

STGATF

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

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

Utgitt: 05/2015

Publikasjonsnummer: IS-2337

ISBN-nr. 978-82-8081-397-8

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7800 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

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

Lenke til pdf: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/>

Forfattere: Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital
Ashraf, Haseem, Anus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital
Haram, Per Magnus, St. Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Helvoirt, Rene van, Sørlandet Sykehus
Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital
Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

FORORD

Redaksjonskomiteen består av:

Odd Terje Brustugun (leder)

Haseem Ashraf

Roy Bremnes

Lars Fjellbirkeland

Øystein Fløtten

Per Magnus Haram

Ellinor Heitmann

René van Helvoirt

Elin Richardsen

Tidligere utgaver:

04/2011 IS-2060 (1. utgave)

07/2011 IS-2124 (2. utgave)

09/2014 IS-2201 (3. utgave)

12/2014 IS-2267 (4. utgave)

U
T
G
A
T
T

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 faggruppenes 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 faggruppenes 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. Handlingsprogrammet vil etter hvert suppleres med veiledning for sykepleiere og andre faggruppers arbeid med pasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet. Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å levere 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 forsvarlighet 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 forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere 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, mesoteliom og thymom.

Innholdet i de nasjonale retningslinjer for lungekreft, mesoteliom og thymom vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, med bistand fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom er publisert 11. mai 2015.

Bjørn Guldvog



Helsedirektør

FORORD	2
INNHold	3
INNLEDNING	15
SAMMENDRAG	16
1 FIGURLISTE	31
2 FORTKORTELSER	32
3 EPIDEMIOLOGI	35
3.1 Forekomst	35
3.1.1 Kjønn	36
3.1.2 Alder	36
3.2 Stadiefordeling	38
3.3 Histologi	38
3.4 Røyking	39
3.5 Overlevelse	39

INNHOOLD

4	LUNGEKREFT I ALLMENNPRAKSIS	41
4.1	Generelle betingelser	41
4.1.1	Tobakksintervensjon	41
4.2	Primærhelsetjenestens viktigste rolle for denne pasientgruppen	42
4.3	Utredning i allmennpraksis - Pakkeforløp	42
4.3.1	Henvisningsrutiner/Begynnet mistanke	43
4.4	Oppfølging av lungekreft i allmennpraksis	43
4.4.1	Under aktiv behandling	43
4.5	Etter avsluttet behandling i sykehus	44
4.5.1	Overføring av kontrollene til primærhelsetjenesten	44
4.5.2	Fatigue	44
4.6	Nyttige adresser/referanser for allmennpraktikere	45
4.7	Lærebøker	45
5	FORLØPSTIDER	46
5.1	Om Pakkeforløp for kreft	46
5.2	Forløpstider for lungekreft	46
6	DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	48
6.1	Hensikt	48

INNHOOLD

6.2 Presentasjonsformer	48
6.3 Utredning av lungekreft - kortversjon	48
6.3.1 Bilde diagnostikk og utredning	49
6.3.2 Klinisk undersøkelse	50
6.3.3 Invasiv diagnostikk av primærtumor	50
6.3.4 Invasiv diagnostikk av patologiske mediastinale lymfeknuter	50
6.3.5 Kreftmelding	50
6.3.6 Oppsummering	51
6.4 Bilde diagnostikk	51
6.4.1 Rtg toraks	51
6.4.2 CT toraks og abdomen	53
6.4.3 PET-CT	54
6.4.4 Ultralyd	56
6.4.5 MR	56
6.5 Laborietester	57
6.5.1 Tumormarkører	57
6.6 Prøvetaking til morfologisk diagnostikk	57
6.6.1 Sputum cytologi	57
6.6.2 Bronkoskopi med biopsi/cytologi og endobronkial ultralyd (EBUS)	57
6.6.3 Endoøsofageal ultralydveiledet fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC)	59
6.6.4 Transtorakal lungebiopsi (TTNA)	59
6.6.5 Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner	60
6.6.6 Mediastinoskopi	60
6.6.7 Torakoskopi	60
6.6.8 Pleuravæskeanalyse	60
6.7 Histologisk klassifikasjon	61

INNHOOLD

6.7.1	Spesifikt og molekylær karakterisering:	61
6.8	Solitær pulmonal nodulus (SPN)	68
6.8.1	Deteksjon av pulmonale noduli	68
6.8.2	Karakteristika ved lungesnuder	69
6.8.3	Klassifisering av noduli	70
6.8.4	Solid SPN (flytskjema)	74
6.8.5	Subsolid SPN (flytskjema)	75
6.9	Lungefunksjon og vurdering av operabilitet	76
6.10	Hjertefunksjon og vurdering av operabilitet	76
6.11	Funksjonsstatus – Performance stadium (PS)	76
6.12	Screening for lungekreft	77
6.12.1	Generelle forutsetninger	77
6.12.2	Utfordringer for "lungekreft-screening"	78
6.12.3	Studier	78
6.12.4	Konklusjon	78
7	KURATIV BEHANDLING AV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC)	80
7.1	Kirurgi	80
7.1.1	Indikasjoner	81
7.1.2	Spesielle situasjoner	81
7.1.3	Kirurgisk teknikk	82
7.2	Strålebehandling	83
7.2.1	Preoperativ strålebehandling	83
7.2.2	Postoperativ strålebehandling	84
7.2.3	Stereotaktisk strålebehandling	84

INNHOOLD

7.2.4	Radiofrekvensablasjon (RFA)	85
7.3	Kombinert onkologisk behandling	86
7.3.1	Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi	86
7.3.2	Preoperativ kjemoterapi (st IIIA)	87
7.3.3	Adjuvant (konsoliderende) kjemoterapi etter kurativ strålebehandling	87
7.3.4	Stadium III	87
7.4	Sulcus superior tumor (Pancoast-tumor) og lokalt avanserte brystveggssvulster	88
7.4.1	Utredning	89
7.4.2	Konkomitant kjemoradioterapi	89
7.4.3	Strålebehandling	89
7.4.4	Medikamentell behandling	89
7.4.5	Kirurgi	90
7.4.6	Postoperativ behandling	90
7.5	Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft	91
7.5.1	Oppfølging av komplikasjoner	92
7.5.2	Oppfølging med hensyn til tumorresidiv	92
7.5.3	Oppfølging med hensyn til utvikling av ny primærtumor	93
7.5.4	Oppfølgingsintensitet og undersøkelsesmetoder	93
7.5.5	Røykeslutt	93
8	PALLIATIV / LIVSFORLENGENDE BEHANDLING AV NSCLC	95
8.1	Palliativ strålebehandling	95
8.1.1	Torakal bestråling	95
8.1.2	Hjernebestråling	96
8.1.3	Skjelettbestråling	96
8.2	Palliativ lungekirurgi	96

INNHOOLD

8.3 Palliativ kjemoterapi	96
8.3.1 Førstelinjens kjemoterapi	97
8.4 Målstyrt behandling første linje	99
8.4.1 Tyrosinkinasehemmere	99
8.4.2 Behandling basert på histologi	100
8.5 Vedlikeholdsbehandling	100
8.6 Angiogenesehemmere	101
8.7 Bisfosfonater	101
8.8 Residivbehandling	102
8.8.1 Kjemoterapi	103
8.8.2 ALK-EML4 og ROS1	103
8.8.3 Tredje- og fjerde linje	105
8.9 Bronkoskopisk intervensjon	105
8.9.1 Indikasjoner	105
8.9.2 Behandlingsresultater	107
8.9.3 Organisering av tilbudet i Norge	107
8.9.4 Henvising	107
8.10 Kontrollopplegg etter ikke-kurerende behandling	108
8.10.1 Kontroll etter 1. linje	108
8.10.2 Kontroll etter ytterligere behandlingslinjer	109
8.10.3 Ingen aktiv behandling:	109
9 KOMPLIKASJONER VED LUNGEKREFT OG ØYEBLIKKELIG HJELP-SITUASJONER	110
9.1 Vena cava superior syndrom (VCSS) - Stokes krage	110

INNHOOLD

9.1.1	Symptomer	111
9.1.2	Diagnostikk	111
9.1.3	Behandling	111
9.2	Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier	112
9.2.1	Symptomer	112
9.2.2	Diagnostikk	112
9.2.3	Behandling	112
9.3	Truende tverrsnittlesjon	112
9.3.1	Symptomer	113
9.3.2	Diagnostikk	113
9.3.3	Behandling	113
9.4	Hyperkalsemi	113
9.4.1	Typiske symptomer	114
9.4.2	Diagnostikk	114
9.4.3	Differensialdiagnose	114
9.4.4	Behandling	114
9.5	Tromboembolisk sykdom hos kreftpasienter	114
10	KURATIV BEHANDLING AV LOKALISERT SMÅCELLET LUNGEKREFT (SCLC T1-4N0-3M0) - BEGRENSET SYKDOM	115
10.1	Definisjon begrenset sykdom (SCLC-LD), behandlingsmodaliteter og behandlingseffekt	115
10.2	Kirurgisk behandling	115
10.3	Onkologisk behandling	116
10.3.1	Medikamentell behandling	116
10.3.2	Strålebehandling	118

INNHOOLD

10.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand	120
10.5	Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer	121
11	PALLIATIV BEHANDLING AV METASTATISK SMÅCELLET LUNGEKREFT (SCLC T1-4N0-3M1) - <i>UTBREDT SYKDOM</i>	122
11.1	Definisjon utbredt sykdom	122
11.2	Kjemoterapi	122
11.2.1	Karboplatin-etoposid	123
11.2.2	ACO	123
11.2.3	Karboplatin-irinotecan	124
11.3	Strålebehandling	124
11.3.1	Torakal strålebehandling	125
11.3.2	Hjernebestråling	125
11.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand	126
11.5	Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer	127
12	NEUROENDOKRINE LUNGESVULSTER (KARSINOID OG STORCELLEDE NEUROENDOKRINE KARSINOMER)	128
12.1	Patologi	128
12.2	Svulster med neuroendokrin differensiering (WHO)	128
12.3	Histologisk undersøkelse	129
12.4	Typiske og atypiske karsinoide svulster	129

INNHOOLD

12.4.1	Utredning	129
12.4.2	Kirurgi	130
12.4.3	Kjemoterapi	130
12.4.4	Strålebehandling	131
12.4.5	Kontroller	131
12.5	Storcellede nevroendokrine karsinomer (LCNEC)	131
12.5.1	Utredning	132
12.5.2	Kirurgi	132
12.5.3	Kjemoterapi	132
12.5.4	Strålebehandling	132
12.5.5	Kontroller	132
13	MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM (C45)	134
13.1	Årsak og insidens	134
13.2	Sykdomsutvikling	134
13.3	Arbeidsmedisinsk vurdering	134
13.4	Diagnostikk	135
13.5	TNM-klassifisering	135
13.6	Behandling	136
13.7	Multimodal behandling i forbindelse med kirurgi av mesoteliom	137
13.7.1	Kirurgi	137
13.7.2	Postoperativ strålebehandling	139
13.7.3	Adjuvant kjemoterapi	139
13.8	Aktuell behandling med direkte palliativt mål	140

INNHOOLD

13.9	Strålebehandling	140
13.9.1	Strålebehandling mot toraksvegg	140
13.9.2	Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler	141
13.10	Medikamentell behandling	141
13.10.1	Kjemoterapi	141
13.10.2	Defactinib	142
13.11	Pleurodese	142
13.12	Kirurgi	143
14	THYMUS-SVULSTER (C37)	144
14.1	Stadieinndeling	144
14.2	Utredning	144
14.3	Myastenia gravis	145
14.4	Patologi	145
14.4.2	Immunhistokjemi	146
14.5	Kirurgisk behandling	147
14.5.1	Behandlingsstrategi	147
14.6	Onkologisk behandling	148
14.6.1	Palliativ behandling	148
14.7	Oppfølging	150
15	PROSESS OG METODE FOR UTARBEIDING AV RETNINGSLINJENE	151

INNHOOLD

15.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	151
15.2	Kunnskapsbasert prosedyre	151
15.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	152
15.4	Bakgrunn og arbeidsprosedyre	153
15.5	Habilitet	154
15.6	Ressursmessige konsekvenser	154
15.7	Oppdatering av retningslinjene	154
15.7.1	Endringer i Handlingsprogram for lungekreft m.v., revidert mai 2015 og publisert 10. juli 2015	155
16	REFERANSER	157
17	VEDLEGG	192
17.1	Stadium og TNM-system, lungekreft	192
17.1.1	TNM klassifisering, UICC 7. utgave (508)	192
17.2	Stadium og TNM-system, mesotheliom	194
17.2.1	TNM klassifisering, UICC 7. utgave	194
17.2.2	Stadieinndeling, UICC 7. utgave	196
17.3	Behandlingsalgoritme NSCLC	197
17.4	Vurdering av pasient	198
17.4.1	Respirasjonsfysiologisk utredning og preoperativ risiko-vurdering	198
17.4.2	Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO₂Max	199

INNHOOLD

17.4.3	Praktisk eksempel på bruk av algoritme for å estimere predikert post-operativ lungefunksjon	200
17.4.4	Cardial funksjon og vurdering av operabilitet	201
17.4.5	ECOG-status	202
17.5	Minimumskrav til teknisk utførelse av CT toraks og øvre abdomen	202
17.6	Forslag til mal for beskrivelse av CT toraks og øvre abdomen	203
17.7	Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet	203
17.8	Besvarelse av resektater	204
17.9	Molekylær diagnostikk	204
17.9.1	Svrrapporten fra patolog til kliniker bør inneholde følgende informasjon:	204
17.9.2	EGFR mutasjoner	205
17.9.3	EML4-ALK translokasjoner	205
17.9.4	KRAS mutasjoner	205

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft), og samlet sett er det den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2012 ble det i Norge tapt like mange leveår til lungekreft som til brystkreft, prostatakreft og tykktarmkreft sammenlagt. Utredning fram til tykkert diagnostikk og beslutning om behandlingsvalg tar ofte lang tid ved lungekreft, og sykdommen gir i tillegg fase lite symptomer. Det store flertall er røykere eller eksrøykere og mange av symptomene på lungekreft er ikke vesensforskjellig fra normale røykerelaterte plager. Det er like fullt viktig at utredningstid og tid til start av behandling er så kort som mulig.

Dette handlingsprogrammet er oppdatert i henhold til tilgjengelig litteratur, og hvor også andre lands retningslinjer er benyttet som grunnlag for anbefalingene. Det vises til følgende sentrale retningslinjer:

Svenske retningslinjer: <http://www.socialstyrelsen.se/om/om-oss/riktlinjerforlungcancervard>

Danske retningslinjer:
<http://www.lungecancer.dk/00164/>

Europeiske retningslinjer:
<http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-Cancer>

Britiske retningslinjer:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>

Amerikanske retningslinjer:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

Anbefalinger vedrørende radiologisk utredning av lungekreft

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 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).

Anbefalinger vedørende 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 T1A) kan dette fravikes ved at pasienten vurderes direkte i multisiplinært 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 (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)

SAMMENDRAG

Anbefalinger vedrørende MR

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

Pasienter i stadium III, samt SCLC-LC som vurderes for kurativ behandling, bør vurderes undersøkt med MR caput i tillegg til PET-CT (C)

Ved mistenkte hjernemetaser som kan være aktuelle for stereotaksi bør MR caput tas (C)

Ved mistanke om tverrsnittslasjon bør MR total-columna og bekken tas.

Anbefaling vedr laboratorieprøver

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

Anbefalinger vedr bronkoskopi

CT toraks-øvre-abdomen skal være utført før bronkoskopi

Indikasjon for EBUS

Tumor og/eller patologiske lymfeknuter langs trakea eller sentrale bronkier

Patologisk FDG-opptak på PET-CT i mediastinale lymfeknuter

Indikasjon for røntgengjennomlysning: Perifer tumor

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

Biopsring av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve

Anbefalinger vedr 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 skal bronkoskopi med forsøk på cytologisk/biopsitaking utføres (A)

SAMMENDRAG

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 residuerende pleuravæske med to negative cytologiske undersøkelser fra separate tapninger, bør det utføres torakal biopsi 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 metastaser på et eller flere 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, FEUS-FNA, TBNA eller mediastinoskopi) (A)

For pasienter uten fjernmetastaser og med forstørrede (>15 mm i kortaks) mediastinale lymfeknuter bør N-stadium bekreftes ved invasiv prøvetaking uavhengig av PET-CT-resultat (A)

Anbefalinger vedr histopatologisk diagnostikk

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)

SAMMENDRAG

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-plateepitelkarsinomer (A)

Det anbefales at alle pasienter som i dag testes for EGFR-mutasjoner testes med IHC som primærscreening for ALK-reatangering (A)

Anbefalinger vedr solitære pulmonale noduli

Ved påvisning av solitære pulmonale noduli (SPN) må gamle CT-røntgen toraks og andre aktuelle undersøkelser innhentes for sammenligning dersom det er tvil om stabile eller intervall-vekst. Ut fra størrelse, vekst-hastighet og andre karakteristika ved tynnsnitt-CT grupperes lungenoduli i:

Maligne

- Utreddes som primær lungecancer

Benigne

- Ingen kontroll nødvendig

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

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 Figur 9.

Anbefalinger vedr 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 / 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 respirasjonfysiologisk testing (C)

SAMMENDRAG

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) med tredemølle eller sykkeltest (B)

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

Anbefalinger vedr 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.

Anbefalinger vedr kirurgi NSCLC

Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon tilstrebes ved innvekst i nabostrukturer.

Alle tilgjengelige lymfeknutestasjoner i hilus og mediastinum eksploreres.

Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknutedisseksjon.

Ved ufri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.

Anbefalinger vedr postop stråleterapi

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

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 = 50 Gy.

Postoperativ strålebehandling anbefales ikke etter pneumonektomi.

Anbefalinger vedr adjuvant kjemoterapi

Kun aktuelt ved stadium II og IIIA (A).

Det gis 4 kurer cisplatin og vinorelbine.

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.

SAMMENDRAG

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 nøytropeni problemer anbefales G-CSF for å opprettholde behandlingsintensiteten (B).

Anbefaling vedr neoadjuvant kjemoterapi

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

Anbefaling vedr adjuvant kjemoterapi etter stråleterapi

Ingen adjuvant behandling er aktuell etter kurativ stråleterapi.

Anbefaling vedr kjemoradioterapi ved stadium III

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 33 – 35.

G-CSF anbefales ikke ved konkomitant kjemoradioterapi (A)

Anbefaling vedr Pancoast-svulster

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.

Anbefalinger vedr kontroller etter kurativ behandling

En måned etter avsluttet kurativ behandling:

- Sykehistorie og klinisk undersøkelse
- Røntgen toraks
- Eventuelt CT ca 6 uker etter avsluttet torakal strålebehandling

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

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

3, 4 og 5 år:

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

SAMMENDRAG

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 enkeltspasienter som fortsatt røyker, oppfordres til røykeslutt (B).

Anbefalinger vedr palliativ stråleterapi

Ved symptomer fra sentrale lungeveier gis høyfraksjonert 8,5 Gy x 2 (A).

Hos enkeltspasienter 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).

Anbefalinger vedr palliativ kjemoterapi

Platinum-dublett (eksempelvis karboplatin/vinorelbine) tilbys pasienter med ECOG 0-2 (A)
3-4 kurer

Anbefaling ved verifisert EGFR-mutasjon

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

Anbefaling vedr histologi-styrt kjemoterapi

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

Anbefaling vedr vedlikeholdsbehandling

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.

Anbefaling vedr angiogenesehemmere

Bevacizumab anbefales ikke ved NSCLC.

Anbefaling vedr beinresorsjonshemmere

Bisfosfonater anbefales ikke i rutinebehandlingen av avansert NSCLC.

Anbefaling ved residiv NSCLC

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

SAMMENDRAG

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.

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

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

Erlotinib kan forsøkes ved ukjent mutasjonstatus og sannsynlighet for positivitet

Vurder inklusjon i kliniske studier

Anbefaling vedr annenlinjes kjemoterapi NSCLC

Pemetrexed monoterapi (500 mg/m²) kan gis hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand med ikke-plateepitel 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 for pasienter som hadde respons i første linje og der residiv/progresjon er påvist $>$ 3 mnd etter siste kur i første linje (C).

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.

Anbefaling ved 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).

Anbefalinger vedr bronkoskopisk intervensjon

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

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

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

Anbefalinger vedr kontrollopplegg etter ikke-kurativ behandling

Pasienter med inkurabel lungekreft bør ha et aktivt, individuelt tilpasset kontrollopplegg

Etter førstelinjes behandling anbefales kontroll hver 6. uke

SAMMENDRAG

Anbefaling vedr vena cava superior-syndrom

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 røntgenfunn kan strålebehandling gjøres direkte uten forutgående stenting (A).

Anbefaling vedr kompresjon av sentral luftveier

Deksametason (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 (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).

Anbefaling vedr truende tverrsnittslesjon

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

Henvising øhj. til multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) (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 dekompresjon (D).

Anbefaling vedr hyperkalsemi

Rehydrering med 2000 ml NaCl/døgn (D).

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

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

SAMMENDRAG

Anbefalinger vedr kirurgisk behandling av SCLC

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

Startutredning er som regel CT torak inkl. øvre abdomen. Kirurgi forutsetter videre negativ MR caput og PET-CT. Ved tanke om primære glandler i toraks må dette utelukkes med EBUS/EUS/mediastinoskopi. (C).

Postoperativt skal disse pasientene ha adjuvant 4 kurer kjemoterapi (B) og deretter profylaktisk hjernebestråling (A).

Om det foreligger stor risiko for peroperative komplikasjoner er kombinert kjemoradioterapi et alternativ til kirurgi (C).

Hvis det peroperativt er påvist mediastinal patologi eller det ikke er utført systematisk lymfeknudedisseksjon, skal det også gis postoperativ torakal strålebehandling. Denne bør starte innen 20-28 dager fra kjemoterapi start (C)

Anbefalinger vedr kjemoterapi ved SCLC-LD

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

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

G-CSF anbefales ikke (A).

Anbefalinger vedr stråleterapi ved SCLC-LD

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

Det anbefales oppstart av TRT 20-28 dager etter kjemoterapi start. I praksis får pasienten sin 2. eller 3. cellegiftkur mens strålebehandlingen pågår. Kurintervaller på 3 uker skal opprettholdes (B).

Hyperfraksjonert stråleterapi med 1,5 Gy x 2 x 15 etterstrebes til pasienter som tolererer midlertidig økt toksisitet (b). Alternativt gis 2.8 Gy x 15 eller 3 Gy x 10 (D).

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

Disse pasientene anbefales inkludert i Thora studien.

Anbefalinger vedr profylaktisk hjernebestråling, SCLC-LD

SCLC pasienter som har gjennomgått kirurgi for stad I SCLC og er radikalt reseserte skal behandles med PCI (D).

SAMMENDRAG

Øvrige SCLC-LD pasienter med minimum partiell respons etter kjemo- og stråleterapi skal ha PCI (A). PCI skal ikke kombineres med kjemoterapi, men startes etter at kjemoterapi er avsluttet. Anbefalt fraksjonering er 2,5 Gy x 10 (totalt 25 Gy) (A). PCI skal ikke kombineres med kjemoterapi. Startes innen 6 uker etter avsluttet kjemoterapi (D).

Anbefalinger vedr eldre pasienter med SCLC-LD

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).

Anbefalinger ved residiv, SCLC-LD

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

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

Ved tidlig residiv vil ACO kunne være aktuelt. Basert på fase II studier er følgende enkeltstoff aktive: Oral topotecan, irinotecan, docetaxel, ifosfamid, lemozolom og oral etoposid (C).

Oral topotecan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe mer hematologisk toksisitet og anbefales i tilfeller der ACO ikke er aktuelt. (C)

Torakal lindrende strålebehandling er effektivt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks (C).

Anbefalinger vedr kjemoterapi SCLC-ED

Kjemoterapi gis alene (kombineres ikke med konkomitant torakal stråleterapi) (A).

Førstelinge kjemoterapi ved SCLC-ED er fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmenntilstand (A).

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

Vedlikeholdsbehandling har ingen plass ved SCLC-ED (B)

Anbefalinger vedr stråleterapi SCLC-ED

Torakal stråleterapi har ingen plass i rutinebehandling av SCLC-ED, men kan vurderes ved komplett remisjon distalt og fortsatt rest i toraks etter kjemoterapi (A). Anbefalt fraksjonering 3 Gy x 10.

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

SAMMENDRAG

Anbefalinger vedr profylaktisk strålebehandling SCLC-ED

SCLC-ED-pasienter i rimelig god PS og som oppnår minimum partiell remisjon skal tilbys PCI etter kjemoterapi (A). Evaluering gjøres 4 uker etter avsluttet kjemoterapi. PCI start senest 6 uker etter avsluttet kjemoterapi (dvs innen 2 måneder etter evaluering) .

Strålebehandling er is primært total hjerne med fraksjonering 2,5 Gy x 10, evt mer hypofraksjonert behandling 4 Gy x 5 (A).

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

Anbefalinger vedr behandling av eldre pasienter med SCLC-ED

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 gi mer lindrig behandling (eks. peroral monoterapi) eller utelate kjemoterapi (D).

