologi; 2012. Tilgjengelig fra: https://legeforeningen.no/PageFiles/17364/NFTR%20protokoll1_181012.pdf

511. Gottlieb R. CT onco lung mass. Oak Brook, IL: Radiological Society of North America; 2013. RSNA Radiology Reporting Templates. Tilgjengelig fra: <http://www.radreport.org/txt/0000016>

Vedlegg 1 TNM atlas

Lungekreft

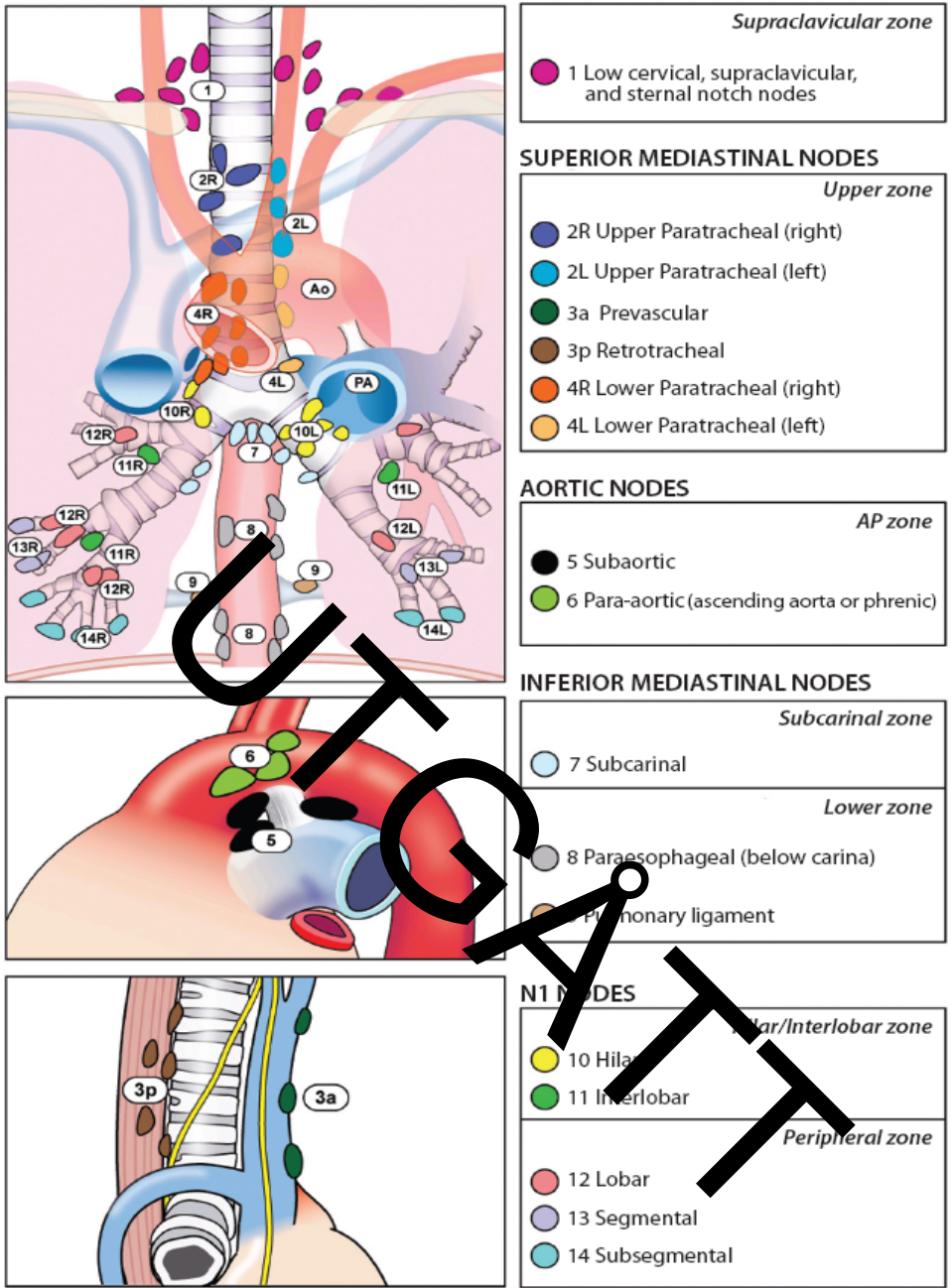
TNM klassifisering, UICC 7. utgave

TX	Positive cytology only
T1	≤3 cm
T1a	≤2 cm
T1b	>2-3 cm
T2	Main bronchus ≥2 cm from carina, invades visceral pleura, partial atelectasis
T2a	>3-5 cm
T2b	>5 cm-7 cm
T3	>7 cm; chest wall, diaphragm, pericardium, mediastinal pleura, main bronchus <2 cm from carina, total atelectasis, separate nodule(s) in same lobe
T4	Mediastinum, heart, great vessels, carina, trachea, oesophagus, vertebra; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N1	Ipsilateral peribronchial, ipsilateral hilar
N2	Subcarinal, ipsilateral mediastinal
N3	Contralateral mediastinal or hilar, scalene or supraclavicular
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contra-lateral lobe; pleural nodules or malignant pleural or pericardial effusion
M1b	Distant metastasis

Stadieinndeling, UICC 7. utgave

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a,b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Lymfeknute-oversikt, UICC 7. utgave