Anbefalinger vedr residiv, SCLC-ED

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

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

Ved tidlig residiv vil ACO, oral topotecan 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 strålebehandling er effektiv ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks (D).

Anbefalinger vedr karsinoider

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

Ved atypisk karsinoid st 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-sykdom 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).

SAMMENDRAG

Ved fjernmetastaser eller palliativ behandling av lokalavansert sykdom kan man vurdere palliativ kjemoterapi som ved SCLC (D).
Kontroller bør tilbys individuelt, men hyppigere ved atypisk sykdom, og ved ikke-radikale operasjoner (D).

Anbefalinger vedr størrellede nevroendokrine karsinomer

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)

Anbefalinger vedr utredning av mesoteliom

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

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

CT toraks med kontrast er basis for diagnostikk og staging. Malignt pleuralt mesoteliom mistenkes ved pleuraeffusjon, pleural fortykkelse og samtidig brystmerter (C).

For videre cyto-/histologisk diagnostikk gjøres aspirering for cytologi (D) og pleural biopsiering (A) (helst torakoskopisk).

Histologisk bekreftelse av diagnosen må etterstrebnes. 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.

Anbefalinger vedr kirurgi av mesoteliom

Neoadjuvant og evt adjuvant platinum/pemetrexed-kombinasjonskjemoterapi bør tilbys pasienter som vurderes for radikal kirurgi (D).

Radikal kirurgi i kurativ hensikt skal kun gjøres av erfarne torakskirurger som ledd i kliniske studier som inkluderer multimodal behandling (A). I Skandinavia henvises disse pasientene til Onkologisk avd, Rigshospitalet, København for endelig utredning og kirurgi.

Stråleterapi skal ikke gjøres rutinemessig etter pleurectomi/ dekortikasjon (A). Ved sikker gjenværende tumorrest, markert med klips, bør stråling vurderes med dosering 50Gy/25 fraksjoner (D).

SAMMENDRAG

Inoperable pasienter behandles med kun platinumbasert kombinasjonskjemoterapi (C), helst pemetrexed/karboplatin siden dette tolereres bedre enn cisplatinbasert kjemoterapi.

Anbefalinger ved palliativ behandling mesoteliom

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

Ved langsom progresjon der en forventer et langt sykdomsforløp (epiteloid histologi) kan det vurderes gitt 20 Gy/5 fraksjoner eller 30 Gy/10 fraksjoner, evt normofraksjonert stråleterapi (C).

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

Anbefaling vedr profylaktisk strålebehandling mot lymfeknuter

Profylaktisk strålebehandling mot stikkkanaler anbefales ikke som rutinebehandling (B).

Anbefalinger vedr medikamentell behandling av mesoteliom

Pasientene bør motta optimal lindrende behandling (A).

Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG \leq 2) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi (carboplatin og pemetrexed) inntil progresjon eller uønsket toksisitet (B). Inkluderes evt i kliniske studier.

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

Oppstart av kjemoterapi bør ikke forsinkes, og vurderes oppstartet før debut av symptomer (A). Bedre effekt og lengre overlevelse ved tidlig oppstart.

Pasienter som har forlenget symptomatisk og objektiv respons på førstelinjeregime, kan behandles med samme regime i residivsituasjon (C). I andre tilfeller anbefales inklusjon i prospektive studier (C)

Ved progresjon på kjemoterapi, forutsatt at progresjon inntreffer etter minst 4 kurer carbo/pemetrexed, kan utprøvende terapi med defactinib være aktuell. Henvises til Radiumhospitalet.

Anbefaling vedr pleurodese ved mesoteliom

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

Anbefaling vedr adjuvant behandling av thymom

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

Ved R0-R1 gis 2 Gy x 25, mens ved R2 gis 2 Gy x30 med konkomitant kjemoterapi

SAMMENDRAG

Neoadjuvant kjemoterapi kan vurderes ved primært inoperable svulster

Anbefaling vedr oppfølging etter behandling for tymom

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

U
T
G
A
T
T

1 FIGURLISTE

Figur 1 Aldersjustert incidensrate av lungekreft for kvinner (rød) og menn (blå) i Norge (Kreftregisteret 2015)	35
Figur 2 Aldersfordeling for lungekreft, menn øverst, kvinner nederst (7).	37
Figur 3 Andelen lungekreftpasienter som blir diagnostisert med metastaser synes å være stabil (tall fra Kreftregisteret)	38
Figur 4 Fordeling av histologier per år tid. Menn til venstre, kvinner til høyre. (AC = adenokarsinom, LCLC = storcellet karsinom, NOS = ikke lenger klassifiserbart ikke-småcellet karsinom, SCC = plateepitelkarsinom, SCLC = småcellet karsinom) (5).	38
Figur 5 Andel dagligrøykere, 16-70 år, etter kjønn. (Statistisk sentralbyrå 2015)	39
Figur 6 1-, 2- og 5-års relativ overlevelse i alle stadier samlet (øverst). Median overlevelse (nederst). Tall fra Kreftregisteret 2015.	40
Figur 7 Utredningsalgoritme av suspekt lungekreft (MPE = malign pleuraeffusjon)	49
Figur 8 Flytskjema for utredning av solid solitt pulmonal nodulus	74
Figur 9 Flytskjema for utredning av subsolid solitt pulmonal nodulus	75
Figur 10 Flytskjema for stereotaktisk strålebehandling av nodule i lunge.	85
Figur 11 Flytskjema for multimodal behandling av Pancost-tumor	91
Figur 12 Algoritme for behandling av hjernemetastaser	96
Figur 13 Algoritme for behandling av SCLC-LD	120
Figur 14 Algoritme for behandling av SCLC-ED.	126
Figur 15 Algoritme for behandling av mesoteliom	140
Figur 16 Kart over lymfeknutestasjoner	

Feil! Bokmerke er ikke definert.

2 FORTKORTELSER

ACO	Cellegiftkombinasjonen adriamycin, cyclofosamid og oncovin
ACTH	Adrenokortikotropt hormon
ALAT	Alanin amino transferase
ALP	Alkalisk fosfatase
APC	Arteriell plasma koagulasjon
ASAT	Aspartat amino transferase
AUC	Doseberedningsmåle for cellegift (karboplatin) (Area under curve)
AV	Arteriell blødning
BSC	Ikke tumorrettet støttebehandling (Best supportive care)
CA125	Tumormarkør
CCG	Cellegiftkombinasjonen epidoson, doxorubicin (Caelyx), karboplatin, og gemcitabine
CD56	Overflatemarkør for neuroendokrine celler
CEA	Tumormarkør (carcinoembryonalt antigen)
CK5/6	Overflatemarkør for pløepitelesinoceller
CNS	Hjerne og ryggmarg (Central nervous system)
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	Gasdiffusjonskapasitet bedømt ved transferfaktor for CO (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), synonymt med TLCO
EBUS	Endobronkial ultralydundersøkelse (Endobronchial ultrasound)
EBUS-FNAC	Endobronkial ultralydundersøkelse med fin-nåls-aspirasjonscytologi (Endobronchial ultrasound with fine needle aspiration cytology)
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group)
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor (Epidermal growth factor receptor)
EKG	Elektrokardiogram
EML4-ALK	fusjonsgenet echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) gene og anaplastic lymphoma kinase (ALK)
EPP	Ekstrapulmonal pleurektomi
ESMO	European society of medical oncology
EUS	Ultralydundersøkelse via øsofagoskopi (Esophageal ultrasound)
EUS-FNAC	Ultralydundersøkelse via øsofagoskopi med fin-nåls-aspirasjonscytologi (Esophageal ultrasound with fine needle aspiration cytology)

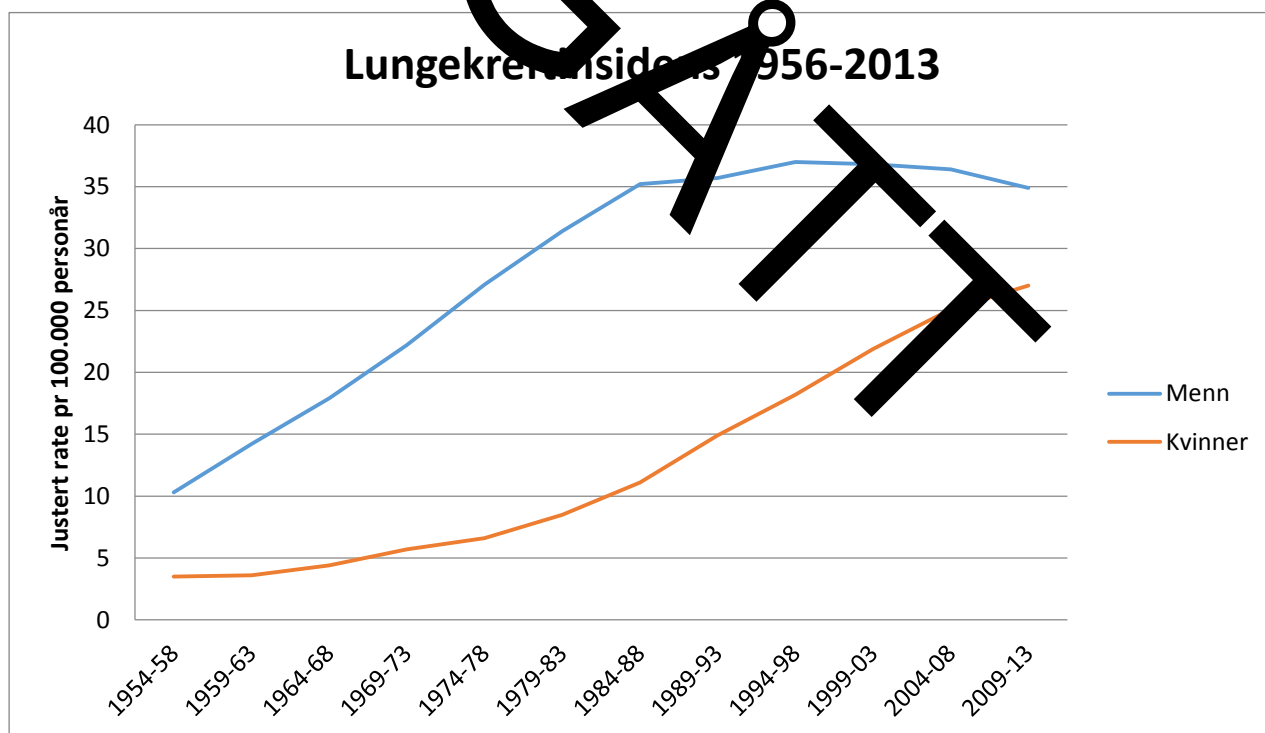
FDG	18-fluor deoksy gluokose (substrat ved PET-undersøkelse)
FEV1	Forsert ekspirasjonsvolum i ett sekund (Forced expiratory volume in 1 second)
FNAC	Fin-nåls-aspirasjonscytologi (Fine needle aspiration cytology)
G-CSF	Beinmargsstimulerende stoff (Granulocyte colony stimulating factor)
GTV	Makroskopisk 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	Hounsfield units
IHC	Antistoff-basert fargemetode for patologisk diagnostikk av vevssnitt (Immunohistokjemistry)
IMRT	Intensitet-modulert 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 mesotheliom
MR	Magnetisk resonansabbildning
Mut-	Mutasjons-negativ
Mut+	Mutasjons-positiv
NaCl	Saltvann (Natriumklorid)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nd-YAG	Laser med neodymium-doped 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	Ikke-småcellet lungekreft (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	Cellgiftkombinasjonen 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 nodule
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	Tyreoidea transkripsjonsfaktor-1
TTNA	Transtorakal nåleaspirasjon
TTNB	Transtorakal nålebiopsi
UL	Ultralyd (ultrasound)
VATS	Videoassistert torakoskopi
VCSS	Vena cava superior-syndrom
VDT	Volumdoblings-tid
VO ₂ max	Maksimalt oksygenopptak

3 EPIDEMIOLOGI

3.1 Forekomst

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge mens tilsvarende rangering i Norden er henholdsvis nr 2 og 4 (1). På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen (2). Lungekreft utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. I 2013 ble det registrert 2856 nye tilfeller, det høyeste tallet som er registrert (3). Nå ser man likevel en viss nedgang i aldersjustert forekomst hos menn, men forekomsten hos kvinner er fortsatt sterkt økende. I 2013 døde 2162 pasienter av denne sykdommen. Det er dermed den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2012 gikk over 30.000 leveår tapt pga lungekreft, omtrent like mange som av brystkreft, prostatakreft og tykktarmkreft sammenlagt (4). På verdensbasis har en estimert at hele 1,6 millioner årlig dør av sykdommen (2).



Figur 1 Aldersjustert insidensrate av lungekreft for kvinner (rød) og menn (blå) i Norge (Kreftregisteret 2015)

3.1.1 Kjønn

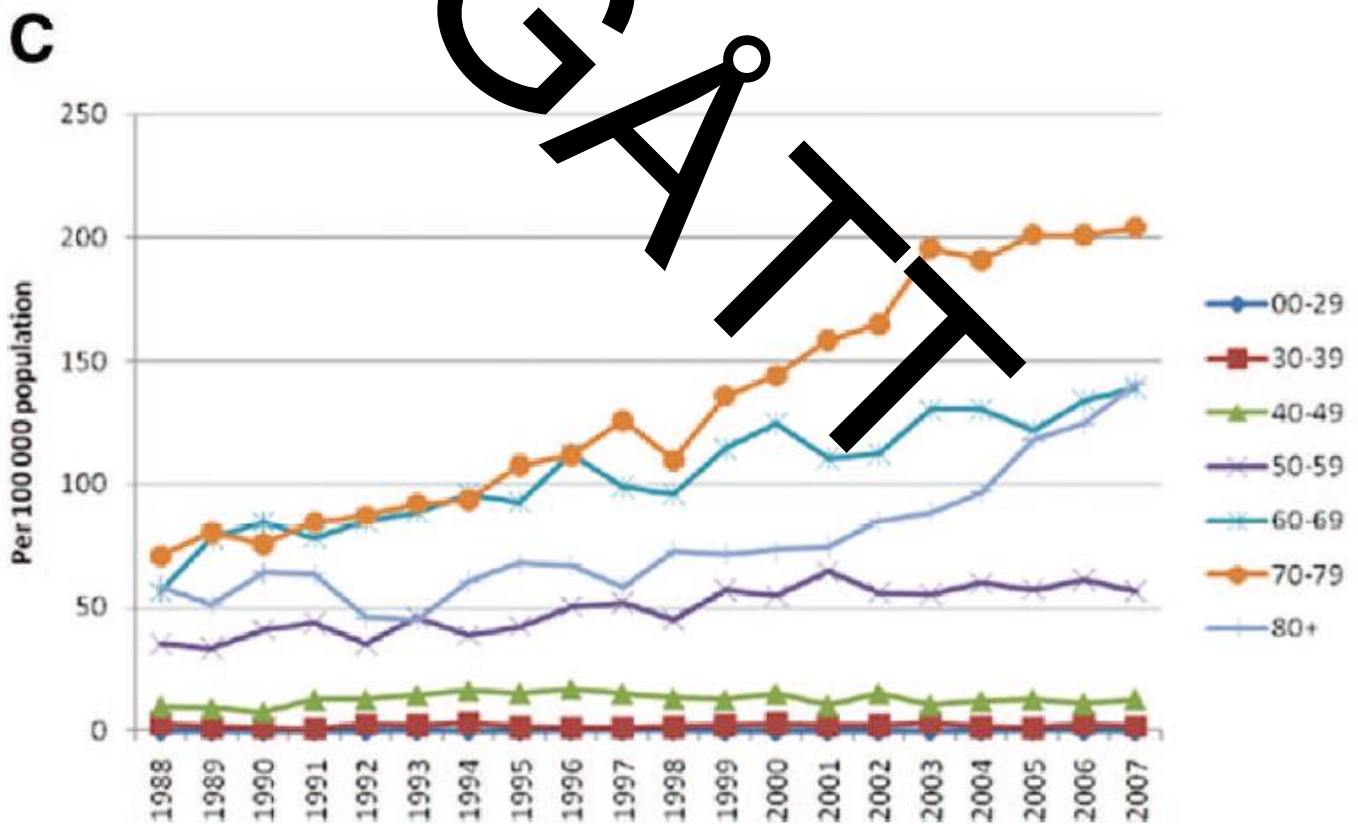
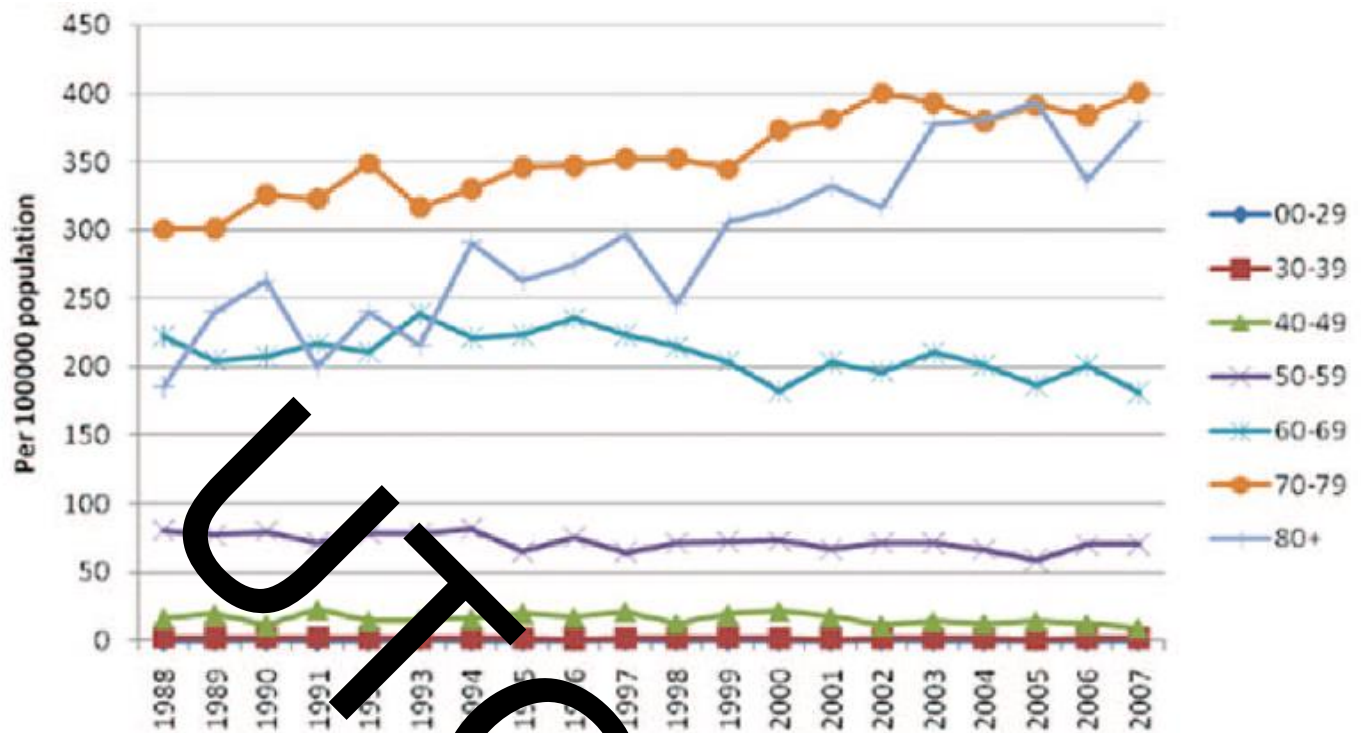
I 2013 ble 1555 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1301 hos kvinner (3). Mens fordelingen av lungekreft mellom menn og kvinner på 50-tallet var 4,3:1, var tilsvarende fordeling i 2000 1,7:1 og i 2013 1,2:1. Justert for alderssammensetning, har det vært en årlig økning av lungekreft blant kvinner 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 og etter hvert synke 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).

3.1.2 Alder

Mens den gjennomsnittlige årlige insidensøkningen fra 1988 til 2007 var 1,4 % for menn, var den 4,4 % for aldersgruppen over 80 år (5,7). 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).

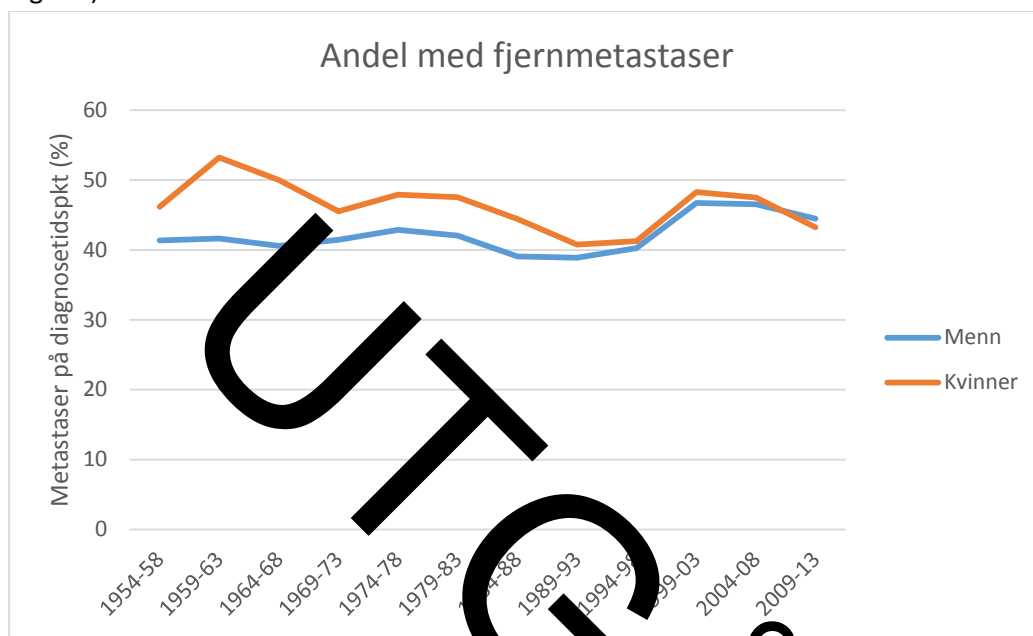
Det har ikke vært noen økning i insidens i de yngre aldersgruppene. I perioden 2006-2010 fikk gjennomsnittlig tre personer under 30 år og 15 personer i alderen 30-39 år, diagnosen lungekreft hvert år (7).



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

3.2 Stadiefordeling

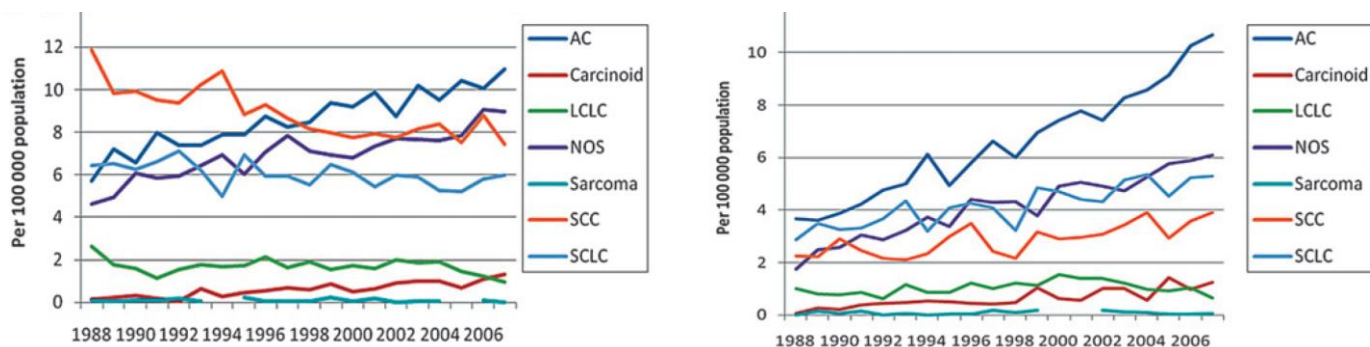
Kreftregisterets tall på stadiefordeling på diagnosetidspunktet er beheftet med usikkerhet, men andelen med metastatisk sykdom synes å ligge stabilt mellom 40 og 50% (Figur 3).



Figur 3 Andelen lungekreftpasienter som blir diagnostisert med metastaser synes å være stabil (tall fra Kreftregisteret)

3.3 Histologi

Tradisjonelt har lungekreft vært dominert av plateepitelkarsinom. I Norge som andre vestlige land har andelen adenokarsinomer økt (Figur 4). I 1967, -87 og 2007 var andelen henholdsvis 18, 20 og 29 %. Videre var det av dem som ble diagnostisert med lungekreft i 2007 14 % med plateepitelkarsinom, 16 % med småcellet karsinom, 1 % med karsinoider, 2 % med storcellet karsinom og 33 % med ikke nærmere klassifiserbart ikke-småcellet karsinom.



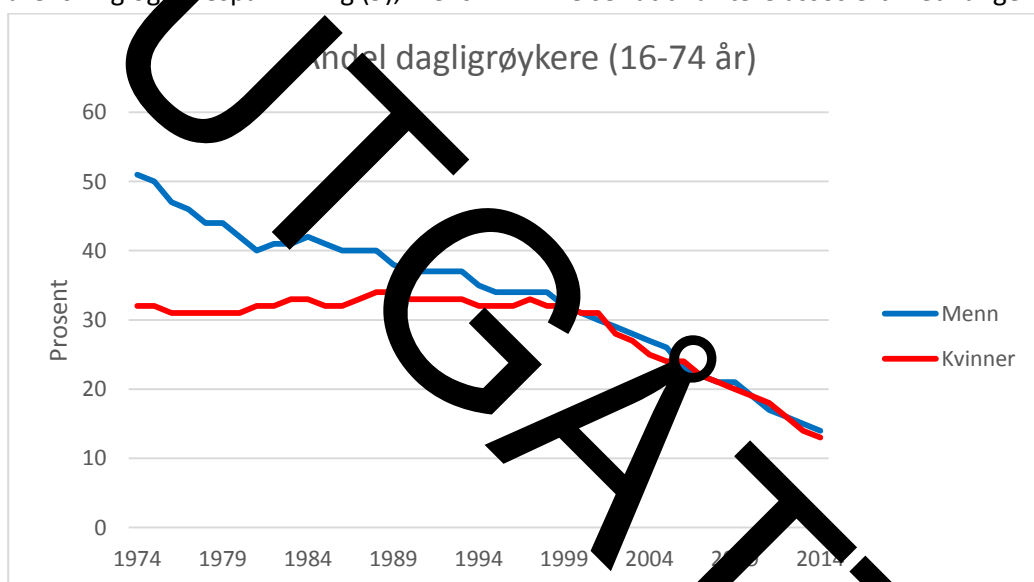
Figur 4 Fordeling av histologytyper over tid. Menn til venstre, kvinner til høyre. (AC = adenokarsinom, LCLC = storcellet karsinom, NOS = ikke nærmere klassifiserbart ikke-småcellet karsinom, SCC = plateepitelkarsinom, SCLC = småcellet karsinom) (5).

3.4 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 korrigerings for røykevaner (8). Radon, som finnes i berggrunnen i enkelte deler av landet, forårsaker også trolig noen tilfeller.

De siste årene har antall dagligrøykere blitt redusert markant, fra over 30 % på slutten av 90-tallet til under 15 % i 2013 (Figur 5). Men andelen respondenter som oppgir å røyke av og til har holdt seg helt stabil rundt 10%.

Lungekreft oppstår også hos aldri-røykere, og en rekke mulige årsaker er diskutert; radon, luftforurensning og yrkespåvirkning (9), mens HPV ikke ser ut til å være assosiert med lungekreft (10).



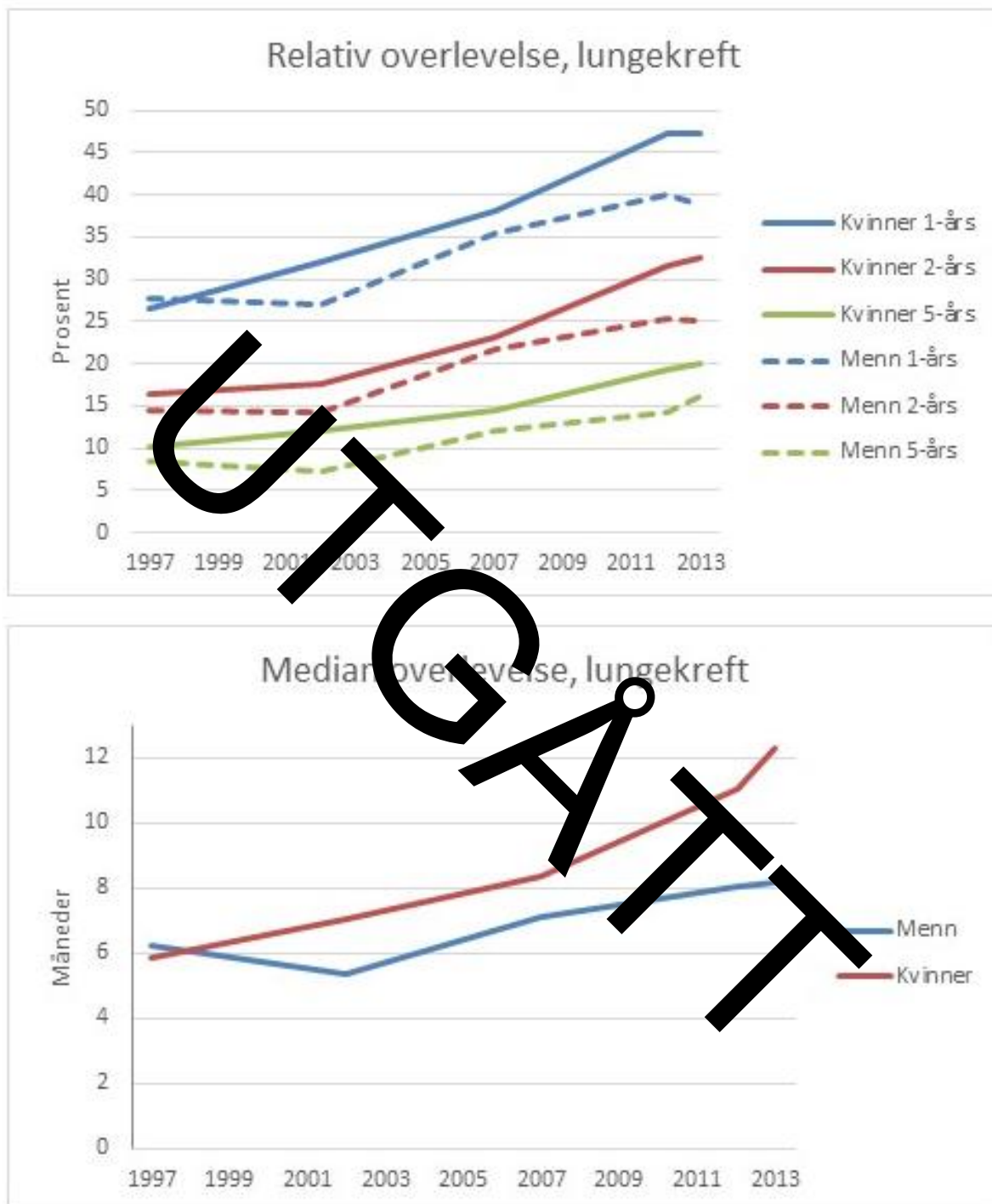
Figur 5 Andel dagligrøykere, 16-74 år, etter kjønn. (Statistisk sentralbyrå 2015)

3.5 Overlevelse

For alle stadier under ett var 5-års relativ overlevelse 16,1 % for menn og 20,1 % for kvinner i 2013, hvilket var tilnærmet en fordobling sammenlignet med 15 år tidligere (Figur 6). Også ett- og to-års overlevelsen har økt tilsvarende. Median overlevelse har økt fra 5,8 mndr i 1997 til 12,3 mndr i 2013 for kvinner, mens tilsvarende tall for menn var 6,2 og 8,2 mndr (Figur 6).

De fleste langtidsoverlevende er operert. Etter kirurgisk behandling er 5-års relativ overlevelse 41 % for menn og 56 % for kvinner (11). 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 norske pasienter med småcellet lungekreft er operert. Her var 5-års overlevelsen 45 % (12).

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



Figur 6 1-, 2- og 5-års relativ overlevelse, alle stadier samlet (øverst). Median overlevelse (nederst). Tall fra Kreftregisteret 2015.

4 LUNGEKREFT I ALLMENNPRAKSIS

4.1 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 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. Det vises også til egen informasjon om Pakkeforløp for lungekreft (<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-lungekreft>).

4.1.1 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 (15):

- Ask Spør alle pasienter om bruk av tobakk
- Advise Gi råd om å slutte på en tydelig og individtilpasset 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 samtalemetoden motiverende intervju (MI).

Se også side 14 i rapporten Helsedirektoratets plan for et systematisk og kunnskapsbasert tilbud om røyke- og snusavvenning (<http://helsedirektoratet.no/folkehelse/tobakk/snus-og-roykeslutt/Documents/Helsedirektoratets-plan-systematisk-kunnskapsbasert-tilbud-royke-og-snusavvenning.pdf>).

4.2 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, familieres sjoner, 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 bivirkninger under kjemoterapi og strålebehandling både i aktiv behandlingsfase og senskader (stråleskader, stoffskifte, paresteser, fatigue syndrom, plager fra muskel og skjelett osv.).
- Overta kontrollene etter at kontrollene ved onkologis er avsluttet. Ved disse kontrollene er overvåking med tanke utvikling av senskader og andre følger/tilstander av sykdommen eller behandlingen sentrale, samt overvåking av residiv (se 7.5 og 8.10).

4.3 Utredning i allmennpraksis - Pakkeforløp

Se også Kapittel 6 Diagnostikk og utredning.

Husk at lungekreft forekommer hos aldri-røykere (ca 10 % av alle tilfeller) og 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 ut fra antall "pakkeår".

Antall pakkeår = antall sigaretter X antall år røykt / 20

Ett pakkeår tilsvarer altså 20 sigaretter om dagen i ett år.

Det er ingen symptomer som entydig peker mot lungekreft. Mistanken bygger på en samlet vurdering av pasienten inkludert alder og risikofaktorer. Følgende symptomer gir mistanke om lungekreft og skal føre til at røntgen toraks (front og side) tas snarlig og primært innen en virkedag:

- Hemoptyse eller
- Et av følgende uforklarlige og vedvarende (over 3 uker) symptomer eller funn: Hoste, bryst-/skuldresmerter, dyspne, vekttap, toraks-funn, heshet, finger-clubbing

Røntgen toraks har lav spesifisitet, og ikke minst lav sensitivitet mtp lungekreft, og man skal ikke slå seg til ro med et negativt røntgen toraks om klinisk mistanke fortsatt er tilstede. Ofte vil det være

riktig å rekvirere CT toraks direkte, uten å gå omveien om rgt toraks, spesielt hos pasienter over 55 år, med betydelig røykeanamnese.

4.3.1 Henvisningsrutiner/Begrunnet mistanke

Rtg. toraks 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 (se 6.4). Men et normalt røntgen toraks utelukker ikke lungekreft!

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

Begrunnet mistanke om lungekreft oppstår når:

- Røntgen eller CT toraks viser malignitetssuspekt forandring i lunge, inklusiv ensidig pleuravæske og lungefortetninger som går langsomt tilbake
- Biopsi viser på et sted forelegg kreftsykdom med primært utgangspunkt i lungene

Ved slik begrunnet mistanke henvises pasienten til Pakkeforløp for lungekreft.

Pasienter bør også uten opphold og uten å vente på svar på røntgen toraks henvises til Pakkeforløp for lungekreft ved:

- Vedvarende hemoptyse i mer enn en uke hos røyker/eks-røyker over 40 år
- Tegn på obstruksjon av venecava superior: Øyeblikkelig hjelp-henvisning bør vurderes
- Stridor: Øyeblikkelig hjelp-henvisning bør vurderes

Ved fortsatt klinisk mistanke om lungekreft til tross for normale eller uspesifikke funn ved røntgen toraks skal pasienten henvises til Pakkeforløp for lungekreft.

Henvisningsårsaken skal fremgå av henvisningen, inkludert at det er begrunnet mistanke om lungekreft.

Det skal fremgå tydelig i henvisningen hva som utløser den begrunnede mistanken om kreft. Eventuelt biopsisvar skal legges ved.

Fastlege eller annen henvisende instans skal ved henvisning til pakkeforløp informere pasienten om:

- Den begrunnede mistanken om lungekreft
- Hva henvisning til pakkeforløp innebærer

Formalisert screening for lungekreft er foreløpig ikke anbefalt innført. Flere studier er underveis som vil kunne avklare dette (se også kap. 6.12).

4.4 Oppfølging av lungekreft i allmennpraksis

4.4.1 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 overvåking hos allmennlegen mellom eventuelle cytostatikakurer og repetere alarmsymptomene. 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

Leukocyttallet 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 håndtere smertebehandling, kvalmebehandling, og håndtere lokale stråleskader i hud. Kreftsykdom og kreftbehandling øker risiko for tromboembolisk sykdom, se Kapittel 9.5. Også bivirkninger av de nyere medikamentene – tyrosinkinasehemmere – som diare og hudutslett bør kunne håndteres i allmennpraksis. Se kapittel 8.4.1 Tyrosinkinasehemmere.

4.5 Etter avsluttet behandling i sykehus

Pneumokokkvaksine settes etter 1 år og seinere ca. hvert 5. år avhengig av målbart serumantistofftiter. Influensavaksinering bør gis etter generelle anbefalinger fra Folkehelse (www.fhi.no).

4.5.1 Overføring av kontrollene til allmennpraksis

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

Se også avsnittene om kontrollopplegg etter kurativ behandling (kapittel 7.5) og etter ikke-kurerende behandling (kapittel 8.10).

4.5.2 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 treningsprogram ser ut til å være viktig for å bryte den onde sirkelen av symptom som oftest er årsak til at ferdighandlede, friskmeldte kreftpasienter likevel ikke kommer seg tilbake i full jobb.

4.6 Nyttige adresser/referanser for allmennpraktikere

- <http://www.nlcg.no>
Norsk lungekreftgruppes hjemmeside har oppdatert versjon av Handlingsprogrammet, og annen relevant informasjon.
- <http://www.oncolex.no>
Informasjonskilde fra Oslo universitetssykehus med bl.a. videofilmer av ulike prosedyrer.
- <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner>
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Sider/default.aspx>).
- <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, søppelavfall osv. Kapittel 28 omhandler lungekreft.
- <http://montebello-sentere.no/>
Montebellosenteret er et statlig eid landsdekkende kurs og rekrasjonscenter for kreftpasienter og deres pårørende/nærstående. Opphold og reise blir dekket gjennom HELFO, unntatt en mindre egenand. Det tilbys fire forskjellige hovedtyper av kurs: Mestringskurs, Familiekurs, Temakurs og Rekrasjons- og inspirasjonskurs

4.7 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

5 FORLØPSTIDER

5.1 Om Pakkeforløp for kreft

Fra 1. januar 2015 ble det innført Pakkeforløp for lungekreft. 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 (residiv og metastaser).

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tid de ulike faser i forløpet bør ta.

Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasers forløpstid legges til slutt sammen i en samlet forløpstid, fra henvisning er mottatt, til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp for hver enkelt pasient tilrettelegges.

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

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerte 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 kreftforløp vil det imidlertid variere hvor aggressiv kreften er og det vil derfor alltid være variasjoner i hastegitt til behandling. Det er behandlende lege/behandlingsteam som må vurdere hva som er medisinsk fornuftig 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 normerte forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

5.2 Forløpstider for lungekreft

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

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.

6 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING

6.1 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, i tråd med Helsedirektoratets anbefalinger (helsedirektoratet.no)

6.2 Presentasjon/normer

Lungekreft mistenkes og bør utredes om ett eller flere punkter er tilstede (16). Samtidig røykeanamnese og alder over 40 år øker risikoen og styrker mistanken.

Patologisk bildefunn: på røntgen toraks eller CT toraks-abdomen, hvor bilder ofte er tatt på annen indikasjon enn symptomer fra lunge/luftveier.

Symptomer forårsaket av tumors lokalisasjon i lunge / luftveier – ny eller endret hoste og oppspytt, hemoptyse, tung pust, tilbakevendende infeksjoner, hevelset, vena cava superior-syndrom, smerter i bryst/ekstremiteter/skjelett.

Symptomer fra metastaser torakalt eller ekstratorakalt – Lokale symptomer fra skjelett, lever, binyrer, hjerne, ryggmarg, samt lymfeknutemetastaser i toraks og/eller hals og/eller andre lokalisasjoner eller generelle symptomer som fatigue, nattesvette og ufrivillig vekttnap. Men, metastaser trenger ikke gi symptomer, og de kan være påvist med tilfeldig (bilddiagnostikk eller ved klinisk undersøkelse).

Paraneoplastiske fenomener – SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion), økt ACTH-sekresjon, hyperkalsemi, anorexi, ufrivillig vekttnap, tromboemboli, nevrologiske og nevropsykiatriske fenomener

6.3 Utredning av lungekreft – kortversjon

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

Bilddiagnostikk med cTNM-klassifisering og klinisk stadium (17,18). cTNM anses som viktigste grunnlag for valg av behandlings-modus (operasjon, kjemoterapi, strålebehandling eller kombinasjoner) og for behandlingens målsetting (kurativ versus palliativ behandling).

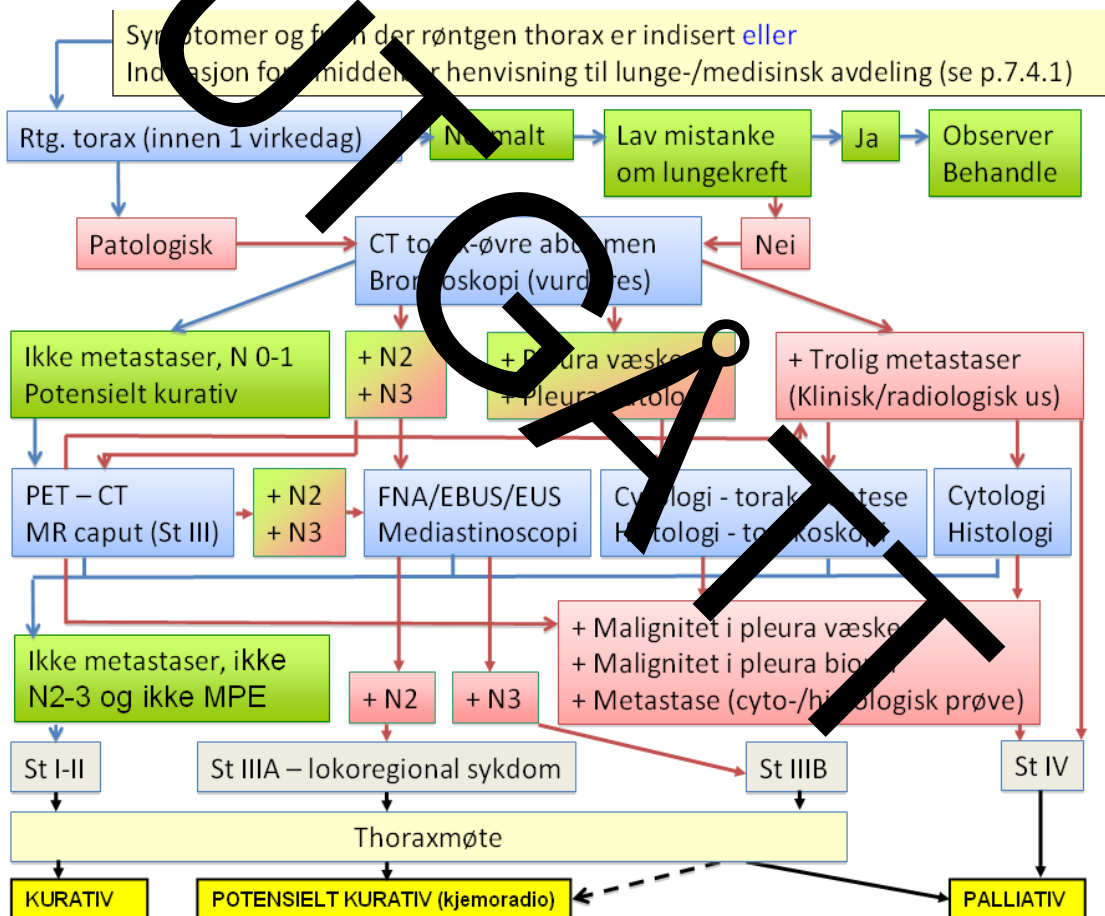
Histopatologisk klassifisering baseres på biopsi- og/eller cytologisk materiale og/eller operasjonspreparat. Patologen utfører morfologiske (lysmikroskopiske) -, immunhistokjemiske (IHC) - (19-21), og molekylærbiologiske undersøkelser (22). Histologisk og/eller cytologisk diagnose har stor betydning for behandlingsvalg og danner grunnlag for individualisert behandling.

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.



Figur 7 Utredningsalgoritme av suspekt lungekreft (MPE = malign pleuraeffusjon)

6.3.1 Bildediagnostikk og utbredelse:

CT toraks-øvre abdomen tas primært, og suppleres med PET-CT ved kurativ intensjon (ved perifer T1A kan PET-CT utelates)

MR caput vurderes, spesielt ved St III

MR toraks kan være aktuelt ved sulcus superior tumor (Pancoast tumor)

Skjelettscintigrafi er generelt sett unødvendig om PET-CT er tatt (24,25). Ved mistanke om lokaliserte beinmetastaser bør rtg. forutgå skjelettscintigrafi eller MR

MR toraks/columna/bekken tas ved mistanke om affeksjon av toraksvegg-hjerte-ryggrad-ryggmarg.

6.3.2 Klinisk undersøkelse

Metastaser i hud, underhud, skjelett og lymfeknuter kan få avgjørende betydning for diagnose og utbredelse, og dermed behandling og prognose. Bekreftende biopsi/cytologi anbefales tatt tidlig.

6.3.3 Invasiv diagnostikk av primærtumor

Sannsynlig endoskopisk tilgjengelig tumor: Bronkoskopi med bronkial eller transbronkial biopsi (evt. EBUS av sentral tumor)

Perifer lungetumor: EBUS eller ultralyd- eller transtorakal biopsi

Pleuratumor: Enkel transtorakal biopsi eller torakoskopi

Pleuravæske: Transtorakal cytologi eller torakoskopi

Vanskelig tilgjengelig SPN: Vurderes i tyrefaglig team

6.3.4 Invasiv diagnostikk av patologiske mediastinale lymfeknuter

Se

Figur 7 og (26-31).

Når kun CT foreligger: Ved forstørrede N2-N3 lymfeknuter (>10mm i kortakse), vurderes finnålsaspirasjon (FNA), helst med EBUS/EUS FNA, samtिंग som PET-CT. Det finnes (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 >6 mm skal undersøkes med FNA, helst EBUS/EUS FNA, subsidiært mediastinoskopi (29,32)

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 (29,32-34).

ERS/ESTS Guidelines (34) anbefaler EBUS eller mediastinoskopi på denne indikasjonen.

6.3.5 Kreftmelding

Fra 2014 er den lovpålagte meldingen av alle nydiagnostiserte tilfeller av lungekreft i Norge blitt elektronisk (<https://kreftregistrering.no>). Meldingen er modulbasert og delt inn etter hvor i forløpet av sykdommen pasienten er. I alt er det seks ulike moduler som kan bli aktuelle. Hvert foretak har eget, felles brukernavn og passord. Meldingsmodulene er:

1. Utredningsmelding: Leveres av sykehuset som har utredet og deltatt i avgjørelsen om behandlingsvalg. Skal leveres så snart behandlingsbeslutning er tatt.

2. Kirurgimelding: Leveres av kirurg så snart operasjonen er gjennomført.
3. Medikamentell behandling oppstart: Leveres av den legen som starter behandling. Ny melding for hver linje med behandling.
4. Medikamentell behandling avsluttet: Leveres av den legen som avslutter en påbegynt behandling, uansett årsak til avslutting.
5. Strålebehandling oppstart: Leveres av onkolog som starter behandling, uansett type eller intensjon.
6. Strålebehandling avsluttet: Leveres av onkolog etter avsluttet behandling.

6.3.6 Oppsummering

Behandlingsvalg baseres på histopatologisk diagnose og undergruppe, tumors lokalisasjon og utbredelse (cTNM) og klinisk stadium I-IV) samt pasientens funksjonstilstand.

Utredningen består av:

- Anamnese inklusive røykeanamnese (angi sigaretter pr. dag og antall år) og klinisk undersøkelse
- Respirasjonsfysiologi: spirometri, DLCO (diffusjonskapasitet) og hjerte-lungefunksjon (35-39).
- EKG og hjertefunksjon (40-42)
- ECOG = WHO-PS (performance status) 0-4 (se tillegg 17.4.5)
- Orienterende blodprøver: Hb, hvite blodkuler, trombocytter, CRP, Na, K, kreatinin, albumin, Ca, ALP, γ GT, ALAT, bilirubin, LD, vil gi en generell oversikt og kan bidra til å indikere organpåvirkning og eventuelt grad av sykdomsutbredelse.

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 (toraksmøtet) skal gjøre beslutning om behandling og oppfølging: et samarbeid mellom radiolog, nukleærmedisiner, patolog, onkolog, torakskirurg og lungelege som tar stilling til teknisk og medisinsk operabilitet (tumor og pasient), evt. annen palliativ tumorrettet behandling. Pasient og pårørende skal ha løpende og god informasjon.

6.4 Bildediagnostikk

6.4.1 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 (16)

De vanligste funn på røntgen toraks ved lungekreft er (43):

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

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

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

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.

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

6.4.2 CT toraks og abdomen

CT toraks og øvre abdomen skal tas av alle pasienter med mistenkt lungekreft som er aktuelle for behandling (44).

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

Minimumskrav til teknisk utførelse av CT toraks og øvre abdomen finnes i [Vedlegg 17.5](#).