Mesotheliom

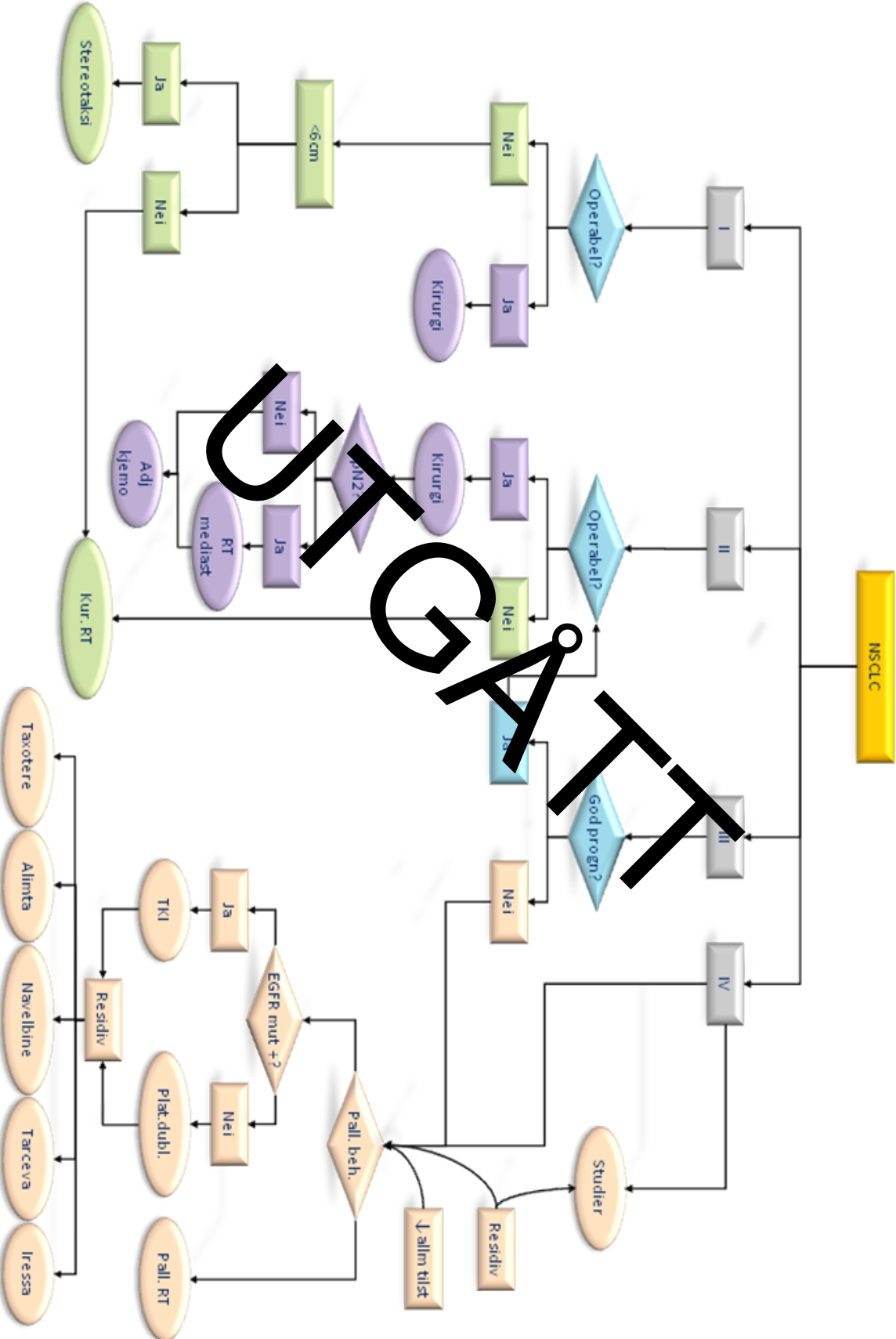
TNM klassifisering, UICC 7. utgave

T1	Ipsilateral parietal pleura
T1a	No visceral pleura
T1b	Visceral pleura
T2	Ipsilateral lung or diaphragmatic muscle
T3	Endothoracic fascia, mediastinal fat, focal chest wall or non-transmural pericardium
T4	Contralateral pleura, peritoneum, diffuse or multifocal chest wall, mediastinal organs, myocardium, spine, transmural pericardium or pericardial effusion
N1	Ipsilateral bronchopulmonary or hilar
N2	Subcarinal, ipsilateral mediastinal or internal mammary and peridiaphragmatic
N3	Contralateral mediastinal or internal mammary, ipsilateral or contralateral supraclavicular
M1	Distant metastases

Stadieinndeling, UICC 7. utgave

Stage I	T1	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	N3	M0
	Any T	Any N	M1

Vedlegg 2 Behandlingsalgoritme NSCLC



APPENDIX

I: Fig 2-4 Tumor utbredelse, TNM (508)

TX	Primær tumor kan ikke påvises. Tumor bekreftes ved cytologi av ekspektorat / bronkial skyllevæske, men kan ikke påvises radiologisk eller bronkoskopisk
T0	Ingen erkjennbar primærtumor (verken radiologisk eller cytologisk)
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor \leq 3 cm i største diameter omgitt av lungeparenkym eller viscerale pleura, distalt for hovedbronkus (bronkoskopi)
T1a	Tumor \leq 2 i største diameter (og overflatisk tumor begrenset til bronkialvegg uavhengig av størrelse og lokalisasjon)
T1b	Tumor $>$ 2 cm, men \leq 3 cm, i største diameter
T2	Tumor $>$ 3 cm og \leq 7 cm i største diameter
T2a	<ul style="list-style-type: none">• Tumor $>$ 3 cm, men \leq 5 cm i største diameter• Eller tumor som affiserer hovedbronkus \geq 2 cm fra carina• Eller tumor som invadere pleura viscerale• Eller tumor som gir partiell atelektase/obstruktiv pneumoni
T2b	Tumor $>$ 5 cm, men \leq 7 cm i største diameter
T3	<ul style="list-style-type: none">• Tumor $>$ 7 cm eller tumor (uansett størrelse) med en av følgende egenskaper:<ul style="list-style-type: none">• Innvekst i brystvegg (inkludert pancoast superior sulcus svulster uten affeksjon av corpus vertebra, spinalkanal, subclaviakar, øvre plexus brachialis, C8 og over), ribben, diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura eller parietale perikardium• Tumor i hovedbronkus $<$ 2 cm fra carina uten affeksjon av carina• Tumor assosiert med atelektase av hele lungene• Separat lesjon(er) i samme lapp som primærtumor
T4	Tumor uansett størrelse med følgende egenskaper: <ul style="list-style-type: none">• Innvekst i mediastinalt fettvev, hjerte, store kar, carina, plexus brachialis, corpus vertebra eller innvekst/kompresjon av esofagus, trachea, nervus laryngeus recurrens eller vena cava superior• Pancoast tumor med affeksjon av corpus vertebra, spinalkanal, subclaviakar, øvre plexus brachialis (C8 og over)• Separat tumor (metastase) i annen, ipsilateral lungelapp
Regionale lymfeknuter / N-stadium:	
Nx	Regionale lymfeknuter kan ikke vurderes
N0	Ingen påvisbare patologiske regionale lymfeknuter