6.4.2.1 Stadieninndeling ved CT

T-status

Ut fra størrelse, tetthet, avgrensning, form, lokalisasjon og veksthastighet vurderes sannsynlighet for malignitet i en solitær pulmonal nodulus enten kvantitativt eller kvantitativt ([se Vedlegg 17.7](#)) (45).

CT er viktigste metode til å bestemme størrelse av primærtumor

Kan skille T1 og T2 (pleura-affeksjon 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 (aksialplan) (44)

Hos pasienter med separate forstørrede mediastinale lymfeknuder og uten tegn på metastatisk sykdom, er videre utredning av mediastinum påkrevet (44)

Hos pasienter med utbredt mediastinal tumor (og ingen fjernmetastaser), er radiologisk (CT) vurdering av mediastinalt stadium vanligvis tilstrekkelig uten invasiv verifisering (44)

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 (44)

6.4.2.2 Beskrivelse av CT toraks og abdomen

Det bør ut fra beskrivelsen ([se Vedlegg 17.6](#)) være mulig å angi tentativ TNM-status.

6.4.2.3 Tvil om TNM

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

Ved tvil om stadielinndeling: Velg laveste stadium.

Anbefalinger vedr radiologisk utredning av lungekreft

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 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 kurativt siktemål utelukkes, bekreftes cytologisk / histologisk hvis det ikke er overbevisende klinisk eller radiologisk bevis for metastaser (A).

6.4.3 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 teknikken for vurdering av lymfeknuter og ekstratorakal sykdom ved lungekreft (46,47).

Grad av FDG-opptak, målt i "SUV" (standardized uptake value) gjenspeiler cellenes metabolske aktivitet. De fleste kreftsvulster har høyt opptak av glukose og dermed også av FDG fordi FDG transporteres over cellemembranen ved samme mekanisme som glukose (48).

Høye SUV-verdier kan også ses ved ikke-maligne tilstander, for eksempel infeksjon/inflammasjon (49) og er normalt i vev med fysiologisk høy glukoseforbruk (hjerne, hjerte, gastrointestinaltraktus og muskulatur under/etter aktivitet). FDG skilles ut i nyrer/urineier.

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 underestimert 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 kan en respirasjonsstyrt ekstraserie kunne redusere underestimeringen av FDG-opptaket (50). 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 % (51). Tolkning av FDG-PET må derfor alltid gjøres sammen med CT, dette er 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 (52). Neuroendokrine tumorer kan ha lavt FDG-opptak. Octreotid scintigrafi bør også vurderes i utredning av pasienter med neuroendokrine tumorer i lunge (47).

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 (46,53).

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

6.4.3.1 Stadielinndeling ved PET-CT

T-stadium

CT alene gir utmerket framstilling av primærtumor og dermed ofte riktig T-stadium. PET-CT kan bedre dette ytterligere blant annet ved nyttig informasjon ved multiple lungelesjoner. Dessuten kan PET-CT skille bedre mellom tumor og atelektase (47,54).

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 (55). 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 (56). Det er i en metaanalyse (29) 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 henholdsvis opererer pasienter med negativ PET-CT uten invasiv prøvetaking av lymfeknuter (30).

M-stadium

PET-CT har vist seg å være den beste ikke-invasive avbildningsteknikk for påvisning av klinisk okkulte fjernmetastaser (46,57). 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 (33,58).

Enhver PET-positiv lesjon som kan få terapeutisk konsekvens skal hvor 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 (59). Studien viste at PET-CT kunne være mer nøyaktig og kostnadsbesparende sammenlignet med konvensjonell stadiestrukturering. En systematisk oversikt over helseøkonomiske vurderinger ved bruk av PET-CT innen onkologi, konkluderte med at den sterkeste evidensen for kostnadseffektivitet fortsatt var i stadiestrukturering av ikke-småcellet lungekreft (60).

Kunnskapssenteret konkluderte i sin rapport: "[Klinisk nytte av PET integrert med CT for ikke-småcellet lungekreft](#)" at den diagnostiske nøyaktigheten er bedre ved bruk av PET-CT enn konvensjonelle metoder ved stadiestrukturering hos pasienter med NSCLC.

Dersom PET-CT viser patologisk opptak i mediastinum er EBUS-, EUS-FNAC eller mediastinoskopi nødvendig for nøyaktig staging og behandlingsbeslutninger, uavhengig av størrelse på lymfeknutene (55).

PET-CT er nyttig ved planlegging av kurativ strålebehandling, for også å omfatte affiserte lymfeknuter i mediastinum samt for å kunne identifisere grensen mellom tumorvev og atelektase (61,62).

Nyere studier viser at PET-CT er overlegent CT for vurdering av grad av sykdom også ved SCLC (25) og at bestråling kan fokuseres kun på PET-positive områder (63,64). 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 f.eks. www.nccn.org og www.esmo.org/guidelines (65) (55,66,67).

Anbefalinger vedr 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 T1A) 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 (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)

6.4.4 Ultralyd

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

Ultralydveiledning øker suksess-raten og reduserer komplikasjoner inklusive pneumotoraks ved pleurapunksjon/-tapping (68).

Kan veilede transtorakal biopsi av tumor som ligger an mot pleura med minimerende utbytte og risiko for komplikasjoner som CT-veiledet biopsi (69)

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

6.4.5 MR

MR kan gi tilleggsinformasjon utover CT (70) og anbefales ved:

- MR toraks bør utføres ved usikkerhet om innvekst i mediastinum ved CT hos potensielt kurabel pasient
- MR toraks bør utføres ved mistanke om sulcus superior tumor, affeksjon av plexus brachialis eller virvelcorpus ved CT (44)
- MR caput utføres når det er indisert å utelukke cerebrale metastaser, og anbefales ved stadium III NSCLC med kurasjonsmål, samt SCLC med kurativt potensiale
- MR caput utføres ved mistanke om hjernemetastaser hvor stereotaktisk bestråling kan være aktuelt
 - CT med intravenøs kontrast som alternativ kun ved kontraindikasjoner mot

MR, som pacemaker eller klaustrofobi (71)

- MR total-columna og bekken bør utføres ved mistanke om skjelettmetastaser med medulla-afleksjon

Anbefalinger vedr MR

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

Pasienter i stadium III, samt SCLC-LD som vurderes for kurativ behandling, bør vurderes undersøkt med MR caput i tillegg til PET-CT (C)

Ved mistenkte hjernemetastaser som kan være aktuelle for stereotaksi bør MR caput tas (C)

Ved mistanke om tverrsnittlesjon bør MR total-columna og bekken tas

6.5 Laboratorieprøver

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

6.5.1 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 ryresvikt 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 (72-74).

Anbefaling vedr laboratorieprøver

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

6.6 Prøvetaking til morfologisk diagnostikk

6.6.1 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 (75). Metoden anbefales ikke rutinemessig ved lungekreftutredning.

6.6.2 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 (76,77). Tumors beliggenhet og avstand til anatomiske strukturer gir sentral informasjon om T-status, og skal beskrives i detalj.

Lymfeknuter og tumores langs trakea og store bronkier kan nås med finnålsaspirasjon ved ordinær bronkoskopi, men det er i dag mer vanlig å gjøre dette ved ultralydveiledet bronkoskopi som hever presisjonen betraktelig. Ved forstørrede (≥ 10 mm) eller grensestore (7-10 mm) lymfeknuter langs mediastinum og store bronkier er sensitiviteten for malignitet høy ved bruk av ultralydbronkoskop (78,79).

I en EBUS-studie var forekomsten av uventede metastaser i 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 (80,81). Betydningen av slik «mikroskopisk N2-sykdom» er ikke entydig avklart, og sensitiviteten i en slik situasjon er formodentlig operatørvhengig. Så fremt pasientene blir adekvat utredet med CT toraks med kontrast og FDG-PET-CT, og ingen av disse undersøkelsene indikerer lymfeknute metastase til mediastinum, så er det rimelig å anse risikoen for uventet N2-sykdom såpass lav at videre undersøkelse av mediastinum kan utelates (30).

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 (82). Ved ikke-synlig tumor kan transbronkial prøvetaking under billedveiledning forsøkes. Røntgengjennomlysning er mest utbredt, mens ultralydminiprobe og magnet-navigasjon er alternativer. Biopsing bør kombineres med finnålsaspirasjon og/eller børste. Sensitiviteten 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 (83). 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 biopsing 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 (84). Ved funn av sikkert malignt materiale er en enkelt prøve tilstrekkelig, og videre prøvetaking kan avbrytes. Dersom cytologisk materiale fra en lymfeknute er det eneste diagnostisk tilgjengelig materialet overhodet, så bør man sikre seg at man har tilstrekkelig materiale til å dekke eventuelt behov for immuncytokjemiske og molekylærgenetiske tilleggsundersøkelser. Hurtigfarging og mikroskopi på bronkoskopirommet er til hjelp for å vurdere prøve kvalitet både fra lymfeknuter og tumor (85).

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, skyllevæske), om det er anvendt ultralydbronkoskopi og/eller gjennomlysning, og til hvilke hva slags undersøkelser (histologisk, cytologisk, mikrobiologisk osv.) De ulike materialene er sendt til.

Anbefalinger vedr bronkoskopi

CT toraks-øvre-abdomen skal være utført før bronkoskopi

Indikasjon for EBUS

Tumor og/eller patologiske lymfeknuter langs trakea eller sentrale bronkier

Patologisk FDG-opptak på PET-CT i mediastinale lymfeknuter

Indikasjon for røntgengjennomlysning: perifer tumor

Ved mistanke om malignitet i lymfeknute tilstrebes 2 negative prøver ved EBUS før den betraktes som benign.

Biopsiering av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve

6.6.3 Endoøsofageal ultralydveiledet finnåls 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-biopsiering av tilgjengelige lymfeknuter i bakre mediastinum (86). Metoden kan også brukes til punksjon av venstre binyre via ventrikkel.

6.6.4 Transtorakal lungebiopsi (TTNA)

Det bør tas CT- eller ultralydveiledet transtorakal biopsi av pasienter med perifere lungelesjoner når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne biopsien (87,88).

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 (89).

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

Den vanligste komplikasjonen er blødning (hemoptyse, i toraksveggen og parenchymet). Den vanligste komplikasjonen som krever intervensjon er pneumotoraks. Dødsfall etter transtorakal lungebiopsi er svært sjelden og er begrenset dokumentert, men kan oppstå pga. luftemboli.

6.6.5 Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner

Ved mistanke om avansert sykdom (levermetastaser, pleuraeffusjon etc.) bør en tilstrebe og ta biopsi av den lesjon som ligger høyeste TNM stadium.

6.6.6 Mediastinoskopi

Mediastinoskopi er i noens øyne fortsatt gullstandard når det gjelder invasiv stadiestemmelse av pasienter med en mulig operabel lungtumør (31,90). 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% ved hhv mediastinoskopi og EBUS, men mer alvorlige ved mediastinoskopi enn EBUS (blødninger og heshet) (28). Metoden kan være aktuell når lymfom er differensialdiagnose, for å sikre nok til prøvemateriale.

6.6.7 Torakoskopi

Bruk av video-assistert torakoskopi (VATS) kan brukes ved utredning av små perifer rundskygger der andre diagnostiske metoder ikke har avklart situasjonen (91,92). Torakoskopi sikrer pasienten for torakotomi dersom fortetningen er benign. Metoden er best egnet ved solitære rundskygger < 3 cm beliggende perifert i lungen.

6.6.8 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 (93). 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 ved 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 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 bredt mediastinal infiltrasjon, bør diagnosen stilles ved bruk av enklest og sikrest metode (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)

6.7 Histologisk klassifisering

Histopatologisk klassifisering av biopsier, cytologiske prep. og reseksjonspreparater – WHO klassifisering, IASLC/ATS/ERS terminologi (94) (95) og også den norske patologforenings veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster

(<http://legeforeningen.no/pagefiles/40830/veilder%20i%20biopsibesvarelse%20dnp%202012.pdf>):

Remissen bør inneholde kliniske opplysninger om kreftutredning, mistanke om primær eller metastatisk tumor (med evt. angivelse av tidligere prøver), presis 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.
2. Mutasjonsstatus besvares fortløpende (se Vedlegg 17.9.1) (96-99)
3. Resektater (Se Vedlegg 17.8). Besvarelse av resektater, Den Norske patologforening, DNP (se over) og pTNM (se Vedlegg 17.1).

Endelig skriftlig besvarelse fra patolog bør, dersom relevant, foreligge før behandlingsbeslutning.

6.7.1 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.

U
T
G
A
T

Tabell WHO klassifikasjon av lungetumorer (20,21,94,100-102):

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
Bronkioloalveolær karsinom, ikke-mucinøst	Adenokarsinom med lepidisk vekstmønster (hvis 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 (mucinøst/ikke mucinøst) acinært papillært mikropapillært		
adenokarsinom	Føtalt Mucinøst (kolloid) Signetringcellekarsinom Klarcellet	kolloid føtalt enterisk		
Mangler i WHO klassifikasjon 2004	Fravær av adenokarsinom-differensiering i HE snitt; diagnose basert på IHC			

PLATEEPITELKARSINOM				
Papillært				
Klarcellet	Morfologisk plateepitel-differensiering i HE-snitt	Som WHO 2004	CK5/6	
Småcellet			p63	
Basaloid			p40	<i>Framtidige:</i>
	Fravær av plateepitelkarsinom-			FGFR1

UTGÅTT

	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. Storcellet karsinom med lite differensiering = NSCLC med NE morfologi (positive NE-markører). Kommentar: NSCLC hvor det mistenkes LCNEC, men IHC undersøkelsen er neg. for NE-markører.		
Basaloid karsinom Lymfoepiteliomlignende karsinom med rhabdoid fenotype Klarcellet karsinom			
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	

6.7.1.1 Adenokarsinom

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

Adenokarsinom har tumorceller som dannet kjertelstruktur 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 (tilsvarende kalt bronkioloalveolært karsinom), solid, papillært, eller mikropapillært. Tydelig publisert klassifisering av adenokarsinomer i resektater og i små biopsier anbefales bruk etter internasjonale retningslinjer (95).

6.7.1.2 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.

6.7.1.3 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.

6.7.1.4 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.

6.7.1.5 Småcellet karsinom

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

6.7.1.6 Karsinoid tumor

Karsinoide svulster viser nevroendokrin 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 belømt, <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 fokale nekroser. Disse svulstene har noe dårligere prognose enn typisk karsinoid.

6.7.1.7 Karsinom av spyttkjertler

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

6.7.1.8 Sarkomatoid karsinom

Dette er svulster med epiteliale og sarkomliknende celler. Den sarkomatoiden 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.

6.7.1.9 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.

6.7.1.10 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.

Epiteloide mesoteliom har en bedre prognose og responderer bedre på behandling enn sarkomatoid og blandingsvarianter.

Anbefalinger vedr histopatologisk diagnostikk

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 (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-plateepitelkarsinom (A)

Det anbefales at alle pasienter som i dag testes for EGFR-mutasjoner testes med IHC som primærskanning for ALK-rearrangering (A)

6.8 Solitær pulmonal nodulus (SPN)

6.8.1 Deteksjon av pulmonale noduli

Definisjonen på en solitær pulmonal nodulu (SPN) er en rund eller oval lesjon ≤ 30 mm omgitt av lunge. For oversiktslitteratur, se for eksempel (103,104) (105).

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

Røntgen toraks og påvisning av noduli:

Størrelse	Påvisning på rtg toraks
<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 (106)

Årsaker til manglende deteksjon av noduli ved MDCT (107-109).

- Liten størrelse

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

MIP (maximum intensity projection) og CAD (computed-assisted image analysis) kan øke deteksjonen av solide lungenoduli, og en studie fra 2009 viser at de er likeverdige (110). Det skjer imidlertid stadig utvikling av CAD, også når det gjelder subsolide noduli.

6.8.2 Karakteristika ved lungelesjoner

6.8.2.1 Størrelse

Størrelse er en viktig faktor for å vurdere risiko for malignitet i en nodulus (103,111,112):

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

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

6.8.2.2 Tetthet

Pulmonale noduli kan på CT karakteriseres som enten solide eller subsolide (113).

Solid nodulus består av bløtvev som helt utvisker lungeparenkymet.

Subsolid nodulus inkluderer (111).

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

Det er sterk sammenheng mellom histologi og utseende av subsolide lungenoduli ved CT.

Persisterende subsolide lungenoduli representerer adenocarcinom med lepidisk vekst. Preinvasive noduli er vanligere ved multifokal sykdom mens invasive adenokarsinom er mer vanlig ved solitære subsolide noduli (111).

- Nye studier har vist at multifokale subsolide noduli mer sannsynlig representerer synkron primære cancere enn intrapulmonal spredning (114).
- Ved kjent ekstrapulmonal malignitet er subsolide noduli mer sannsynlig primær lungecancer enn metastaser (115).

6.8.2.3 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 (116).

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 dem til pleura (117).

6.8.2.4 Veksthastighet

Veksthastighet er i tillegg til størrelse et viktig kriterium i vurderingen av noduli. Volumet av en sfærisk lesjon har doblert seg når diameteren har økt med 25 %, for eksempel ved økning av diameter fra 4 mm til 5 mm. Ved å bestemme volumdoblingstiden (VDT) kan man vurdere malignitetssannsynlighet av lungenoduli (111).

- Solide pulmonale noduli som representerer lungecancer har typisk en VDT mellom 20 og 400 dager.
- VDT under 20 dager representerer oftest inflammatoriske tilstander.
- VDT over 400 dager sannsynliggjør benign sykdom.

Flere steder på internett er det mulig å beregne VDT utfra nodulus-størrelse og dato for undersøkelse, f.eks. <http://www.radiology.no/vdt/>.

Bronkiale karsinoider kan ha doblingstid på over 400 dager.

Adenokarsinom in situ kan ha doblingstid i størrelsesordenen 100 dager (111,118,119).

Tidligere bildediagnostikk-undersøkelser må innhentes for sammenligning ettersom de kan vise stabilitet eller intervall-vekst av den aktuelle lesjonen.

Vekst kan også vurderes med CAD (computed-assisted image analysis) med volumetri, og det foregår mye forskning på dette feltet (120).

6.8.3 Klassifikasjon av noduli

Ut fra størrelse, vekst-hastighet og andre karakteristika kan lungenoduli grupperes i (111):

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

En lineær eller plateformet fortetning som ikke har en tilnærmet sfærisk komponent er ikke en nodulus, det er usannsynlig at den representerer et neoplasme og trenger ikke oppfølging (121)

6.8.3.1 Malign nodulus

Kriterier som definerer en solid nodulus som sterkt malignitetsuspekt (ett enkelt kriterium er tilstrekkelig) (111,119)

- Solid nodulus med spikulert avgrensning

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

6.8.3.2 Benign nodulus

Kriterier som definerer en benign nodulus

- Diffuse, tette forkalkninger
- Diagnostiske kriterier for pulmonal arteriovenøs malformasjon
- Diagnostiske kriterier for rundatelektase
 - subpleural lokalisasjon
 - pleurafortykkelse i kontakt med oppfylningen
 - rund, oval eller kileformet
 - jevne konturer bortsett fra de bronkier og kar går inn i lesjonen
 - bronkovaskulære strukturer konvergerer mot den pleurale siden som en komethale
 - luftbronkogram
 - volumtap av den aktuelle lunge

Diagnostiske kriterier for et hamartom (rund form, glatte og jevne konturer, innhold av fett, og/eller popcorn-forkalkninger)

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) (117,122).

Solitær ren mattglasslesjon ≤ 5 mm

6.8.3.3 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

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

For små (≤ 8 mm) ikke-kategoriserbare noduli benyttes Fleischner society's anbefalinger om oppfølging avhengig av pasientens risikoprofil (111,123).

Anbefalinger for håndtering av små solide lungenoduli er oppsummert i flytskjema (se 6.8.4).

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 pasientens 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 ikke bra som en ekspert, og med PET-CT økes effektiviteten av modellen ytterligere (112,123).

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 internett (http://www.nucmed.com/nucmed/SP/Risk_Calculator.aspx). (Se Vedlegg 17.7).

Ut fra en kvantitativ eller kvalitativ vurdering av pasientens risiko kan pasienten grupperes i en av tre kategorier (124):

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

Ved svært lav sannsynlighet for malignitet:

- Observasjon med lavdose CT etter 3, 9 og 24 måneder

Ved intermediær sannsynlighet for malignitet:

- Utredning med PET-CT, eventuelt Octreotidscintigrafi ved mistanke om typisk carcinoid

Ved høy sannsynlighet for malignitet:

- Vevsdiagnose med CT-veiledet biopsi, transbronkial biopsi eller kirurgisk reseksjon

6.8.3.4 Anbefalinger for oppfølging av subsolide noduli

Fleischer society har nylig publisert supplerende anbefalinger om oppfølging av **subsolide** noduli (119).

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 undersøkelsen er kontroll av en lungelesjon bør det tas lavdose CT med sammenhengende 1 mm snitt uten intravenøs kontrast (111).

Anbefalinger for håndtering av subsolide lungenoduli er oppsummert i flytskjema (se 6.8.5).

Anbefalinger vedr solitære pulmonale noduli

Ved påvisning av solitære pulmonale noduli (SPN) må gamle CT, røntgen toraks og andre aktuelle undersøkelser innhentes for sammenligning ettersom de kan vise stabilitet eller intervall-vekst

Ut fra størrelse, vekst, fastighet og andre karakteristika ved tynnsnitt-CT grupperes lungenoduli i

Maligne

- Utreddes som primære lungekrefter

Benigne

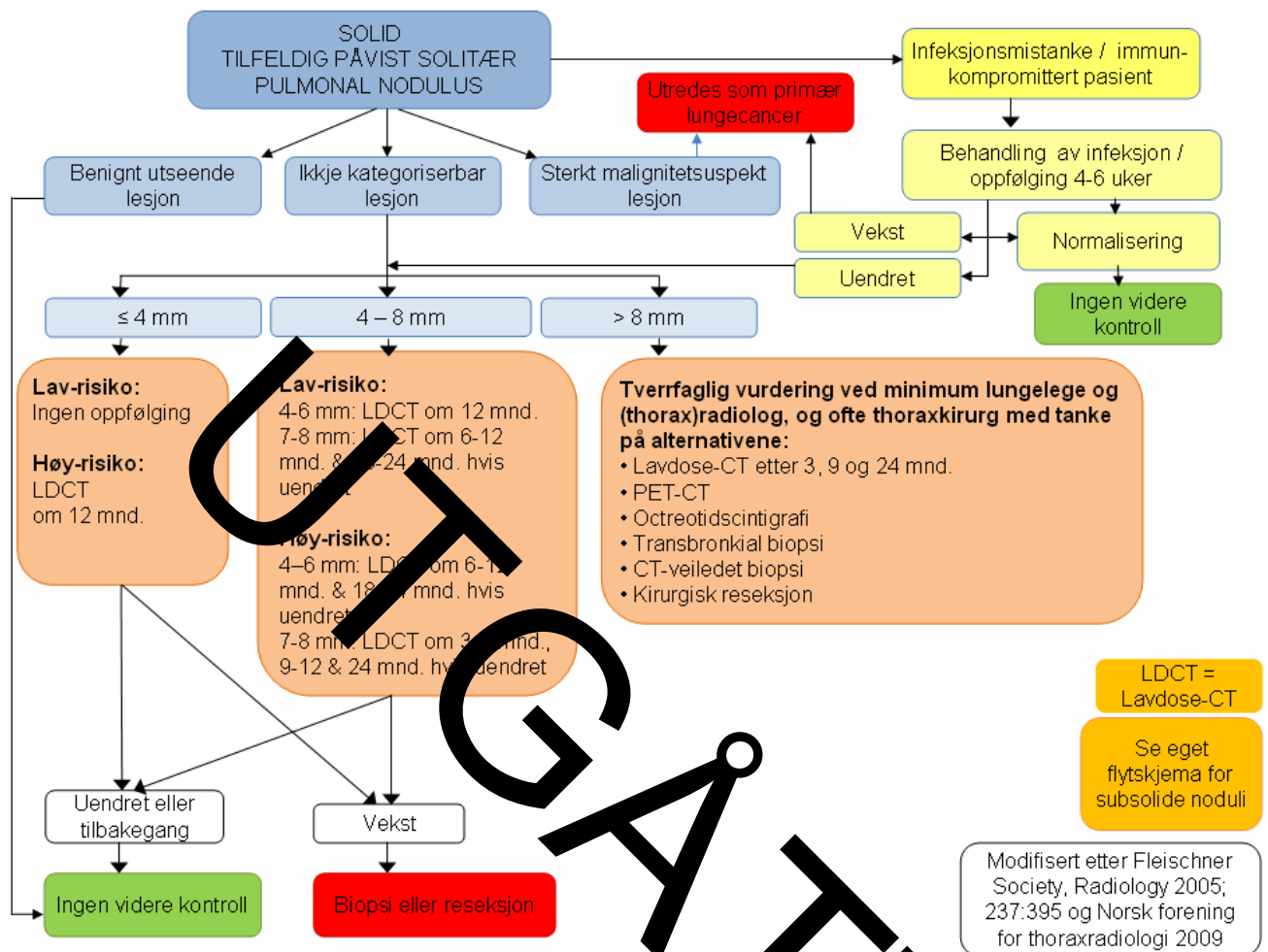
- Ingen kontroll nødvendig

Ved ikke kategoriserbare solide noduli <8 mm anbefales oppfølging i henhold til Figur 8

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 Figur 9.