N1	Metastaser til ipsilaterale peribronkial og/eller ipsilaterale hilære lymfeknuter, og intrapulmonale lymfeknuter inkludert lymfeknuter i direkte i relasjon til primærtumor
N2	Metastaser til ipsilaterale mediastinale og/eller subcarinale lymfeknuter
N3	Metastaser til kontralaterale mediastinale, kontralaterale hilære, ipsilaterale eller kontralaterale scalenius - eller supraklavikulære lymfeknuter

Fjernmetastaser / M-stadium:

Mx	Forekomst av fjernmetastaser kan ikke vurderes
M0	Ingen påviste fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser tilstede
M1a	<ul style="list-style-type: none"> • Separat tumor i kontralateral lungelapp • Pleurale eller pericardiale metastaser • Pleural eller perikard malign effusjon
M1b	Fjernmetastaser

Figur 3 Lymfeknutenivåer i toraks: De ulike lymfeknute-nivåene er definert for CT, og en bør være oppmerksom på midlinjen 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. (Fritt etter The IASLC Lung Cancer Staging Project, 7th ed (2009) (25) – Lymph node map (<http://iaslc.org/about-iaslc/publications/>) med gode illustrasjoner både for bronkoskopi og radiologi.

-	-	-	+	Supraklavikulær/Scalenus	
-	-	-	+	(ipsi- og/eller kontralateral)	
-	-	-	+	Kontralateral	Mediastinal
-	-	+		Ipsilateral	
-	-	+		Subcarinal	
-	-	-	+	Kontralateral	Hilær
-	+			Ipsilateral	
-	+			Peribronkial (ipsilateral)	
N0	N1	N2	N3	Lymfe knute (N)	