6.8.4 Solid SPN (flytskjema)

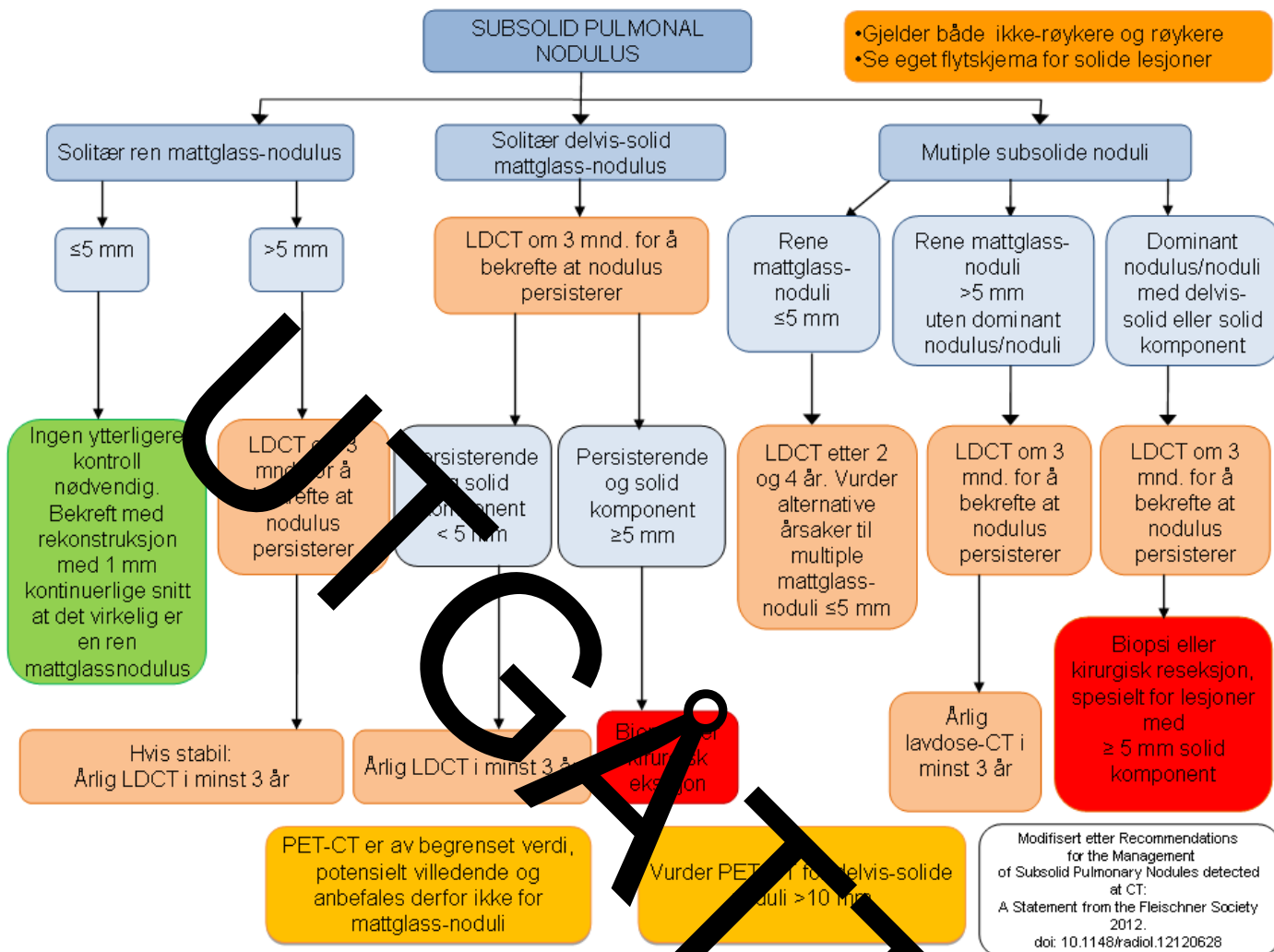


Figur 8 Flytskjema for utredning av solid solitær pulmonal nodulus

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)

6.8.5 Subsolid SPN (flytskjema)



Figur 9 Flytskjema for utredning av subsolid solitær pulmonal nodulus

- Retningslinjene krever svært nøye vurdering, optimalt med sammenhengende tynne snitt (1 mm) med vurdering av solid komponent i mediastnalt vindu og vurdering av ikke-solide komponent i lungevindu
- Når elektrisk linjal brukes, bør det tas to vinkelrette mål i aksialplanet av både solid og mattglasskomponent, og anvende gjennomsnittet 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

6.9 Lungefunksjon og vurdering av operabilitet

For oversiktslitteratur for preoperativ lungefunksjonsutredning, se (35,36,38,39,125).

Figur 5: Mål postbronkodilatator FEV1 og DLCO (uavhengig av FEV1 verdi). Dersom begge er $\geq 80\%$ 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 per- 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 hjerte-lungefunksjonen ved FEV1 og/eller DLCO 40-80%. Dersom kjent lungesykdom eller forventet ventilasjon-perfusjon mismatch, vurderes ventilasjons-perfusjons-scintigrafi (VQ-scan)

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

- 4 min Trappetest (Stair climbing test):** påkrevet $\geq 22\text{m}$ trappe-lengde, med puls-, O2-saturasjons- og dyspnoe-vurdering under jevn gange i et tempo pasienten bestemmer selv (gjennomsnittlig 15-17G/min 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 $< 22\text{m}$ trappe-lengde bør henvises videre til VO2-max (CPET – Tredehølle – Sykkeltest)
- Intervall test (Shuttle Walk test):** 30m strekning som gjentas med økende hastighet til pasienten ikke orker mer, med puls-, O2-saturasjons- og dyspnoe-vurdering. Omtrent tilsvarende utsagnsverdier som 4 min trappetest.
- 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 finnes i Vedlegget (17.4.2).

6.10 Hjertefunksjon og vurdering av operabilitet

Dersom pasienten har symptomer og tegn på hjertesykdom og/eller tidligere kjent hjertesykdom, bør han/hun utredes hjertemedisinsk for avklaring om hjertesykdommen har konsekvenser for tiltenkt lungekreftbehandling, for eksempel tiltenkt radikal strålebehandling eller kurativ kirurgi (40-42). 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. Se også Vedlegget (17.4.4).

6.11 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 (se 17.4.5):

Anbefalinger vedr lungefunksjon og preoperativ vurdering

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

Spirometri og DLCO bør utføres 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 respirasjonsfysiologisk utredning (B)

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

Dersom FEV1 og/eller DLCO er 40-80% av forventet øker peri- og postoperativ risiko for lungekomplikasjoner. 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 treemølle eller sykkeltest (B)

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

6.12 Screening for lungekreft

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

6.12.1 Generelle forutsetninger

WHO utarbeidet tilbake i 1968 en liste med forutsetninger for screening (126).

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

6.12.2 Utfordringer for "lungekreft-screening"

Definere risikopopulasjon ("population at risk"): hvor anvendelse av screening skal gi "kost-nytte effekt" for risikopopulasjonen og være "kost-effektiv" for samfunnet. Foreløpig har 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 (127-130).

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 langsomt voksende 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 følelse av 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 falske positive, og i tillegg for 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.

6.12.3 Studier

En rekke store internasjonale studier er utført senere og senere studier pågår (129,131-135). En stor amerikansk studie (NLST-studien) har vist redusert lungekreftmortalitet og toaldødelighet, i en studie der man sammenliknet CT-basert screening med røntgenbasert screening av risikoindivider (132). Det forventes oppdaterte mortalitetsdata fra flere europeiske studier i løpet av 2015. Samlet vurdering tilsier at generell screening for lungekreft bør avveies til mer og bedre dokumentasjon foreligger. Amerikanske veiledninger har valgt å åpne for screening av spesielt utvalgte risikopasienter med grunnlag i NLST-studien. 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). NLCG har nedsatt en arbeidsgruppe for fortløpende faglig vurdering av fagfeltet, og gruppen tar sikte på å levere en henstilling om vurdering av innføring av lungekreftscreening til Nasjonalt screeningråd i løpet av 2015.

6.12.4 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](#)

(https://www.regjeringen.no/contentassets/07cd14ff763444a3997de1570b85fad1/kreftstrategien_2

013.pdf). NLCG tilstreber å holde seg oppdatert om screening av lungekreft og vurdere løpende om det foreligger grunnlag for screening for lungekreft i Norge.

UTGÅTT

7 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 behandling/intensjon må vurderes i forhold til definerte prognostiske faktorer. Allmentilstand (performance status/ECOG-status) er det viktigste kriterium, og ved ECOG-status 2 eller dårligere er kurativt opplegg neppe indikert. Alder, vekt og tumorstørrelse må også tas i betraktning, men bør ikke enkeltvis være ekskluderende for kurativ intensjon.

- Stadium IIIA - ulike behandlingsalternativer:
 - konkomitant kjemoradioterapi
 - sekvensiell kjemoradioterapi
 - kirurgi kan være aktuelt hos utvalgte pasienter, da ofte i kombinasjon med onkologisk behandling
- Stadium IIIB er inoperable, men vurderes for kurativ strålebehandling
 - konkomitant kjemoradioterapi
 - sekvensiell kjemoradioterapi

Pasienter med stadium III-sykdom og redusert allmentilstand eller annen negativ prognostisk faktor er aktuelle for palliativ behandling (Se [Palliativ behandling av NSCLC](#)).

7.1 Kirurgi

Reseksjon med kurativt siktemål er aktuelt ved behandling av lungekreft i stadium I og II. Det er vist at resultatene er bedre når kirurgien blir utført av spesialister i thoraxkirurgi ved høy-volum senter, uten at en kan peke på hvilke mekanismer som gjør dette. Ved kirurgi må en alltid sette sanering av

cancer som høyeste mål, og således alltid tilstrebe R0 reseksjon. Alikevel bør en tilstrebe skånsomhet ved operasjonen slik at luftlekkasje og drenstid blir minst mulig (136).

7.1.1 Indikasjoner

- cT1-3N0-1M0 [C]
- For *sulcus superior*, se kapittel 7.4.
- cT4N0-1M0 der T4-status reflekterer innvekst i resektabel mediastinal struktur (f eks carina, v. cava superior), virvelcorpus, eller i tiliggende lungelapp [C]
- Resektabel tumor, N0 og kontralateral synkron tumor behandles som to primære lungekreft hvis begge er resektable [C]

7.1.2 Spesielle situasjoner

7.1.2.1 N2-sykdom, NSCLC

Spredning til N2-lymfeknuter forverrer prognosen. Rutinemessig bør ikke pasienter med cN2-sykdom opereres utenfor protokoll. Postoperativt er cN2 (pN2) bør tilbys adjuvant behandling (se 4.1.5) (137).

7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase

Solitær hjerne - eller binyremetastase som kan resekeres radikalt bør ikke oppfattes som kontraindikasjon mot lungekirurgi [D]

7.1.2.3 Sulcus superior-tumor

Se eget avsnitt 7.4.

7.1.2.4 Karsinoider

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

7.1.2.5 Residiv

Intratorakalt residiv av NSCLC har dårlig prognose, men reseksjonsinngrep kan bedre overlevelsen (138) [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 vedr 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.

7.1.3 Kirurgisk teknikk

7.1.3.1 Tilganger

Standard video-assistert torakoskopisk kirurgi (VATS) har blitt et foretrukket alternativ for lungecancer i stadium I-II, samt ved perifere svulster opp til 6 cm uten lymfeknuteinvolvering. Den kirurgisk-onkologiske kvaliteten blir ikke kompromittert selv om inngrepet gjøres ved VATS (139). Dersom dette ikke er mulig, kan det gjøres anterolateral muskelsparende torakotomi, evt posterolateral thorakotomi. VATS er vist å minske perioperative komplikasjoner og postoperativ smerte. VATS har også mindre negativ effekt på postoperativ lungefunksjon og immobilisering enn ved torakotomi, og er dermed å foretrekke på individer med dårlig lungefunksjon (140). Reseksjon via median sternotomi er aktuelt dersom det samtidig skal utføres hjertekirurgi.

7.1.3.2 Reseksjoner

Parenkym:

Hoveddelen av kirurgiske reseksjoner utgjøres av lobektomier/bilobektomier og er gullstandard for behandling av primær lungekreft. Sublobære reseksjoner kan utføres dersom lungekapasiteten er lav og en ønsker å spare lungeparenkym. Bilobektomi kan gjøres ved høyresidig tumor ved overvekst på tilgrensede lapp (141) [A]. Pulmektomi utføres ved overvekst på samtlige lapper i en lunge eller ved tumorvekst som omfatter hovedbronkies. Pulmektomi er et belastende inngrep som medfører økt risiko for peri- og postoperative komplikasjoner, sammenliknet med lobektomier. Ved mindre overvekst på tilgrensede lapp, kan lobektomi eller segmentreseksjon overveies for å bevare lungevev og for å minske operasjonsrisiko.

Sublobære reseksjoner har høyere mortalitet og økt risiko for lokalt residiv og skal kun vurderes hos individer med dårlig lungefunksjon. I slike situasjoner må en også vurdere morbiditeten av tilgangen (VATS vs. torakotomi) i forhold til resulterende morbiditet av volum lungevev fjernet (pulmektomi vs. lobektomi vs. sublobær reseksjon) (142-145). Sublobære reseksjoner har kurativt potensiale og er et alternativ til lobektomi ved svært begrenset lungefunksjon (146) [C]. En reseksjonskant på mer enn 2 cm ved større svulster og mer enn svulstens diameter er å foretrekke ved kilereseksjoner av primære lungecancere. Segmentreseksjon er vist i flere studier å være et bedre alternativ enn ikke-anatomisk kilereseksjon hos disse (147,148) [C]. Stereotaktisk strålebehandling kan også være et alternativ i disse situasjonene (149) [C]. Dersom radikalitet ikke kan oppnås med lobektomi (på høyre side evt. bilobektomi), utføres pneumonektomi eller sleeve lobektomi. 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 (150) [D].

Utvidet reseksjon:

Dersom tumor vokser inn i toraksveggen, 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 (151) [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 vedr kirurgi NSCLC

Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon anstrebtes ved innvekst i nabostrukturer.

Alle tilgjengelige lymfeknutestasjoner i hilus og mediastinum eksplorerer.

Ved peroperativt påvist metastase-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknutedisseksjon.

Ved ufri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.

7.2 Strålebehandling

Pasienter i stadium I-III som er teknisk operable eller inoperable grunnet komorbiditet (medisinsk inoperabel) samt pasienter som ikke vil opereres, vurderes for primær strålebehandling med kurativ intensjon. En Cochrane rapport viste at kurativt og enkelt fraksjonert ekstern strålebehandling av stadium I/II-pasienter ga 70 % 1-års, 45 % 2-års, 32 % 3-års og 17 % 5-års overlevelse (152). Uten behandling ville nesten ingen av pasientene være i live etter 3 år (153). I de fleste studiene ble det brukt konvensjonell fraksjonering med en totaldose på minimum 60Gy. I dag vil disse pasientene heller bli vurdert for stereotaktisk stråleterapi (se kapittel 7.2.3).

Det er ikke publisert randomiserte studier som har sammenlignet kirurgisk behandling med kurativ strålebehandling.

Omlag 40 % av alle NSCLC er lokalavansert (st III) ved diagnosetidspunktet, og ved begrenset sykdom og god allmenntilstand er strålebehandling med kurativt siktemål aktuelt for disse. Se kapittel 7.3.4. Pasienter med NSCLC stadium I- III som er i dårlig allmenntilstand (ECOG >2) og/eller har betydelig spontant vekttap (større enn 5 % i 3 måneder eller større enn 10 % i 6 måneder), har en så dårlig prognose at det i de fleste tilfeller ikke er indisert med kurativ rettet behandling. Man kan da tilby palliativ strålebehandling med et hypofraksjonert regime. Se kapittel 8.1.1.

7.2.1 Preoperativ strålebehandling

Preoperativ strålebehandling er ikke indisert, bortsett fra ved Pancoast og ved lokalavansert sykdom med innvekst i brystvegg (T3N0) (se kapittel 7.4) (B).

7.2.2 Postoperativ strålebehandling

Flere store analyser har vist signifikant negativ effekt på overlevelse av postoperativ strålebehandling ved pN0 og pN1 sykdom, og signifikant positiv overlevelseseffekt ved pN2 under forutsetning av at stråledosen ikke oversteg 54 Gy (154) (C).

Noen eldre studier har også vist at postoperativ strålebehandling (50 Gy) reduserer antallet lokale residiver ved ufri reseksjon (mikroskopisk irradikalt, R1/makroskopisk irradikalt, R2 reseksjon; gjelder både innvekst i bronkialtre, mediastinum og pleura parietale) (155,156).

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

Kombinasjon av adjuvant postoperativ kjemoterapi og postoperativ strålebehandling kan være indisert hos noen pasienter med operert NSCLC. Ut i fra foreliggende data, er det imidlertid ikke mulig å komme med en anbefaling om rekkefølgen. Det blir dermed en individuell vurdering hvor aspekter som den antatte risikoen for lokalt residiv versus den antatte risikoen for systemspredning, må tas med i avgjørelsen.

Anbefalinger vedr postop stråleterapi

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

Ved mikroskopisk irradikalitet (R1): 2 Gy x 35 = 70 Gy

Ved makroskopisk irradikalitet (R2): 2 Gy x 25 = 50 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 = 50 Gy.

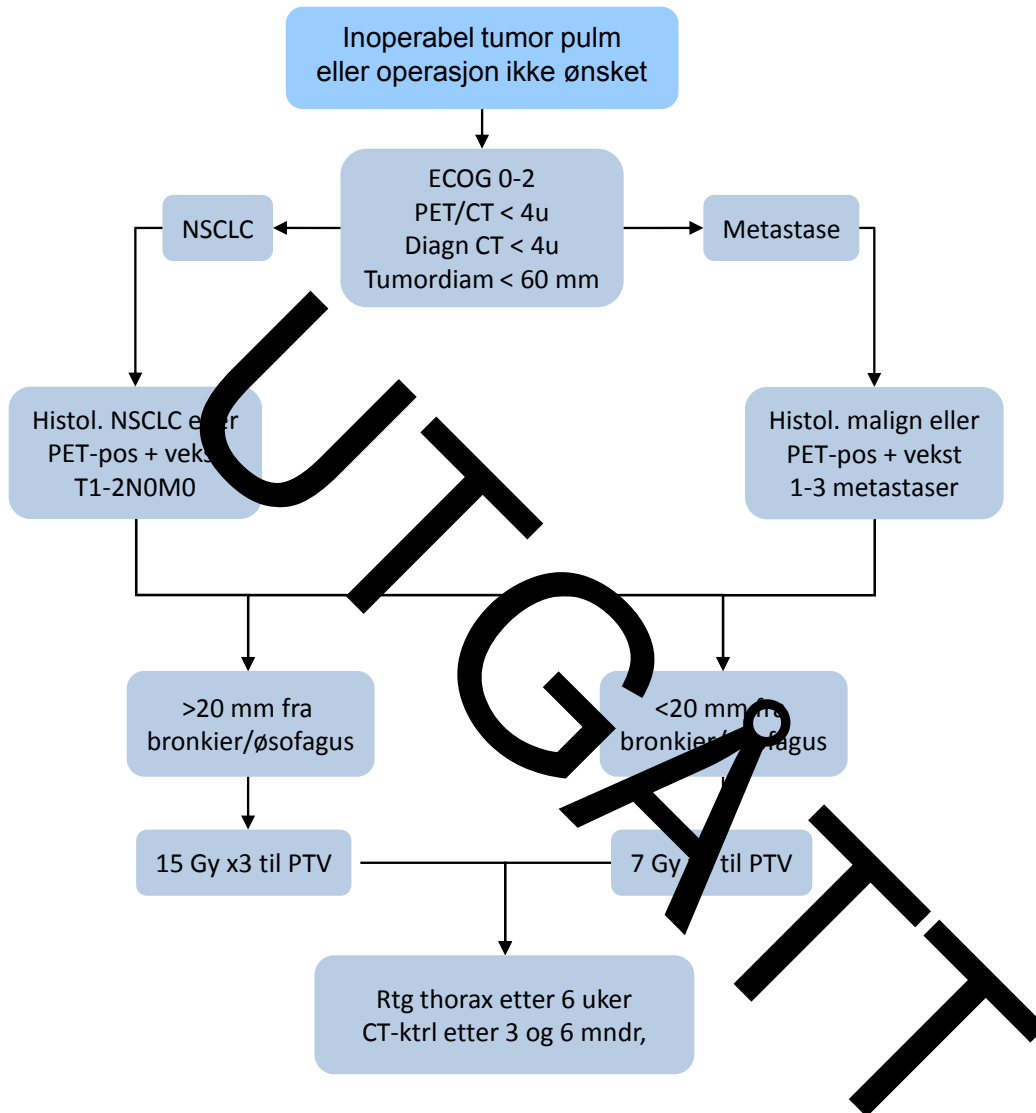
Postoperativ strålebehandling anbefales ikke etter pneumonektomi.

7.2.3 Stereotaktisk strålebehandling

Strålebehandling med stereotaktisk teknikk er aktuelt ved inoperabel stadium I og T2bN0-sykdom. Ved stereotaksi kan man gjennom bruk av mange feltretninger og gjerne ikke-koplanare felt, gi en adskillig høyere dose til tumorvev mens strålebelastningen til det friske vevet holdes på et akseptabelt lavt nivå. Det anvendes ekstrem hypofraksjonering, og et regime med 3 fraksjoner på 15-20 Gy (med totaldose tilsvarende over 100 Gy med konvensjonell fraksjonering) er mest brukt. I tillegg til denne radiobiologiske fordelene (høyere dose til tumor), er en slik behandling også pasientvennlig (kort behandlingstid) og sparer apparattid.

Aktuelle svulster må ha begrenset størrelse (< 6 cm) og dersom beliggenhet er nær sentrale strukturer vurderes ofte flere (oftest 5-8) fraksjoner med lavere dose pr fraksjon. Det er ikke publisert fase III studier som sammenligner stereotaksi mot konvensjonelt fraksjonert strålebehandling, ei heller mot kirurgi. Resultatene mhp toksisitet og lokal kontroll er gode i fase II studier, med lokal kontroll hos ca 90 % og 3-års sykdomsspesifikk overlevelse på 72-88 % (157). Det foreligger ingen randomiserte data ennå angående bruk av SBRT hos operable stadium I pasienter.

Retrospektive cohort analyser peker i retning av sammenlignbare resultater når det gjelder lokal kontroll og sykdomsspesifikk overlevelse (158) (B).



Figur 10 Flytskjema for stereotaktisk strålebehandling av svulst i lunge.

7.2.4 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 (159) (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. Pneumotoraks etter inngrepet er rapporter hos ca 15-42 % av pasientene.

7.3 Kombinert onkologisk behandling

7.3.1 Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi

Meta-analysen fra NSCLC Collaborative Group i 1995 viste tendens til gevinst ved adjuvant kjemoterapi (160). Andre studier har vært negative (161). 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 (162). To senere meta-analyser støtter dette funnet (163,164). En studie av Intergroup JBR 10 (165) viste 5-års overlevelse på 69 % ved adjuvant cisplatin og vinorelbine mot 54 % ved kirurgi alene og danner grunnlaget for anbefalt kjemoterapiregime (A). Disse studiene hadde ikke inkludert stadium IA. Subgruppeanalyse på stadium IB viste ingen sikker gevinst (166). 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 tas hensyn til pasientens biologiske alder (167). Nyere data tyder på effekt også i høyere aldersklasser, karboplatin/vinorelbin kan da vurderes (168).

Anbefalinger vedr adjuvant kjemoterapi

Kun aktuelt ved stadium II og IIIA (A).

Det gis 4 kurer cisplatin og vinorelbine.

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.

Aaktuelt 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).

7.3.1.1 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 (165) gjennomførte < 50 % av pasientene 4 kurer.

7.3.2 Preoperativ kjemoterapi (st IIIA)

Studier av neoadjuvant kjemoterapi angir økt overlevelse ved kombinasjonsbehandling (169-172), 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 vedr neoadjuvant kjemoterapi

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

7.3.3 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 (173). En tilsvarende studie der docetaxel som konsoliderende behandling var akselerert som standard, ble testet mot +/- gefitinib, ga en betydelig negativ overlevelse i gefitinib-armen (174) (A). Det er ikke publisert studier med adjuvant behandling i st I og st II etter kurativ strålebehandling.

Anbefaling vedr adjuvant kjemoterapi etter stråleterapi

Ingen adjuvant behandling er aktuell etter kurativ stråleterapi.

7.3.4 Stadium III

I stadium III, 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- (og eventuelt N3-) sykdom skal rutinemessig ikke tilbys kirurgi, men er ved positive prognostiske faktorer aktuelle for kurativ strålebehandling. Den store heterogeniteten i sykdomsgruppen gjør at det ikke finnes en bestemt behandlingstilnærming som kan anbefales alle. Optimal behandling krever derfor tett samarbeid i multidisiplinære team.

Ubehandlet er prognosen i stadium III dårlig med 2 års overlevelse på 0-4 %, mens en metaanalyse viste ca 15% 5-års overlevelse etter kombinert kjemoradioterapi (175) [A].

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

Det er vist færre systemiske residiv og bedret overlevelse ved sekvensiell kjemoterapi og strålebehandling enn ved strålebehandling alene (176-178) (A). Senere er konkomitant (samtidig) kjemoradioterapi funnet mer effektiv enn sekvensiell behandling (179) (A). Bivirkningsprofilen 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, alternativt stråleterapi alene (180).

7.3.4.1 Konkomitant kjemoradioterapi

Ved konkomitant behandling gis kjemoterapi samtidig med strålebehandling, 2 Gy x 30-33. Ved store svulster som ikke ligger i nærheten av kritiske strukturer (hjerne, øsofagus, plexus) kan man overveie å eskalere dosen til 70 Gy. Pasienter som ikke er kandidat for kjemoradioterapi tilbys strålebehandling alene med 2 Gy x 33 – 35, totalt 66 – 70 Gy. Det er ikke konsensus hvilket kjemoterapiregime som er best (179). 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. Vekstfaktorstøtte (G-CSF) er i noen kjemoradiasjons-studier vist å kunne gi økt lungetoksisitet og betydelig trombocytopeni – iblant med fatalt utkomme, og anbefales derfor ikke i kombinasjon med stråleterapi (181).

7.3.4.2 Sekvensiell kjemoradioterapi stadium III

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 vedr kjemoradioterapi ved stadium III

Konkomitant kjemoradioterapi anbefales: 2Gy x 30-33 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 33 – 35.

G-CSF anbefales ikke ved konkomitant kjemoradioterapi (C).

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

Pasienter med Pancoast-tumor (apical tumor med affeksjon av sympatiske nerveregangion med eventuelt Horners syndrom (182) har ofte lang overlevelse og tendens til å ha 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 (183).

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 medulladose bør også disse planlegges med CT-doseplan.

7.4.1 Utredning

MR er overlegen CT ved vurdering av innvekst i nærliggende strukturer og skal inkluderes i utredning. Hjernemetastaser er hyppig ved Pancoast-svulster og MR caput bør gjøres (184). Preoperativ utredning for øvrig som beskrevet tidligere. Diagnostisk CT og evt PET-CT må gjentas 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 igangsettes innen to uker etter diagnose er stillet.

7.4.2 Konkomitant kjemoterapi

Allerede på 60-tallet ble det klart at preoperativ strålebehandling ga bedre resultater enn kirurgi alene (185). Induksjonsbehandling med kjemoterapi alene gir lave responsrater (169). Senere har studier vist bedret lokal kontroll og overlevelse ved kombinasjonsbehandling kjemoterapi og strålebehandling før kirurgi (186). Slik tri-modal 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.

7.4.3 Strålebehandling

Flere studier har brukt 1,8 Gy x 25 i induksjonsbehandling basert på amerikansk standard fraksjonsdose som ofte er rekvirert som minimumsdose. Standard fraksjonerings (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-opptak områder 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).

7.4.4 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.

7.4.4.1 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 bildeundersøkelsene vil kunne være for gamle på operasjonstidspunktet. Evaluering etter kjemoradioterapi må inkludere både CT og MR toraks samt evt PET-CT dersom dette er tatt i utredningen. Det bør gå mindre enn fire uker fra evaluering til operasjon. CT-avbildning etter induksjon vil kunne overestimere grad av resttumor – i en studie hadde 55 % av pasientene som i følge CT hadde stabil sykdom i realiteten komplett eller nær komplett patologisk respons (184). Dersom pasienten finnes inoperabel anbefales det å videreføre stråleterapi til 66 Gy, evt i kombinasjon med ytterligere én PV-kur. Dersom det ved evaluering er lokal progresjon eller fjernmetastaser bør annen kjemoterapi eller palliativ bestråling av metastaser vurderes.

7.4.5 Kirurgi

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

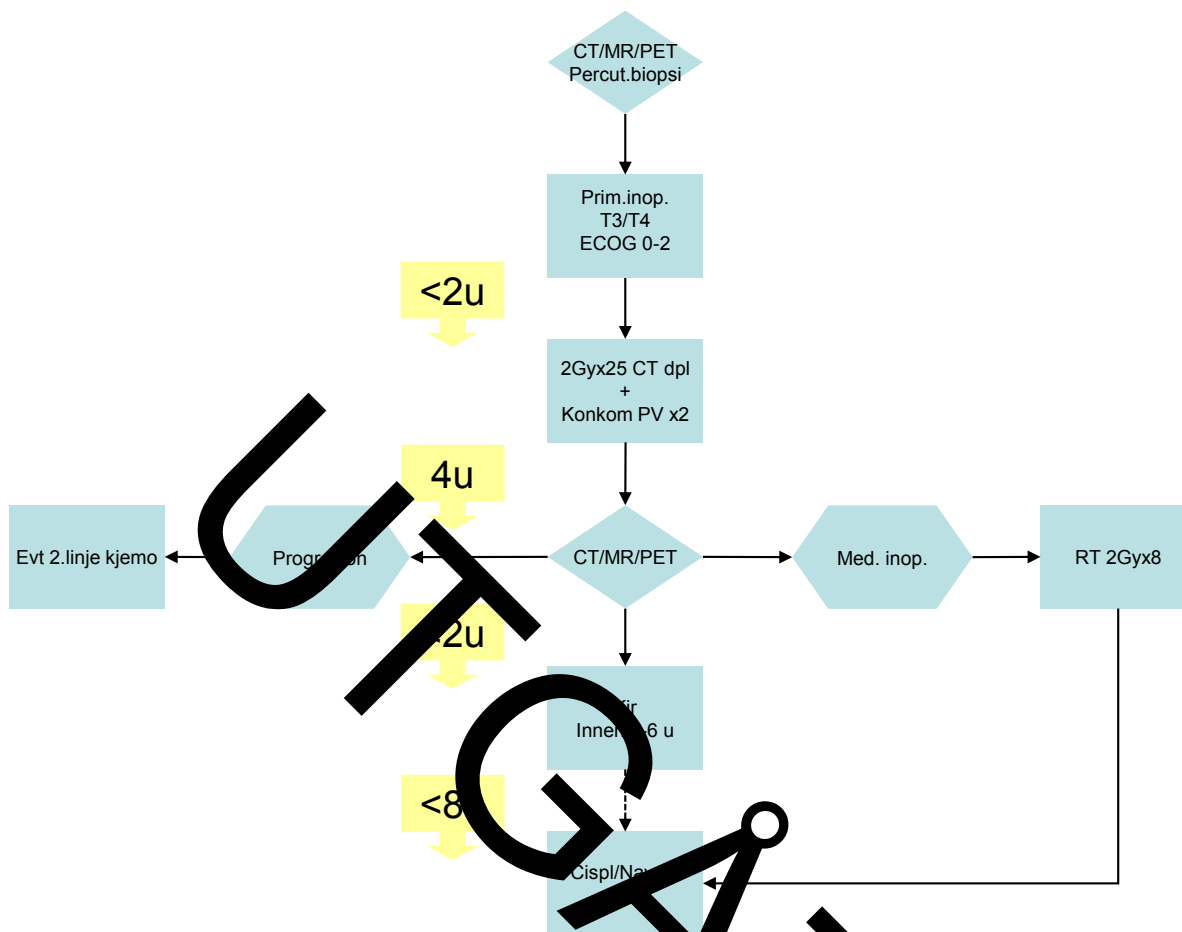
7.4.6 Postoperativ behandling

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

Anbefaling vedr Pancoast-svulster

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

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



Figur 11 Flytskjema for multimodal behandling av Pancrust-tumor

7.5 Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft

Hensikten med oppfølging etter behandling med kurativ intensjon er:

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

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

7.5.1 Oppfølging av komplikasjoner

7.5.1.1 Kirurgi

Undersøkelser viser at opptil 19 % av pasienter som har fått gjennomført lungereseksjoner legges inn på sykehus igjen i løpet av 90 dager (187). 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) (188).

Opptil 55 % kan oppleve kroniske post-torakotomismerter inntil 18-24 måneder etter reseksjonen (189-191). Graden av kronisk postoperativ smerte kan predikere risikoen for kronisk smerte.

7.5.1.2 Strålebehandling

Komplikasjoner etter stråleterapi kan komme lunger, hud, øsofagus, medulla, eller muskulatur (192). 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) er som regel forbigående. Stråleterapiens toksiske bivirkninger 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 (193).

Akutt strålepneumonitt inntreer typisk 4-12 uker etter oppstart strålebehandling, og kan ofte behandles vellykket med steroider, for eksempel prednison, minst 60 mg daglig, deretter nedtrapping (192).

Sen strålepneumonitt i fibrotisk fase oppstår gjerne etter 6-24 måneder, og representerer derimot ofte en irreversibel lungeskade. Tilstanden oppstår hos omlag 8 % av pasientene (194).

Strålebehandling kan føre til tap av lungefunksjon selv om pasienter ikke opplever symptomer på pneumonitt (195). Tidligere studier har vist reduksjon i lungefunksjon etter strålebehandling (196). Med dagens CT-baserte 3D planlegging av strålefelt, eller med stereotaktisk teleterapi (SBRT), kan en spare friskt vev og dermed også bevare lungefunksjonen i større grad enn med tidligere stråleteknikker (157,197,198).

7.5.1.3 Medikamentell behandling

De fleste bivirkninger av kjemoterapi inntreer under pågående behandling. Et unntak er perifer nevropati som følger av vincaalkaloider og taxaner samt oto- og nefrotoksisitet ved cisplatinbehandling (199). Det vises ellers til behandlingsskapitlene.

7.5.2 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 (200-202). De aller fleste residiv kommer innen fire år etter behandlingen, med en topp etter 9 mndr, ved slutten av andre og fjerde år, men om lag 10 % kan påvises opptil fem år eller senere. Hos pasienter som på behandlingstidspunktet hadde lymfeknutemetastaser, ser man høyere residivrater og at residivene kommer tidligere. De fleste

residiv detekteres som følge av symptomer (202,203). Det er fortsatt ikke avklart hvor vidt CT-undersøkelse er bedre i oppfølgingen enn vanlig rtg toraks, men internasjonale retningslinjer anbefaler nå CT toraks i oppfølgingen av pasienter (204).

7.5.3 Oppfølging med hensyn til utvikling av ny primærtumor

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

7.5.4 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 (205,206).

Det eksisterer imidlertid ingen nye gode prospektive sammenliknende studier på det mest effektive kontroll-opplegg (207). En del pasienter vil nå tilbys ny kirurgi ved begrenset tilbakefall eller ny tumor, med en rapportert 5-års overlevelse som henholdsvis mellom 8-40% og 20-53% (208,209). For pasienter som ikke er kirurgisk operable kan stereotaktisk bestråling være aktuelt, med god lokal kontroll (210).

De fleste av de nye svulstene vil være asymptomatiske (211). Det anbefales derfor nå i en rekke internasjonale guidelines at kontrollene etter kurativ behandling bør gjøres med CT-toraks 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 (204,212).

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 (213,214).

Blodprøver med tumormarkører og fluorescens-bronkoskopi har per i dag ingen dokumentert plass i oppfølgingen av pasienter med lungekreft (209,215,216).

7.5.5 Røykeslutt

Ved diagnositidspunktet røyker om lag 60 % av pasientene med lungekreft, men 40 % av disse har sluttet to år etter diagnosen. Røykeslutt ved diagnose reduserer risikoen for utviklingen av metakrone svulster (217), og røykeslutt bør derfor inngå som tema ved kontroll-konsultasjonen.

Anbefalinger vedr kontroller etter kurativ behandling

En måned etter avsluttet kurativ behandling:

- Sykehistorie og klinisk undersøkelse
- Røntgen toraks
- Eventuelt CT ca 6 uker etter avsluttet torakal strålebehandling

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

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

3, 4 og 5 år:

- Sykehistorie og klinisk undersøkelse
- CT toraks 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 kurerede lungekreftpasienter som fortsatt røyker, oppfordres til røykeslutt (B).

UTGÅTT

8 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 med negative prognostiske faktorer (30%) (160-218). Fem-års overlevelse er lav, med ett-års overlevelse etter behandling på omkring 30 % (219-221). 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 overlevelse (222).

Pasienter i stadium III med dårlige prognostiske faktorer behandles på samme måte som stadium IV-sykdom. Viktigste er allmenntilstand (performance status/ECOG-status), men også alder, tumorstørrelse og vekttap må tas i betraktning. Pasienter i ECOG 2 eller dårligere er neppe aktuelle for kurativ intendert behandling.

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

8.1 Palliativ strålebehandling

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

8.1.1 Torakal bestråling

Palliativ stråling gir effektiv lindring av plagsomme symptomer fra sentrale luftveier. Hypofraksjonert stråling er godt dokumentert (223-225) (A). Enkeltpasienter kan vurderes for mer høydosert fraksjonert palliativ strålebehandling (224) (226). Strålebehandling til pasienter uten symptomer fra sentrale luftveier gir ingen tilleggsgevinst (227,228) (A).

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

Anbefalinger vedr palliativ stråleterapi

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

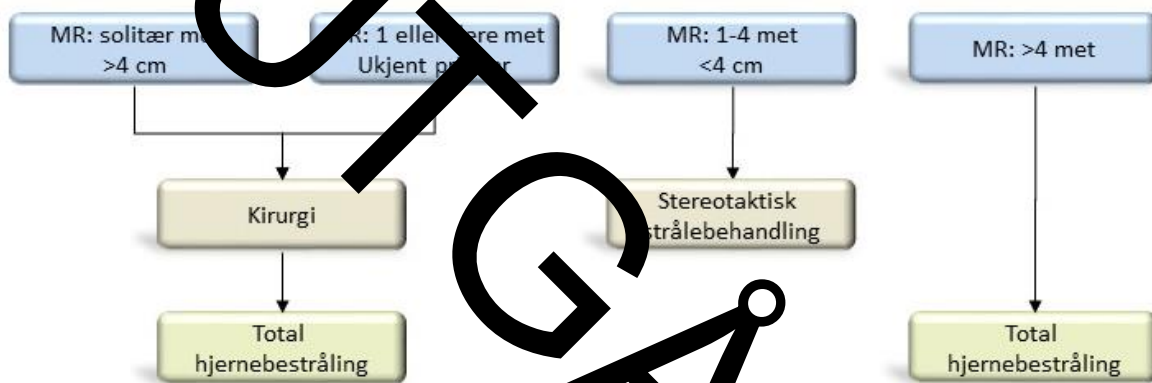
Hos enkeltpasienter i god allmenntilstand og uten vekttap kan finere fraksjonering (3 Gy x10-13 eller 2,8 Gy x 15) vurderes (A).

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

8.1.2 Hjernebestråling

Hjernemetastaser behandles med stereotaksi eller stråling mot total hjerne (229-231). Dersom >4 metastaser gis total hjerne 3 Gy x 10, men 4 Gy x 5 er sannsynligvis likeverdig. Ved 1-4 hjernemetastaser og størrelse < 4 cm bør stereotaktisk strålebehandling vurderes, enten Linac-basert eller med Gammakniv (232) (B). Solitær hjernemetastase kan behandles med kurativ intensjon med stereotaksi eller kirurgi ved samtidig operabel lungetumor (233). Ved residiv kan stereotaktisk rebestråling gjøres, eventuelt total hjernebestråling (234).

Pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG 3-4) har neppe nytte av strålebehandling, men bør tilbys steroider.



Figur 12 Algoritme for behandling av hjernemetastaser

8.1.3 Skjelettbestråling

Skjelettmetastaser ved NSCLC tilsier en begrenset prognose. Stråling kan gi effektiv lindring av smerter. Engangsfraksjon (eks 8 Gy x 1) er likeverdig med mer fraksjonert behandling og bør foretrekkes ved ukompliserte metastaser. Ved truende frakturer og truende tverrsnittlesjoner som bør ha 3 Gy x10. Stereotaktisk bestråling kan være aktuelt ved columnmetastaser uten affeksjon av spinalkanalen (235).

8.2 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].

8.3 Palliativ kjemoterapi

Konvensjonell kjemoterapi øker overlevelsen hos pasienter med avansert NSCLC (160). 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 3. generasjonsstoffene (vinorelbin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel eller pemetrexed (ikke-plateepitel histologi)) er etablert som standard behandling (236,237) (A). Dubletter med cisplatin gir noe bedre overlevelse enn dubletter med karboplatin (163,238). 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 (239). Behandling med karboplatin dublett er derfor ansett som akseptabel (236). Dubletter uten platinum gir også god palliasjon, og til dels mindre bivirkninger (240,241) (A). Kjemoterapi er derfor etablert førstelinjes 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) (236). Alder er ikke begrensning (163). Median overlevelse hos pasienter med stadium IV NSCLC som inngår i fase III-studier er 7 måneder, med omkring 30 % ett års overlevelse (219-221) (A). Behandlingsvarighet er 3-4 kurser (220,221,242) (A). Pasienter med solitær metastase i hjerne eller binyre kan vurderes for mer aggressiv behandling (Se [kurativ NSCLC](#)). Pasienter med påvist EGFR-mutasjon bør tilbys EGFR-TKI i første linje, se kapittel 8.4.

8.3.1 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 (242).

Det er i Norge gjennomført tre større fase III-studier med vanlig brukte dubletter som karboplatin og vinorelbin (220,221)}, karboplatin og gemcitabin (219,221), og karboplatin og pemetrexed (219). 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 armene (220).

PEG studien som testet karboplatin/gemcitabin versus karboplatin/pemetrexed, kom likt ut mhp overlevelse og livskvalitet, men toksisitetsprofilen var i favør av pemetrexed armene (219). Det er ikke rapportert sammenliknende studier mellom platinum-pemetrexed og platinum-vinorelbin.

Bruk av pemetrexed betinger substitusjon med vit B12 og folinsyre for å redusere toksisitet.

Pemetrexed skal ikke benyttes ved predominant plateepitelhistologi.

Følgende kurer er aktuelle i første linje:

8.3.1.1 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 (244-247). (B).

8.3.1.2 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		

8.3.1.3 Karbo-pemetrexed (kun non-matepitelkreft) (siidom)

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		

8.3.1.4 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

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

Anbefalinger vedr palliativ kjemoterapi

**Platinum-dublett (eksempelvis karboplatin/vinorelbin) tilbys pasienter med ECOG 0-2 (A)
3-4 kurer**

8.4 Målstyrt behandling i første linje

8.4.1 Tyrosinkinasehemmere

Det er nå internasjonal konsensus om at den viktigste prediktor for effekt av TKI-behandling er tilstedeværelsen av aktivt liggende EGFR-mutasjoner (Mut+) (248-250). I et uselektert materiale fra Norge er frekvensen av Mut+ pasienter i Norge 7,5 % (251). En ren asiatisk fase III studie (IPASS-studien) med adenocarcinom (ikke-røykere/tidligere lavvolum-røykere) som sammenlignet standard kjemoterapi (karboplatin-paclitaxel) mot gefitinib i første linje (n=1217), viste effekt i PFS i favør av gefitinib armen (252). Subgruppeanalyse av Mut+ pasienter (n=261) viste en betydelig effekt (HR 0.48, 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 (253). 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 første linje hos Mut+ pasienter (254,255).

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) (256), den andre mellom karboplatin-paclitaxel versus gefitinib (n=230) (257). 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, (257), (median OS 30,9 versus "ikke nådd", p=0.21 (256). 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 % (258).

NLCG anbefaler testing for 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 pasienter med negativ eller ukjent mutasjonsstatus (259) (B). TKI gitt samtidig med kjemoterapi gir ingen tilleggseffekt (260,261) (A).

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 (262). Hos noen er bivirkningene alvorlige som tilsier enten seponering eller dosereduksjon.

Anbefaling ved verifisert EGFR-mutasjon

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

8.4.2 Behandling basert på histologi

En større fase III-studie som testet kombinasjonen cisplatin og gemcitabine versus cisplatin og pemetrexed (n=1775) viser ingen overlevelsesforskjell i hele gruppen, men en bedre toksisitetsprofil i favør av pemetrexed-kombinasjonen (263). 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 (264-266). På grunn av dette er indikasjonen for pemetrexed basert kjemoterapi nå innsnevret til kun ikke-plateepitelgruppen (A). I motsetning til disse funnene viser den norske PEG-studien (n=436) ingen forskjell i histologiske undergrupper (219).

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 vedr histologi-styrt kjemoterapi

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

8.5 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 analysert dette prinsippet. I en av studiene ble pasienter uten progresjon etter fire kurer platinbasert induksjonskjemoterapi randomisert til enten vedlikeholdsbehandling med pemetrexed monoterapi hver 3. uke eller placebo (267). 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) (268). 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 (269). 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 ($p=0,083$).

I Paramount-studien ble 539 pasienter uten progresjon etter fire kurer pemetrexed/cisplatin randomisert til enten umiddelbar igangsatt vedlikeholdsbehandling med pemetrexed, eller placebo til progresjon (270). Alle skulle være ECOG 0-1. Median progresjonsfri overlevelse var 4,1 og 2,8 måneder i hhv pemetrexed- og placeboarmen mens totaloverlevelsen var 16,9 vs 14,0 måneder fra start av induksjonsbehandling. Det var her ingen forskjell mellom pasienter med respons eller stabil sykdom etter induksjonsbehandling. I pemetrexed-armen fikk 9 % grad 3-4-bivirkninger, mens <1% i placebogruppen fikk dette.

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

Anbefaling vedr vedlikeholdsbehandling

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.

8.6 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 nodulepulster med plateepitel histologi (271), 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) (272). 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, $n=1043$) (273). 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 (274).

Anbefaling vedr angiogenesehemmere

Bevacizumab anbefales ikke ved NSCLC.

8.7 Bisfosfonater

Metastaser til skjelett fra lungekreft er hyppig forekommende og er forbundet med høy morbiditet (275). Behandling med bisfosfonater ved avansert sykdom gir en viss reduksjon av skjeletthendelser og smertelindring, men ingen gevinst på overlevelsen (276) (B). En oversiktsartikkel konkluderer at bruk av zolenodronate kan være riktig å vurdere hos noen, men generell anbefaling om bruk gis ikke (277). 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.

Anbefaling vedr beinresorpsjonshemmere

Bisfosfonater anbefales ikke i rutinebehandlingen av avansert NSCLC.

8.8 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 (278). De studier som er gjennomført har begrensninger når det gjelder 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 (279,280) (A). TKI (erlotinib) er godkjent som residivbehandling uavhengig av EGFR status (281), men har dokumentert dårligere effekt enn kjemoterapi hos mutasjons-negative (282). Gefitinib og afatinib er godkjent kun hos Mut+ pasienter. Ved ukjent mutasjonsstatus og sannsynligst for positivitet for smokkarsinom, aldri-/lite-røykere) kan erlotinib forsøkes. Pasienter som progredierer under førstelinjes kjemoterapi har svært lav sannsynlighet for effekt av andrelinjes kjemoterapi (283). Ved progresjon på førstelinjes EGFR-TKI-behandling, anbefales kjemoterapi som i førstelinje (karboplatin og vinorelbin) (252-254).

ALK-positive pasienter bør tilbys ALK-rettet behandling (se avsnitt 8.8.2).

Kliniske studier kan være et godt alternativ for pasienter med behov for andrelinjes behandling.

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.

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

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

Erlotinib kan forsøkes ved ukjent mutasjonsstatus og sannsynlighet for positivitet

Vurder inklusjon i kliniske studier

8.8.1 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) (278). 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) med pemetrexed (500 mg/m²) hver 3. uke (284). 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 (264).

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 primærbehandlingen er derfor ikke avklart (279). En liten retrospektiv studie angir at dette kan være et riktig prinsipp også ved NSCLC (285) (C).

I første linje er dubletter bedre enn mono kjemoterapi (236). 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 betydning for overlevelse (286) (A). Det finnes ingen data på varigheten av behandlingen ved residiv. Nøye monitering av effekt og toksisitet må gjøres før man gir behandling ut over 2 kurer (D).

Anbefaling vedr annenlinjes kjemoterapi NSCLC

Pemetrexed monoterapi (500 mg/m²) kan gis hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand med ikke-plateepitel 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 respons i første linje og der residiv/progresjon er påvist > 3 mnd etter siste kur i første linje (C).

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 (262). Hos noen er bivirkningene alvorlige som tilsier enten seponering eller dosereduksjon. Det er en viss sammenheng mellom utvikling av kutant utslett og bedre effekt (262).

8.8.2 ALK-EML4 og ROS1

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 (287). 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 (288-290). Flere fusjonspartnere for ALK er beskrevet, men EML4 er den mest vanlige (291). 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 (292). Crizotinib (Xalkori®) er det første medikamentet i klassen som har fått markedsføringstillatelse. Flere studier har vist effekt ved ALK-positiv lungekreft (96,293), og en stor fase III-studie (n=347) bekreftet at crizotinib er overlegent kjemoterapi (pemetrexed eller docetaxel) i andrelinje (294). Median progresjonsfri overlevelse var 7,7 mndr med crizotinib, og 3,0 mndr med kjemoterapi (HR 0.49; P<0.001). Responsratene 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.