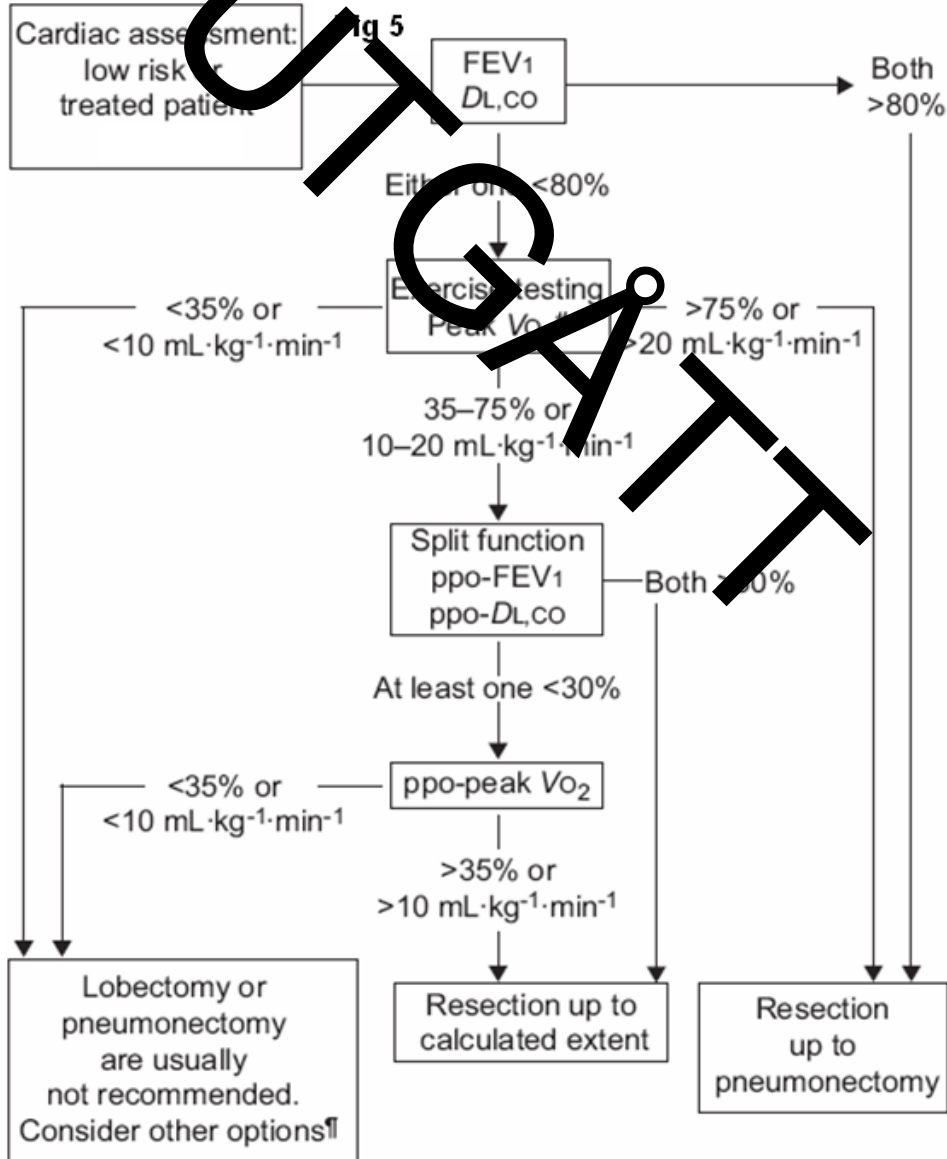
Figur 4 Klinisk stadium

(Fritt etter The IASLC Lung Cancer Staging Project, 7th ed 2009)

TNM	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

II Figur 5 – 9 Vurdering av pasient

Respirasjonsfysiologisk utredning og preoperativ risiko vurdering



Lungefunksjonsvurdering (Fig 6)

- FEV1 og DLCO > 80% (operabel)
 - ↓ Dersom FEV1 og/eller DLCO 40-80%
- Stair CT – Shuttle WT – 6MWT
 - ↓ Dersom FEV1 og/eller DLCO ≤40%
- CPET – VO₂ max

Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO₂Max etter kirurgisk reseksjon

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

Pneumektomi

- pre FEV1 = % av predikert verdi av FEV1 (post bronkodilatator)
- Kvantitativ lunge-perfusjonsscintigrafi
- predikert postoperativ (ppo) FEV1 = pre FEV1 x (1 - % del perfusjon i den del av lunge som skal fjernes)
- ppo for DLCO og VO₂ max regnes ut på samme måte

Figur 7 Praktisk eksempel på bruk av algoritme for å estimere predikert postoperativ lungefunksjon ved preoperativ vurdering av vertens lungefunksjon

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
$\text{ppo FEV1} = \text{pre FEV1} \times ((19-a) - b)/19-a$	$= \text{pre FEV1} \times (1 - \text{andel perfusjon resektert lunge})$
RUL =3, ML =2, MLL =5, LLL =3, L =2, LLL =4 Totalt 19 segmenter	