Nylig er det også publisert data på crizotinib i førstelinje hos ALK positive, randomisert mot pemetrexed og enten karbo- eller cisplatin. Progresjonsfri overlevelse var 10,9 mndr med crizotinib vs 7,0 mndr med kjemoterapi (P<0,001). Totaloverlevelsestall er ikke modne (295).

Vanlige bivirkninger med crizotinib inkluderer synsforstyrrelser (lysglimt), mage-tarmproblematikk og stigning i leverenzym.

Det pågår i Norge også kliniske studier på andre ALK-hemmere (se www.icgi.no/studieapp). Data tyder på at andre generasjons ALK-hemmeren ceritinib har god effekt ved terapivikt på crizotinib (296). Ceritinib er kun tilgjengelig via studier eller i såkalt «compassionate use program».

De fleste behandlingsstudier er basert på FISH-påvist ALK-translokasjon, men flere studier har påvist god korrelasjon med positiv reaksjon for ALK-aktisjon ved immunhistokjemisk undersøkelse og påvist translokasjon ved FISH (289,297-299). Crizotinib har god virkning 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 primær screening 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 bli utført, dersom pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet. Testen kan utføres på histologiske prøver, cytologisk materiale, og celleblokk (288).

8.8.2.1 ROS1

ROS1 er et onkogen lokalisert på kromosom 6, og dysregulering av dette (mutasjon, genfusjon, amplifikasjon) fungerer som en onkogen driver (300). 1-2 % av NSCLC-svulster uttrykker ROS1 (301), 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 (302). Dermed kan det være aktuelt å teste også for denne aberrasjonen, spesielt hos yngre ikke-røykende pasienter med adenokarsinom uten EGFR- eller ALK-positivitet. Testen gjøres på FISH, foreløpig har kun noen av universitetssykehusene analysen tilgjengelig.

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.

8.8.3 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 (303). 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 (303).

Anbefaling ved tredje og 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).

8.9 Bronkoskopisk 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 ved bruk av slike metoder antydnet i sub-grupper av pasienter tiltrekkende til å bli behandlet (304) (C).

Svulster i de sentrale luftveier kan nås med bronkoskopi, og intra-luminale masser kan raskt og effektivt reduseres med neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd-YAG) laser, elektrokoagulasjon, argon plasma koagulasjon (APC), eller kryoterapi (305). 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 (306) og av behandling med Nd-YAG laser (307) (A).

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

8.9.1 Indikasjoner

Intervensjonsbronkoskopi er i de fleste tilfeller en palliativ behandling, og pasientene bør ha en viss forventet levetid etter en eventuell prosedyre. Effekten av behandlingen er sannsynligvis best når tumoren er nyoppdaget, og man fortsatt har andre behandlingsmuligheter (stråle- og kjemoterapi).

8.9.1.1 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 (308).

8.9.1.2 Tumorvekst i luftrørsveggen

Brakyterapi (309) 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 beveges trinnvis forbi svulsten over et på forhånd oppmålt område. Hemostatisk og palliativ dose er typisk 10-15 Gy gitt over 2-3 sesjoner, mens stråling med kurativ intensjon gis som 15-25 Gy over minst 3 sesjoner.

8.9.1.3 Stent-kompresjon

Kritisk luftveiskompresjon (f.eks. eksterne tumor eller lymfeknutemasser (> 50 % obstruksjon) krever nedleggelse 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 (310).

Metallgitter- eller nitinol-stenter har den fordel at de sitter godt, såfremt dimensjonen er stor nok. Stentene er fleksible og tilpasser seg elastisiteten eller konisk formet luftvei, og er derfor mest brukt ved maligne lidelser.

Udekkede metallgitterstenter blir etter hvert blokkert av sekreter, 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 (308).

Stenting kan også være aktuelt ved destruksjon av luftrørsveggen eller fistler til hals eller spiserør. Ved trakeoøsofagale fistler stentes øsofagus vanligvis først, deretter eventuelt også trakea, dersom fistelen ikke kan tettes fra øsofagus. Ved stenting av øsofagus kan tumor og stent komprimere luftveiene, noe som kan nødvendiggjøre nedleggelse av stent i luftveiene.

8.9.1.4 Hemoptyse

Rundt 30 % av pasienter med lungekreft får hemoptyser i sykdomsforløpet (311). 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 (312) 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 (310) gjennom bronkoskopets arbeidskanal, som kan ligge nede mens blødningen håndteres på annen måte (bronkialarterieembolisering, kirurgi, strålebehandling).

8.9.2 Behandlingsresultater

Effekten av endoskopisk intervensjon er avhengig av tumors lokalisasjon og graden av obstruksjon. Sentral luftveisobstruksjon er vanskelig å diagnostisere, og pasientene kommer ofte til utredning og behandling når det allerede foreligger en kritisk sentral luftveisobstruksjon (310). Effekten av endoskopisk intervensjon kan være god idet pasienter kan gå fra å være sengeliggende og surstofftrengende til å være oppegående innen få timer.

Effekten av endoskopisk intervensjon inntreffer nærmest umiddelbart etter prosedyren, mens stråleterapi og cytostatika som regel først har effekt etter noen uker. Særlig har dette betydning for pasienter med kort forventet levetid. Symptomlindrende behandling bør derfor tilbys tidlig, slik at ikke pustebesvær og residivende lungeinfeksjoner reduserer livskvaliteten unødning. Det er viktig å følge opp endoskopisk intervensjon med ekstratorakal stråleterapi mot en sentralt sittende lungetumor, for å forlenge behandlingseffekten.

Endobronkial behandling gis før ekstratorakal stråling pga. grunn fare for endobronkialt ødem og inflammasjon (308).

8.9.3 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 avdelingene har noe forskjellig profanå tilbudet. Rikshospitalet legger ned silikon- og metallstenter ved luftveiscancer og benigne tilstander, mens Haukeland legger metallstenter hos pasienter med malign sykdom. Brakytoterapi gjøres bare på Haukeland. Alle 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.

8.9.4 Henvisning

8.9.4.1 Når skal pasienter henvises?

Pasienter med inoperabel lungekreft bør vurderes for endoskopisk intervensjon ved affeksjon av sentrale luftveier, det vil si trakea, hovedbronkier eller stammebronkus (311). Pasienter med endoskopisk synlige cancerforandringer i overlappene bør også følges nøye. Svulster overlappen kan vokse raskt endobronkialt ut i hovedbronkus hvor det kan oppstå totalatelektase. Disse pasientene bør kontrolleres med bronkoskopi, for å starte behandling før totalatelektase er utviklet. Pasientene bør henvises til intervensjon før mer enn 50 % av lumen av hovedbronkus er obstruert. Når atelektase først har oppstått, er det teknisk vanskelig å gjenåpne luftveiene.

8.9.4.2 Hvilke pasienter skal henvises?

Pasienter med ikke småcellet lungekreft, og endobronkiale metastaser fra for eksempel nyre-, hypofarynx- eller colon-carcinomer eller fra malignt melanom kan være kandidater for intervensjonsbronkoskopi (311).

Intervensjonsbehandling er imidlertid sjelden indisert ved småcellet lunge-carcinom, 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 langsom, 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 (312). Langtidsprognosen er god. Adenoid cystisk carcinom er likeledes i en særstilling, ettersom disse pasientene har lang forventet levetid, ofte 10-20 år, og har god nytte av endoskopiske intervensjoner. Disse pasientene trenger ofte flere prosedyrer.

Anbefalinger vedr bronkoskopisk intervensjon

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

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

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

8.10 Kontrollopplegg etter ikke-kurerende behandling

Det foreligger begrenset litteratur og ingen klare anbefalinger om hvor tett oppfølgingen skal være ved ikke kurerbar sykdom (313). Alder, allmenntilstand, progresjonshastighet og symptomer vil variere, derfor må kontrollopplegget tilpasses individuelt.

Målet for kontrollene er

- Finne dem som kan ha nytte av ytterligere behandlingslinjer
- Sørge for rask innsetting av nødvendig støttebehandling
- Bidra til en så god terminalfase som mulig enten i sykehus eller i hjemmet

8.10.1 Kontroll etter 1. linje

God behandlingsrespons og god allmenntilstand gir grunnlag for å planlegge rebehandling ved progresjon. Derfor anbefales tett oppfølging hver 6. uke etter første linjes behandling, avhengig av individuell behandlingsstrategi og muligheter for rebehandling (Evidensnivå B).

Bildemodalitet velges ut fra tumors beliggenhet og vekstmønster. Hovedprinsipp er CT-toraks/øvre abdomen ved responsevalulering og før neste behandlingslinje.

Ved kontrollene ellers er det vanlig å veksle mellom CT og røntgen toraks avhengig av tumors beliggenhet og behandlingsstrategi (Evidensnivå D).

8.10.2 Kontroll etter ytterligere behandlingslinjer

Røntgenkontroll hver 6-12 uke hos dem med god behandlingsrespons og god allmenntilstand, med tanke på rask iverksetting av neste linje behandling (Evidensnivå D).

Valg av bildemodalitet må være individuell, avhengig av symptomer, tumorvekst og beliggenhet (Evidensnivå D).

8.10.3 Ingen aktiv behandling:

Individuell oppfølging.

Anbefalinger ved kontrollopplegg etter ikke-kurativ behandling

Pasienter med inkurabel lungekreft bør ha et aktivt, individuelt tilpasset kontrollopplegg

Etter førstelinjes behandling anbefales kontroll hver 6. uke

9 KOMPLIKASJONER VED LUNGEKREFT OG ØYEBLIKKELIG HJELP-SITUASJONER

Dette kapittel omhandler fire vanlige onkologiske hastesituasjoner som særlig rammer pasienter med lungekreft.

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

Alle disse kliniske situasjoner krever rask medisinsk behandling og det vil ikke alltid være mulig å stille en sikker diagnose før behandlingssøket (31).

Intervensjoner i ulike øyeblikkelig hjelp situasjoner forutsetter følgende overveielser:

Ved kjent lungekreftdiagnose fra tidligere:

Dersom residiv/ progresjon skjer mindre enn 2 år etter tidligere behandling av lungekreft, vil man kunne basere akuttbehandlingen på tidligere kjent histologi.

Ved ikke kjent lungekreftdiagnose:

Mistanken om underliggende lungekreft er større dersom pasienten har røykeanamnese og andre røykerelaterte sykdommer som KOLS og emfysem, samt høy alder.

Følgende kliniske karakteristika kan være veiledende i vurderingen av type lungekreft:

- SCLC: Sentral tumor, betydelig N2/N3, høy NSE eller proGRP
- NSCLC: Sentral eller perifer tumor, mindre grad av N2/N3, oftest normal NSE og proGRP.

9.1 Vena cava superior syndrom (VCSS) - Stokes krage

Malign sykdom er årsak til mer enn 90 % av alle VCSS. Den venøse drenasjen av hode, hals, øvre toraks og armer foregår via vena cava. Selv om årens diameter er stor er veggene tynne og komprimeres lett. Det betyr at svulster som oppstår i mediastinum og øvre mediale del av høyre lunge lett kan komprimere vena cava. En gradvis/langsom avklemming medfører utvikling av kollateraler slik at det venøse blodet finner alternative veier. En raskere tumorvekst, derimot, gir ikke like stor kollateraldannelse. Pasienten får sine symptomer når den venøse blodsirkulasjonen, tross

kollateraler, ikke er adekvat. Syndromet er hyppigere ved SCLC enn NSCLC. VCSS finnes på diagnosetidspunktet hos 10 % av SCLC pasientene, mot 1,7 % hos NSCLC-pasientene. Av alle med VCSS har 70-75 % lungekreft (315-317).

9.1.1 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.

9.1.2 Diagnostikk

Det er viktig med rask klinisk undersøkelse og uredning med røntgen toraks og CT toraks. Hvis mulig bør histologi/cytologi slik som bronkoskopi (nålfeknutebiopsi eller lignende) før behandlingsstart.

9.1.3 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 dexametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (Medrol 16mg x 4).

Ved bekreftet eller mistenkt SCLC gis primær kjemoterapi dersom pasienten er kjemo-naiv. Ved kjemoresistent SCLC, ukjent histologi eller bekreftet NSCLC-histologi skal pasienten tilbys øyeblikkelig hjelp stenting av vena cava og/eller strålebehandling (316). Stenting gjøres forut for strålebehandling ved betydelig klinikk for å oppnå en raskt forbedret blodstrømkulasjon i området, deretter gis det strålebehandling. Ved lite symptomer tross betydelige røntgenfunn kan strålebehandling gjøres direkte uten forutgående stenting.

Strålefraksjonering ved vena cava superior kompresjon er 3 Gy x 10 eller 2,8 Gy x 15. De to første fraksjonene gis på to påfølgende dager.

Ved avansert sykdom med negative prognostiske faktorer og/eller sykdom utenom toraks kan hypofraksjonert behandling 8,5 Gy x 2 velges (225).

Anbefaling vedr vena cava superior-syndrom

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 røntgenfunn kan strålebehandling gjøres direkte uten forutgående stenting (A).

9.2 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.

9.2.1 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.

9.2.2 Diagnostikk

Klinisk undersøkelse og utredning med røntgen og CT toraks. Spirometri med karakteristisk flow-volum kurve kan gi mistanke om sentral obstruksjon. Hvis mulig bør histologi/cytologi sikres (bronkoskopi, lymfeknutebiopsi el). Dersom lymfom er en mulig differensialdiagnose (lav alder, høy LD, normal NSE), er det avgjørende å få en histologisk avklaring. Som følge av alvorlig, truende dyspné er det viktig med rask behandlingsstart.

9.2.3 Behandling

Det startes med høydose dexamethason (16 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 pr i dag på Haukeland Universitetssykehus, Oslo Universitets sykehus, Rikshospitalet og St. Olavs Hospital. Deretter gis strålebehandling med oppstart etter få dager. Fraksjonering etter generell sykdomstilstand og målvolumstørrelse, 3 Gy x 10 eller 8,5 Gy x 2 (225). 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. ekstern stråleterapi og laserbehandling (318).

Anbefaling vedr kompresjon av sentrale luftveier

Deksametason (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 (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).

9.3 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 (319).

9.3.1 Symptomer

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

9.3.2 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.

9.3.3 Behandling

Det startes med høydose deksametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (Medrol 16 mg x 4) (320). 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 opereres som operabel, velges strålebehandling som primærbehandling med start innen 24 t (319,321,322). Standard strålefraksjonering er 3 Gy x 10, tilstrebes startet med minimum to påfølgende dager, noe som iblant vil medføre behandling i helg. Ved progresjon av nevrologiske symptomer under pågående strålebehandling, bør nevrokirurg/ortoped konsulteres på nytt med hensyn på dekompresjon.

Anbefaling vedr truende tverrsnittlesjon

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

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

9.4 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.

9.4.1 Typiske symptomer

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

9.4.2 Diagnostikk

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

9.4.3 Differensialdiagnose

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

9.4.4 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 bisfosfanat gis etter 7-10 dager etter første dose (324).

Anbefaling vedr hyperkalsemi

Rehydrering med 2000 ml NaCl/døgn (D)

Bisfosfonat i form av zoledronsyre 4 mg, eventuelt pamidronat 90 mg (A)

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

9.5 Tromboembolisk sykdom hos kreftpasient

Dyp venetrombose og lungeembolisme forekommer jevnlig hos lungekreftpasienter. I akuttfasen diagnostiseres og behandles etter vanlige retningslinjer, fortrinnsvis med lavmolekylært heparin (LMWH). Til forskjell fra tromboembolisk sykdom hos «friske» mennesker, så bør man vurdere å anvende LMWH også utover akuttfasen, og man bør også overveie å gi livsvarig behandling, istf. de vanlige 6 måneder. Se f.eks. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-venous-thromboembolism-in-patients-with-malignancy> (324).

10 KURATIV BEHANDLING AV LOKALISERT SMÅCELLET LUNGEKREFT (SCLC T1-4N0-3M0) - *BEGRENSET SYKDOM*

Andel småcellet lungekreft (SCLC) har økt tilbake, sammenliknet med ikke-småcellet lungekreft, og utgjør ca. 15-19% av all lungekreft (18). SCLC presenterer seg langt oftere med spredning på diagnosetidspunktet enn annen lungekreft. På diagnosetidspunktet har omlag 35% begrenset og 65% utbredt sykdom. Tilstanden oppfattes ved diagnose som systemisk sykdom, uavhengig av stadium. TNM klassifikasjon skal i dag brukes rutinemessig (18). Dog er betegnelsene *begrenset sykdom* (LD) og *utbredt sykdom* (ED) fortsatt i bruk i internasjonale retningslinjer.

10.1 Definisjon begrenset sykdom (SCLC T1-4N0-3M0), behandlingsmodaliteter og behandlingseffekt

SCLC T1-4N0-3M0 innebærer en tumorutbredning som begrenses til den primære thoraks, men kan maksimalt inkludere regionale lymfeknutemetastaser til hilære, mediastinale og supraklavikulære regioner både ipsi- og kontralateralt.

SCLC T1-4N0-3M0 er potensielt kurerbar. Responsrater etter konkomitant kjemoterapi er 70-90% og 2-års og 5-års overlevelse er respektive 40% og 20-25% i store randomiserte studier og meta-analyser. Den kurative behandlingen er multimodal og innebærer platinumbasert kjemoterapi, konkomitant stråleterapi og påfølgende profylaktisk hjernebestråling (325). I tillegg skal pasienter med T1-2N0 svulster vurderes for primær lungekirurgi (326).

Pasientene bør informeres om at røyking øker komplikasjonsrisiko etter lungekreftkirurgi og kan svekke effekt av strålebehandling.

10.2 Kirurgisk behandling

Pasienter i stadium I (cT1-2N0) skal utredes mht mulighet for kirurgisk reseksjon med kurativt siktemål (B)⁵⁻⁸. Muligheten for okkult nodal sykdom må utelukkes siden pasienter med sykdom utover T1-2N0 ikke har nytte av kirurgi (327-330). Kun ca. 5% av pasienter med SCLC er i stadium I (331,332). I tillegg indikerer norske kreftregisterdata at for få SCLC pasienter får tilbud om kirurgi (12).

Før evt. kirurgi må pasientene gjennomgå følgende undersøkelser for å utelukke regionale og fjermetastaser (C). (Se 6. Diagnostikk og utredning):

- Ekstratorakale metastaser må være utelukket ved MR caput og PET-CT
- Okkult nodal sykdom (N+) i toraks må utelukkes ved PET-CT. Ved positive funn følges dette opp med negativ staging i mediastinum (EBUS/EUS/mediastinoskopi)
- Komplette kirurgiske reseksjoner, helst lobektomi, bør etterfølges av følgende behandling (333,334)
- Postoperativ kjemoterapi, 4 kurer cisplatin/etoposid (B)
- Profylaktisk hjernebestråling, 2,5 Gy x 10 (A).
- Om det postoperativt 1) påvises patologiske mediastinale (N1/N2) lymfeknuter eller 2) det ikke er utført systematisk nodal disseksjon bør mediastinal stråleterapi (335-337) gis konkomitant med den adjuvante platinumbaserte kjemoterapien (C), dvs stråleterapi bør starte 20-28 dager fra første kurdag.

Multimodal behandling til denne gruppen har gitt 49-57% 5-års overlevelse (333,334).

Anbefalinger vedr kirurgisk behandling av SCLC

Pasienter med stadium I svulster (T1-4, N0) bør, på grunnlag av grundig utredning, vurderes for kirurgisk reseksjon (C).

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

Postoperativt skal disse pasientene ha adjuvant 4 kurer kjemoterapi og deretter profylaktisk hjernebestråling (A).

Om det foreligger stor risiko for perioperative komplikasjoner, er kombinert kjemoradioterapi et alternativ til kirurgi (C).

Hvis det postoperativt er påvist mediastinal patologi eller det ikke er utført systematisk lymfeknudedisseksjon, skal det også gis postoperativ torakal strålebehandling. Denne bør starte innen 20-28 dager fra kjemoterapistart (C)

10.3 Onkologisk behandling

10.3.1 Medikamentell behandling

Cellegift er en viktig behandling ved SCLC-LD. Det anbefales cellegift i form av 4 kurer etoposid/platinum, fortrinnsvis etoposid/cisplatin (328,334) (A).

Vedlikeholdsbehandling er ikke anbefalt (338,339) (A).

To meta-analyser fra 2000 viste at platinumbasert behandling ga en overlevelsesgevinst sammenlignet med andre kombinasjoner (340,341). 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-platinumbasert kombinasjon

(342). En Cochrane oversikt fra 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 (343). Det meste av evidens støtter anbefalingen av cisplatin/etoposid som standardbehandling (A).

Også 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, redusert nyrefunksjon, klart redusert almenntilstand eller betydelig komorbiditet.

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 ettestrebes optimal behandlingsintensitet. G-CSF anbefales ikke, pga manglende evidens for økt overlevelse, og betydelig økt toksisitetsrisiko ved bruk av vekstfaktor kombinert med kjemoradioterapi ved SCLC (144). Om det oppstår lavere leukocyt- og trombocyttdoser reduseres cellegiftdoser eller settes kur i henhold til følgende 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 vedr kjemoterapi ved SCLC-LD

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

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

G-CSF anbefales ikke (A).

10.3.2 Strålebehandling

10.3.2.1 Torakal strålebehandling

Metaanalyser har vist at tillegg av torakal strålebehandling (TRT) ved SCLC-LD bedrer lokal kontroll (25-30 % residivreduksjon) og øker 3-årsoverlevelsen med 5.4%. I tillegg er effekten størst blant pasienter yngre enn 60 år (A) (344-346).

Kliniske studier og en Cochrane gjennomgang har vist at tidlig strålebehandling (konkomitant med kjemoterapi) gir bedre effekt enn strålebehandling gitt etter avsluttet kjemoterapi (A) (347-349). Det anbefales konkomitant TRT og kjemoterapi, med TRT oppstart 20-28 dager etter start av kjemoterapi, i praksis ved/like etter 2. kur (B) (328).

Optimal dose og fraksjonering varierer en del. Internasjonalt har standard fraksjonering variert fra totaldoser 40 Gy/10 fraksjoner (3 uker) til 60-70 Gy/30-35 fraksjoner (6-7 uker) eller hyperfraksjonert TRT med 45 Gy/15 dager (350-351).

Konkomitant akselerert hyperfraksjonert TRT resulterte i økt 5-års overlevelse (26% vs. 16%), men også klart mer grad 3-4 toksisitet enn normofraksjonert TRT (351). En senere randomisert hyperfraksjonert studie (split-course) (352) og flere mindre fase II studier viste imidlertid ingen forskjell i overlevelse mellom normo- og hyperfraksjonert TRT. En norsk randomisert fase 2 studie viste tallmessig økt median overlevelse etter hyperfraksjonert (1,5 Gy x 2 x 15) sammenlignet med standard akselerert (2,8 Gy x 15) bestråling, men total overlevelsen var ikke bedre (Grønberg et al, *submitted*). Dog var bivirkningene ikke vesentlig høyere i den hyperfraksjonerte armen. Optimal dose og fraksjonering for TRT ved SCLC begrenset av sykdom er imidlertid fortsatt ikke klarlagt. Man avventer resultater fra pågående fase III studier i Europa og Latin-Amerika der Turriss hyperfraksjonerte regime sammenlignes med normofraksjonerte regimer med 60-70 Gy.

Utenom kliniske studier velger vi på lik linje med andre land å anbefale hyperfraksjonert torakal bestråling (1,5 Gy x 2 i 15 dager) til pasienter i akseptabelt tilstand som aksepterer midlertidig økt toksisitet (B) (328).

Det er konsensus om at ved planlegging av strålevolum tas hensyn til skrumpning av tumor (dog skal områder med patologiske glandler som har gått i komplett remisjon inkluderes) (353). Det er ikke påvist økt risiko for lokalresidiv som følge av innskrenket volum (B) (325).

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

Anbefalinger vedr stråleterapi ved SCLC-LD

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

Det anbefales oppstart av TRT 20-28 dager etter kjemoterapi start. I praksis får pasienten sin 2. eller 3. cellegiftkur mens strålebehandlingen pågår. Kurintervaller på 3 uker skal opprettholdes (B).

Hyperfraksjonert stråleterapi med 1,5 Gy x 2 x 15 etterstrebes til pasienter som tolererer midlertidig økt toksisitet (b). Alternativt gis 2.8 Gy x 15 eller 3 Gy x 10 (D).

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

Disse pasientene anbefales inkludert i Thora studien.

10.3.2.2 Profylaktisk hjernebestråling (PCI)

Risiko for hjernemetastaser er >50% for pasienter med SCLC. De som har best behandlingseffekt lever lengst og vil ha størst risiko for å utvikle hjernemetastaser.

PCI reduserer risikoen for hjernemetastaser. Fase III studier og en meta-analyse (354-356) har vist at PCI gir 25% redusert 3-års incidens for hjernemetastaser. Dette gir 5-6% økt overlevelse etter PCI ved SCLC-LD.