• **UL-lobectomi sin:** $\text{ppo FEV}_1 = 1.0L \times 0.8 = 0.8L$ (30%)
 (obstruerte = 0 og resekterte segmenter =4)

• **Bilobectomi (OL+Lingula):** $\text{ppo FEV}_1 = 1.0L \times 0.7 = 0.7$ (27%)
 (obstruerte = 0 og resekterte segmenter =5)

• **Pneumonectomi:**
 $\text{ppo FEV}_1 = 1.0L \times 0.5$ (19%)

Transfer factor (TF) og VO2Max kan brukes på samme måte som FEV1

Fig 8 Kardial funksjon og vurdering av operabilitet

A. Avstå midlertidig fra operasjon: dersom ustabil iskemisk hjertesykdom, aktuell alvorlig rytmeforstyrrelse eller alvorlig klaffesykdom.

B. Revidert Cardiac Risk Index (RCRI) – kardial risikovurdering –(51)

Seks uavhengige prediktorer for betydelige komplikasjoner
1. Høy-risk kirurgi (vasklær kirurgi, åpen intraperitoneal eller intratorakal kirurgi)
2. Anamnese på iskemisk hjertesykdom (tidligere MI eller positiv CPET, aktuell brystsmerte forårsaket av myokard iskemi, nitrat-behandling, eller patologiske Q-bølger i EKG, tidligere coronar revaskulering teller ikke alene)
3. Anamnese på hjertesvikt (kompensert eller tidligere)
4. Diabetes mellitus, IDDM (insulin trengende)
5. Tidligere hjerteslag
6. Preoperativ serum kreatinin ≥ 3.0 mg/dL (177 μ mol/L)

Sannsynlighet for kardial død, non-fatal myokard infarkt, og non-fatal hjertestans, avhengig av antall prediktorer.
0 risiko faktorer - 0.4% (95% CI: 0.1-0.8)
1 risiko faktorer - 1.0% (95% CI: 0.5-1.6)
2 risiko faktorer - 2.4% (95% CI: 1.3-3.5)
≥ 3 risiko faktorer - 5.4% (95% CI: 2.8-7.9)

Sannsynlighet for kardial død og non-fatal myokard infarkt, hjertestans eller ventrikkelflimmer, lungeødem, og komplett ledningsblokk, avhengig av antall prediktorer og bruk av B-blokker
0 risiko faktorer - 0.4 to 1.0% versus <1% med B-blokker
1 – 2 risiko faktorer - 2.2 to 6.6% versus 0.8 to 1.6% with beta blockers
≥ 3 risiko faktorer - >9% versus >3% with beta blockers

Figur 9

ECOG Performance Status	
Grad	ECOG – PS
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 alle 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 stol mer enn 50 % av våken tid.
4	Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol.
5	Død

III. Minimumskrav til teknisk utførelse av CT toraks og øvre abdomen

Intravenøs kontrast 350mg I/ml (kan måtte justeres og evt. utelates pga. nyresvikt), enten tilpasset pasientens vekt og kroppstype (509), eller

- Små pasienter (<60kg) = 100ml
- Gjennomsnittspasienten (60-85kg) = 150ml
- Store pasienter (>85kg) = 200ml
- Injeksjonshastighet 4.5ml/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 (53)
- Undersøkelsen rekonstrueres med (510)
 - 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

- 8 mm aksiale MIP hvis CAD (computed-assisted image analysis) ikke brukes systematisk
- 1mm aksiale sammenhengende snitt med middels støyreducerende algoritme ved subsolide lungenoduli (158;511)

IV. Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet (54;55)

Modellen som beregner risikoen for malignitet beskrives ved følgende ligning:

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 (2,718281828459045) 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 >5år 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

V. Forslag til mal for beskrivelse av en toraks og øvre abdomen

(Modifisert etter Felles faglige retningslinjer for thorax-radiologi i Helseregion Vest 21.12.2011 – intern dokument) og RSNA Informatics Reporting; <http://radreport.org/txt/0000016> (510;511)

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

Volum-CT med intravenøs (og peroral) kontrast. Til sammenligning (røntgen / CT tatt dd.mm.åååå).

Trachea og (...) bronkier er upåfallende og åpne. Forsnevret / okkludert (...) bronkus.

I (høyre / venstre) lunges (over- / midt- / underlapp) er det en malignitetssuspekt (solid / delvis solid / mattglass) lesjon som i aksialplanet måler (mm x mm) og har største diameter (mm) i (koronal- / sagittalplanet). Den er (spikulert / lobulert / jevnt avgrenset). Den ligger an mot (...). Det er (ingen / mistanke om / sikker) innvekst i (angi naboorganer).

Det er (ingen / partiell / total) atelektase i (over- / midt- / underlapp) distalt for tumor.

Det er (ingen / en / flere) malignitetssuspekt(e) lesjon(er) på samme side i (over / midt / underlappen).

Patologisk forstørrede lymfeknuter (peribronkialt / i hilus / i mediastinum) (ipsilateralt / kontralateralt) i nivå (). Grensestore / påfallende utseende, men ikke patologisk forstørrede lymfeknuter (peribronkialt / i hilus / i mediastinum) (ipsilateralt / kontralateralt) i nivå ().

Det er (en / flere) metastasesuspekt(e) lesjon(er) i (kontralaterale lunge, lever, binyre, skjelett, annet).

Det er (ingen / lite / mye) (høyre- / venstresidig) pleuravæske og (ingen / lite / mye) perikardvæske.

Bifunn: (bifunn).

R: (mm) lesjon (med utseende som / sterkt suspekt på / suspekt på) primær lungecancer i (høyre / venstre) lunges (over-/ midt- / underlapp) (uten / med) forstørrede lymfeknuter og (ingen / mistanke om) metastaser i (angi organ). (Tentativ staging TnNm).

VI. Molekylær diagnostikk

Prøvetaker: 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; man bør derfor unngå prøvetakning på fredager eller like før høytidsdager.

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.

For DNA sekvensering bør andelen tumorceller være minst 50 %, men med gode tekniske prosedyrer kan man også benytte materiale med 10-20 % tumorceller. Enkelte metoder med høy deteksjonsfølsomhet kan detektere mutasjoner med < 10 % innhold av tumorceller.

Svrapporten fra patolog til kliniker bør inneholde følgende informasjon:

- Morfologisk diagnose
- Kvalitet/størrelse på materialet
- Mengde tumorceller i området som er benyttet for molekylærpatologisk undersøkelse
- Molekylærpatologisk metode
- Hvilke eksoner som er undersøkt og resultat
- Ved påvist mutasjon, bør både lokalisasjon (ekson) og type mutasjon oppgis.
- Om mutasjonen er aktiverende eller hemmende
- Ved dårlig DNA kvalitet bør dette bemerkes og mulig årsak oppgis (lang fikseringstid, formalin kvalitet, dekalinerende materiale)

- Analyse på molekylær patologiske avdelinger bør gjøres minst en gang ukentlig, med maks svartid 10 arbeidsdager

EGFR mutasjoner

Epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR) finnes normalt på overflaten til epiteliale celler og er ofte overtrykt i forskjellige former for kreft. Prevalensen av EGFR-mutasjoner i adenokarsinomer er ca. 10 % i vestlige land og opptil 50 % i asiatiske land, med høyest forekomst blant asiatiske kvinner. EGFR-mutasjoner har høyest frekvens hos ikke-røykere og kvinner. Mutasjoner er vanligere i ikke-mucinøse adenokarsinomer med "lepidisk" vekstmønster (tidligere bronkioloalveolært karsinom), og i adenokarsinomer med papillært og/eller mikropapillært vekstmønster. Mutasjoner i ekson 18, 19 og 21 er forbundet med respons på behandling med tyrosin kinase-hemmere, mens mutasjoner i ekson 20 som regel er forbundet med resistens mot behandling med disse (134). Det finnes flere metoder for påvisning av mutasjoner i EGFR genet, deriblant DNA sekvensering og Amplification Refractory Mutation Systems (ARMS).

EML4-ALK translokasjoner

Translokasjonen i anaplastisk lymfom kinase (ALK) –genet resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK). Denne translokasjonen er påvist i ca 2-5 % av ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC) av ikke plateepitelkarsinom-type, og er forbundet med respons på behandling med ALK-hemmeren crizotinib (Xalkor[®]). Det anbefales at alle pasienter som i dag testes for EGFR-mutasjoner testes med IHC som primærskanning for ALK-rearrangering. Ved positiv ALK-IHC-test anbefales at ALK-positivitet bekreftes ved FISH-analyse. Ved negativ IHC kan FISH likevel bes utført, dersom pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet. Testen kan utføres på histologiske prøver, cytologisk materiale og celleblokk (119;121;122).

KRAS mutasjoner

KRAS mutasjoner forekommer hos opptil 30 % med adenokarsinom, og hyppigst påvist hos ikke-asiatere og røykere (123;124). Mutasjoner er lokalisert til kodon 12, 13 og 61, og kan påvises ved DNA sekvensering. KRAS mutasjoner er assosiert med resistens ved TKI behandling. Sekvensering mtp KRAS mutasjoner kan være nyttig som ledd i molekylærpatologisk undersøkelse for ALK (119;122).

Ved mutasjonsanalyser med lite innhold av tumorceller og negativ EGFR-analyse, kan også påvisning av KRAS mutasjon redusere tvilen om falsk negativ EGFR, da disse mutasjonene sjelden opptrer samtidig (120).

Også andre molekylærpatologiske analyser, som ROS1, HER2, PIK3CA, AKT, BRAF, i tillegg til andre kan bli aktuelle, men som foreløpig ikke er i rutinemessig bruk.

VII. Besvarelse av resektater

- Angi tumors histologiske type (114;115;117;118)
- Tumors lokalisasjon (bronkhus/perifer/annet)
- Tumors størrelse/angi største diameter (mm)
- Tumors utbredelse

- Reseksjonsrender i bronkus/store kar/tilheftet vev: (fri/ikke fri)
- Gjennomvekst av elastisk membran (påvist/påvist i/gjennom pleura viscerale/påvist i pleura parietale)
- Lymfeknuter: i hovedpreparat (Antall, hvorav antall med tumorvev). Lokalisasjon.
- Lymfeknuter på separat glass (Antall, hvorav antall med tumorvev). Hvis flere glass, spesifiser jmf. Remisse. Perinodal vekt angis
- Lungevev utenom tumor (normal/eventuell patologi)
- Mutasjonsstatus (NSCLC)

UTGÅTT

Faglige retningslinjer utarbeides innenfor områder der Helsedirektoratet mener at en retningslinje er egnet til å forbedre kvaliteten på tjenesten. Det kan være behov for en faglig retningslinje når det er påvist for dårlig standard, stor variasjon i praksis og urimelig ressursfordeling. Faglige retningslinjer utarbeides etter en fast metode der det legges vekt på oppdatert faglig kunnskap, åpenhet, tverrfaglighet og brukermedvirkning. Begrepet retningslinjer brukes også om retningslinjer utgitt med hjemmel i forskrift, disse retningslinjene kategoriseres ikke som nasjonale faglige retningslinjer.

UTGÅTT

Helsedirektoratet

Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo

Tlf.: 810 20 050

Faks: 24 16 30 01

www.helsedirektoratet.no