En nylig publisert retrospektiv studie fra Kina har sett på PCIs rolle som ledd i behandlingen av SCLC begrenset sykdom (357). Til tross for at multivariat analyse viste at PCI var en uavhengig gunstig faktor for overlevelse, kunne en ikke finne at PCI økte overlevelsen hos pasienter med mest begrenset sykdom (patologisk stadium I). Det bemerkes at studien var retrospektiv og antallet med stadium I var kun 17. Således kan stadium I data være upålitelige pga stor risiko for type 2 feil (falsk negativ). På den annen side er det som data som viser lokal og overlevelseeffekt av PCI. Det anbefales PCI til stad I SCLC pasienter som har fått resesert sin lungekreft i toraks (D). Dette er også praksis i øvrige land (328).

PCI skal gis til SCLC-LD pasienter som har relativt god respons med minimum partiell respons (A). Tidlige studier rapporterte betydelig langtidsnevrotoksisitet av PCI (ofte etter dagfraksjoner på 3 Gy), men senere randomiserte kliniske studier har vist at PCI gitt med dagsfraksjoner på 2 Gy ikke gir målbar nevrotoksisitet sammenlignet med kontrollgrupper (B) (354,355). Det anbefales PCI med fraksjonering 25 Gy/10 fraksjoner (B) (358). Høye PCI doser (36 Gy) medfører økt toksisitet og skal unngås (A) (358). PCI bør ikke gis samtidig med systemisk kjemoterapi. Pasienter >65 år og/eller med alvorlig vaskulær sykdom kan ha lett økt risiko for å utvikle nevrokognitive bivirkninger (359,360).

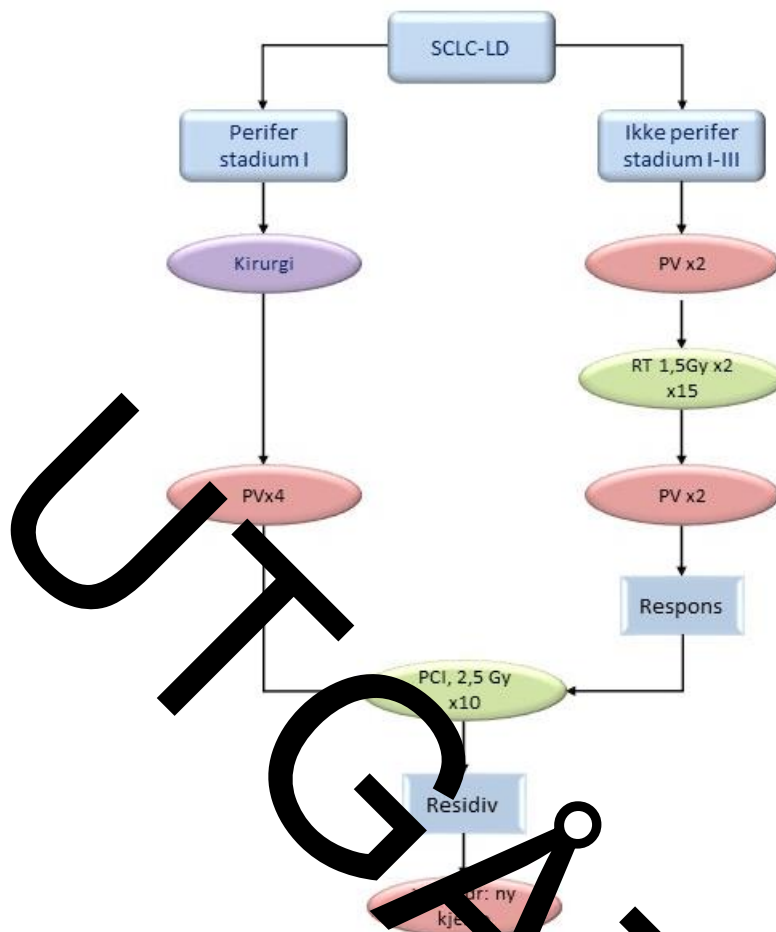
Anbefalinger vedr profylaktisk hjernebestråling, SCLC-LD

SCLC pasienter som har gjennomgått kirurgi for stad I SCLC og er radikalt resesert skal behandles med PCI (D).

Øvrige SCLC-LD pasienter med minimum partiell respons etter kje- og stråleterapi skal ha PCI (A). PCI skal ikke kombineres med kjemoterapi, men startes etter at kjemoterapi er avsluttet.

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

PCI skal ikke kombineres med kjemoterapi. Startes innen 6 uker etter avsluttet kjemoterapi (D).



Figur 13 Algoritme for behandling av SCLC-LD

10.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand

Pasientens allmenntilstand og fysiske status bør være veiledende for behandlingsvalg i stedet for pasientens kronologiske alder. Eldre pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-2) og normal organfunksjon har tilsvarende effekt av behandlingen som yngre og bør få optimal multimodal behandling (361,362) (A). Ved redusert allmenntilstand som skyldes sykdomsbyrde bør pasienten få adekvat kurativ behandling til tross for redusert allmenntilstand (328) (D).

Hos eldre pasienter med redusert allmenntilstand (ECOG >2), uavhengig av tumorbyrde, eller redusert organfunksjon bør en vurdere å utelate kjemoterapi, tilby enkeltstoffbehandling (oral etoposid) eller kombinasjonsbehandling med reduserte doser (325).

Anbefalinger vedr eldre pasienter med SCLC-LD

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).

10.5 Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer

Til tross for god responsrate ved SCLC begrenset sykdom (ORR 70-90%) 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 (325,363) (B). Om residivet kommer senere enn 3 mnd (sensitivt) 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 (364). ACO er aktuell som 2. linjebehandling. Carboplatin-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 III studie funnet mot best supportive care (BSC), vist effekt med hensyn til respons og overlevelse (365). I en fase III studie ga iv topotecan tilsvarende overlevelse, men mer grad 4 toksisitet i form av anemi og trombose som sammenlignet med ACO (366). Peroral topotecan er funnet likeverdig med iv topotecan (367). Medikamentet er godkjent i Norge.

Palliativ strålebehandling bør vurderes ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i toraks (333) (D).

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

Anbefalinger ved residiv, SCLC-LD

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

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

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

Oral topotecan er likeverdig i effekt med ACO, men har noe mer hematologisk toksisitet og anbefales i tilfeller der ACO ikke er aktuelt. (C)

Torakal lindrende strålebehandling er effektivt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks (C).

11 PALLIATIV BEHANDLING AV METASTATISK SMÅCELLET LUNGEKREFT (SCLC T1-4N0-3M1) - 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 de ikke er betinget i sykdomsbyrde, kan få en god og meningsfull behandlingseffekt. Prognosen ved utbredt sykdom er, til tross for responsrater opp mot 70%, relativt dårlig med PFS på kun 5,5 mnd, median overlevelse på 9-11 mnd og 2-års overlevelseshastighet 10% (359). Langtidsoverlevelse er sjeldne.

11.1 Definisjon utbredt sykdom

Utbredt sykdom (SCLC-ED) omfatter spredning utenfor hjerteroraks, pleuraeffusjon med maligne celler og/eller fjernmetastaser. Behandlingsintensjon ved SCLC-ED er i hovedsak palliativ og livsforlengende.

For generelle palliative tiltak vises til

- <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen>
- <http://nlcg.no/sites/default/files/files/140915%20Faglige%20anbefalinger%20for%20li%20ndrende%20strålebehandling%20ved%20lungecancer,%20oppdatert%20versjon%20juli%202014.pdf>

11.2 Kjemoterapi

Ved SCLC-ED gis kjemoterapi uten konkomitant radioterapi (A).

En norsk randomisert studie viste ingen forskjell i overlevelse eller livskvalitet mellom platinumbasert eller antracyclinbasert kjemoterapi ved SCLC-ED (342). Etoposid/karboplatin er sidestilt med adriamycin/cyclofosfamid/oncovin (ACO) ved utbredt sykdom (343) (A). Det anbefales 4 kurer (A). Det er ingen økt effekt av å fortsette behandlingen utover 4-6 kurer (325,328).

Karboplatin er sidestilt med cisplatin ved SCLC-ED. Ved SCLC er det kun to relativt små studier som har vurdert etoposid/cisplatin mot etoposid/karboplatin (368,369). Kjemoterapi-regimene kom likt ut

med hensyn til både responsrate og overlevelse (B). Karboplatin er enklere i bruk, spesielt poliklinisk, og man unngår hydreringsregime.

I en norsk fase III studie hvor kombinasjonen karboplatin/irinotecan ble testet mot karboplatin/etoposid, ga førstnevnte regime bedre 1-års overlevelse, 35% vs. 28% (370).

Livskvalitetsdata viste en trend for forlenget palliasjon i irinotecanarmen. Denne studien reproducerer tidligere japanske data i favør av karboplatin/irinotecan (371). Det er senere publisert to større studier som ikke viser noen bedret overlevelse etter irinotecan kombinasjonen (372,373). På bakgrunn av dette samt høyere kostnader ved irinotecan-kombinasjonen er dokumentasjonen for svak til å anbefale irinotecan/karboplatin som førstevalg ved SCLC-ED. Men sidestilles med karboplatin/etoposid og ACO (A). I praksis vil ACO eller karboplatin/irinotecan være andrelinjebehandling. Det er ingen kjemoterapidublett som har vist sikkert bedre effekt enn iv karboplatin/etoposid ved SCLC-ED.

Vedlikeholdsbehandling har ikke vist noen effekt ved utbredt SCLC (328,338,339) (A).

11.2.1 Karboplatin-etoposid

Det administreres totalt fire kurer. Etoposid dosen beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatindosen beregnes etter Calvert-formelen $AUC=5$.

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		

11.2.2 ACO

Det administreres totalt fire kurer. Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate, men Oncovin gis i dose 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

11.2.3 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 dosereduksjonsskjema, evt utsettes kur med en uke:

Dosering i % av full dose		
Leukocytter	Trombocytter	Cytostatika-dose
≥3,0	≥100	100%
2,5-2,9	75-99	75%
<2.5	<75	Utsett kur 1 uke

Anbefalinger vedr kjemoterapi SCLC-ED

Kjemoterapi gis alene (kombineres ikke med konkomitant torakal stråleterapi) (A).

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

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

Vedlikeholdsbehandling har ingen plass ved SCLC-ED (B)

11.3 Strålebehandling

11.3.1 Torakal strålebehandling

Torakal strålebehandling (TRT) har generelt sett ingen plass i rutinebehandling av utbredt SCLC (328). Slotman et al publiserte nylig en randomisert studie ved utbredt SCLC der de som responderte på kjemoterapi mottok torakal strålebehandling i tillegg (374). Denne gruppen tenderte til høyere andel 1-årsoverlevelse enn gruppen som mottok kjemoterapi alene, men det var ingen signifikant forskjell. Det er tidligere vist at torakal strålebehandling, gitt etter kjemoterapi kan øke overlevelsen i de tilfeller der det foreligger komplett remisjon av perifere metastaser og minimum partiell remisjon i toraks (375) (A). Så TRT kan overveies hos disse pasientene selv om de ikke har torakale symptomer. Anbefalt fraksjonering 3 Gy x 10.

TRT er i tillegg ofte aktuell som palliativ symptomrettet behandling, for eksempel ved truede luftveier, hemoptyse, plejettsmerter etc (225) (A). Hypofraksjonert stråling, eks 8,5 Gy x 2, evt engangsfraksjonering er oftest adekvat (A). Se "Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer".

Anbefalinger vedr stråleterapi SCLC-ED

Torakal stråleterapi har ingen plass i rutinebehandling av SCLC-ED, men kan vurderes ved komplett remisjon distalt og fortsatt rest i toraks etter kjemoterapi (A). Anbefalt fraksjonering 3 Gy x 10.

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

11.3.2 Hjernebestråling

11.3.2.1 Profylaktisk hjernebestråling (PCI)

I 2007 publiserte Slotman et al data fra en randomisert SCLC-ED studie hvor pasientene ble randomisert mellom PCI eller ingen hjernebestråling (376). Pasientene som fikk PCI hadde signifikant sjeldnere symptomatiske hjernemetastaser (14,6 vs. 40,4 % etter 1 år), samt for lengre sykdomsfri og total overlevelse (1-års overlevelse 27% versus 13%). På bakgrunn av disse funnene anbefales PCI (fraksjonering 2,5 Gy x 10 evt. 4 Gy x 5) til SCLC-ED pasienter som oppnår respons av kjemoterapibehandling (A).

11.3.2.2 Manifeste primære hjernemetastaser

Ved hjernemetastaser påvist i primærsituasjonen antas blod-hjerne-barrieren å være skadet/lekk. Hos kjemonaive pasienter bør derfor kjemoterapi være førstevalg, strålebehandling sekundært (377) (B). Ca 50% av pasienter med hjernemetastaser responderer godt på kjemoterapi.

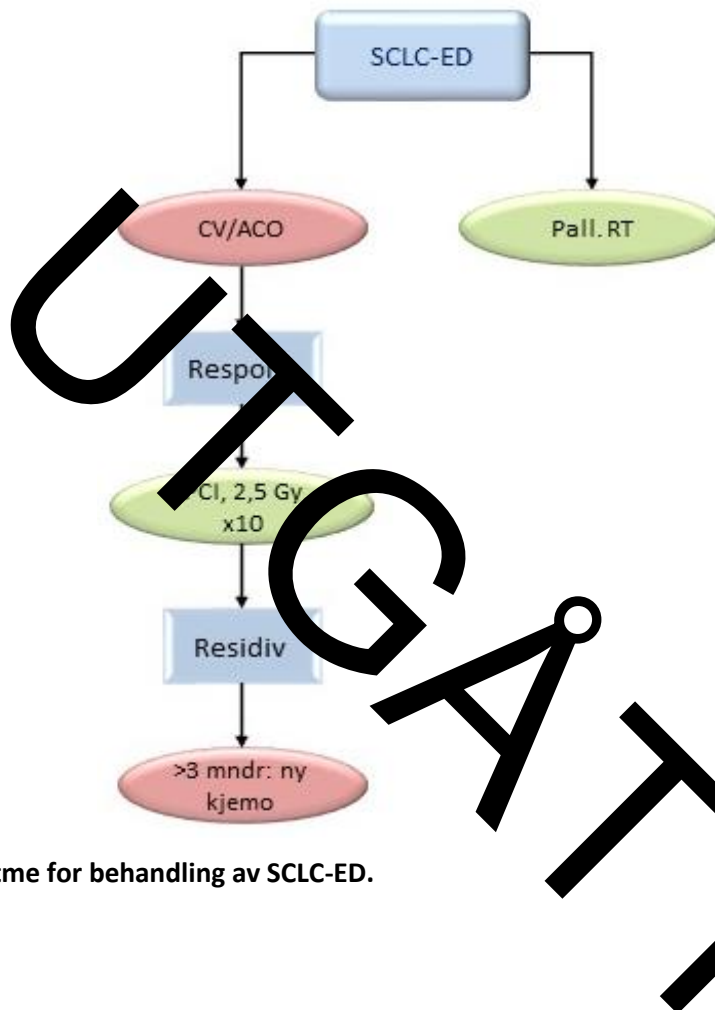
Anbefalinger vedr profylaktisk strålebehandling SCLC-ED

SCLC-ED-pasienter i rimelig god PS og som oppnår minimum partiell remisjon skal tilbys PCI etter kjemoterapi (A). Evaluering gjøres 4 uker etter avsluttet kjemoterapi. PCI start senest 6 uker etter avsluttet kjemoterapi (dvs innen 2 uker etter evaluering) .

Strålebehandlingen gis mot total hjerne, med fraksjonering 2,5 Gy x 10, evt mer hypofraksjonert

behandling 4 Gy x 5 (A).

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



Figur 14 Algoritme for behandling av SCLC-ED.

11.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand

Pasientens allmenntilstand og fysiske status bør være veiledende i behandlingsvurdering i stedet for pasientens kronologiske alder. Eldre pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-1) og normal organfunksjon har tilsvarende effekt av behandlingen som yngre og bør få optimal behandling. Hos eldre pasienter med redusert allmenntilstand (ECOG >1) som ikke er forårsaket av tumorbyrde, eller redusert organfunksjon, bør en vurdere å utelate kjemoterapi, evt. tilby enkeltstoffbehandling (oral etoposid) (325). Er redusert allmenntilstand relatert til sykdomsbyrde bør pasienten likevel tilbys adekvat palliativ tumorrettet behandling (D).

Anbefalinger vedr behandling av eldre pasienter med SCLC-ED

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 gi mer lindrig behandling (eks. peroral monoterapi) eller utelate kjemoterapi (D).

11.5 Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer

En Cochrane oversikt publisert i 2009 (378) viste at residivbehandling resulterte i 2-3 mnd lengre median overlevelse enn blant de som fikk best supportive care (BSC) (A). Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling, forutsatt respons i første linje, siden dette indikerer økt overlevelse (363) (A). Blant behandlingsrefraktære (ingen respons eller progresjon på initial kjemoterapi) og resistente pasienter med tidlig residiv (<6 uker) vil behandlingseffekten være dårlig og klinisk nytte av videre behandling usikker. Om residivet kommer senere enn 3 mnd (sensitivt residiv) kan en vurdere å reintrodusere samme behandling som i første linje. Ved tidlig residiv (< 3 mnd, refraktær) forutsatt effekt i første linje, vil 2. linje kombinasjonsbehandling være aktuell (ACO, karboplatin-irinotecan, topotecan monoterapi).

Oral topotecan har i en fase III studie, målt mot BSC, vist effekt med hensyn til respons og overlevelse. I en annen fase III studie ga iv topotecan tilsvarende overlevelse, men med mer grad 4 toksisitet (anemi og trombocytemi) enn ACO (365,366). Peroral topotecan er funnet likeverdig med iv topotecan (367). Medikamentet er godkjent i Norge, men er relativt kostbart.

Palliativ strålebehandling er klart indisert ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i toraks (333) (D).

Anbefalinger vedr residiv, SCLC-ED

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

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

Ved tidlig residiv vil ACO, oral topotecan 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 strålebehandling er effektiv ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks (D).

12 NEVROENDOKRINE LUNGESVULSTER (KARSINOID OG STORCELLEDE NEVROENDOKRINE KARSINOMER)

Under neuroendokrine lungesvulster hører de lavgradig maligne typiske karsinoidene (TC), de intermediært maligne atypiske karsinoidene (AC), og de høygradig maligne storcellede neuroendokrine tumorene (LNC) 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 (379).

Karsinoidene som gruppe utgjør ca 2 % av alle lungekrefter, og typiske karsinoider er ca 4 ganger så vanlige 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. Det ble nylig publisert europeiske retningslinjer for håndtering av pulmonale karsinoider, som et ekspert konsensus-dokument. Disse retningslinjene oppfattes i hovedsak å ha vidensgrad D (380).

12.1 Patologi

Neuroendokrine svulster er definert som epiteliale neoplasmer med neuroendokrin differensiering (381,382).

12.2 Svulster med neuroendokrin differensiering (WHO)

- A)** Typisk karsinoid (lavgradig, G1): tumor med karsinoid morfologi og < 2 mitoser pr 2 mm^2 (10 HPF)*, aldri nekroser.
- B)** Atypisk karsinoid (intermediær, G2): tumor med karsinoid morfologi og med 2 – 10 mitoser pr 2 mm^2 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 mm^2 , 70 per 2 mm^2 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.

12.3 Histologisk undersøkelse

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

Histologisk gradering: angi graderingssystem; 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 (383,384).

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 proliferasjonsmarkører.

Det ses flere former for kombinerte store celledede neuroendokrine karsinomer. Undergruppene bør da nevnes og det bør konkluderes med at det dreier seg om en storcellet neuroendokrin tumor.

12.4 Typiske og atypiske karsinoide svulster

Karsinoide svulster er sjeldne, men forekomsten kan ses å være økende (385). De fleste karsinoide svulster oppstår i GI-traktus mens ca 25 % har opprinnelse i lungene (386).

Lungekarsinoider utgjør ca 2 % av primær lungekreftsykdom (387) og det skilles mellom typiske og atypiske karsinoide svulster. De typiske karsinoide svulstene er høyt differensierede og har vanligvis god prognose. Omtrent 10 % av lungekarsinoidene er atypiske (388), 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 utbredning av atypiske karsinoider (388).

Vel 30 % av lungekarsinoidene er lokaliserte til trakea og hovedbronkiene, og i ca 10 % av tilfellene ses metastaser til mediastinale lymfeknuter. Hemoptyse ses hos 10 – 20 % av pasientene. I motsetning til de gastrointestinale karsinoidene, ses typisk karsinoid syndrom med flushing og diare svært sjelden, forekomsten er angitt til 2 % (388).

12.4.1 Utredning

I utgangspunktet håndteres karsinoider som ved utredning av lungesvulster generelt, men i det diagnosen karsinoid bekreftes, kan andre undersøkelser være indiserte. Stadieinndelingen 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 stadieinndelingen. 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 (389). 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 (390). 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 (390).

12.4.2 Kirurgi

Primærbehandling for lungekarsinoider er kirurgi. Sublobar reseksjon med inntil 5 mm margin kan være akseptabel ved typiske karsinoider pga liten tendens til submukosal spredning, men det er også argumenter for lobar reseksjon dersom mulig, spesielt ved atypiske karsinoider (391,392). 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 % (393-395). 5-20% av typiske, og 30-70% av atypiske karsinoider har spredning til lymfeknuter, og lymfeknutedisseksjon vil derfor ofte være aktuelt. For atypiske karsinoider er lymfeknutestatus, reseksjonsgrad og residiv faktorer forbundet med dårligere prognose (396).

Laserbehandling kan være nyttig for å hjelpe med bronkial obstruksjon før kirurgi og for å få oversikt perifert for tumor ved bronkoskopi. For metastatisk inoperable pasienter kan endobronkial laserbehandling være et alternativ.

Laserbehandling er også beskrevet som en behandlingsmulighet med operativt potensiale (397).

12.4.3 Kjemoterapi

Både typiske og atypiske karsinoider er mindre kjemofølsomme enn SCLC. I motsetning til gastrointestinale karsinoider, er det sparsomme data vedrørende effekt av kjemoterapi på karsinoider med utgangspunkt i lungene, og det finnes ingen anbefalt standardbehandling. Av etablerte behandlingsmuligheter beskrevet i litteraturen er cisplatin / etoposid kanskje det mest brukte (398). 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 % (395,399) I NCCN-retningslinjene anbefales fire kurer adjuvant kjemoterapi med cisplatin / etoposid ved atypisk karsinoid st II og III. Etablert behandling for gastrointestinale karsinoider med streptozotocin og cyklofosfamid eller 5FU har sparsom effekt ved karsinoider i luftveiene (400).

I en liten studie hvor 27 pasienter med lungekarsinoid ble behandlet med interferon-alfa ble stabil sykdom oppnådd hos 4 pasienter (399). Behandling med oktreotid er beskrevet å kunne hjelpe de som utvikler symptomer på karsinoid syndrom, men påvirker ikke tumorbyrde eller sykdomsforløp (401).

Andre behandlingsmuligheter beskrevet i litteraturen er temozolomide (402), sunitinib (403), og everolimus (404).

12.4.4 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 (405).

12.4.5 Kontroller

Ved radikalt operert typisk karsinoid og atypisk karsinoid stadium I, anbefales kontroll etter 3, 6 og 12 måneder, deretter årlig med klinisk kontroll, kromogranin A-måling og rtg toraks, og CT toraks ved mistanke om residiv. Der residiver kan komme lenge etter primærdiagnose bør pasientene følges i minst 10 år, og europeiske retningslinjer anbefaler CT hvert 3. år (380).

For radikalt behandlede atypiske karsinoider i stadium II-III og ikke-radikalt opererte andre pasienter bør CT toraks og kromogranin A-måling utføres etter 3, 6 og 12 måneder, så halvårlig de første 5 år, og deretter vurderes individuelt.

For begge grupper anbefales somastatinreseptorscintigrafi 1 år etter operasjon, deretter ved residivmistanke.

Anbefalinger vedr karsinoider

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 radikaloperert typisk karsinoid i stadium I, og ikke-radikalt operert atypisk karsinoid stadium I anses pasienten ferdig behandlet etter radikal kirurgi (B).

Ved atypisk karsinoid st 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-sykdom 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).

Kontroller bør tilpasses individuelt, men hyppigere ved atypisk sykdom, og ved ikke-radikale operasjoner (D).

12.5 Storcellede neuroendokrine karsinomer (LCNEC)

LCNEC utgjør rundt 3 % av de opererte lungekrefttilfellene og er forbundet med røyking (382).

Diagnostikken kan være vanskelig, og sykdommen er trolig underdiagnostisert (406). 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 (407) og hjernemetastaser forekommer angivelig sjeldent (408). Overlevelsen er lavere enn for NSCLC (406), det er angitt at den for opererte pasienter i tidlig stadium er 15 – 57 % etter 5 år (382).

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.

12.5.1 Utredning

Stadieinndeling og utredning før behandling er som ved NSCLC.

12.5.2 Kirurgi

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

12.5.3 Kjemoterapi

LCNEC er aggressive på linje med SCLC og har samme nevroendokrine differensiering. Kjemoterapi som ved SCLC er best dokumentert (409-413).

Det er publisert 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 (414). Dette er også rapportert av andre forfattere (415). 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 residiv, kun en av dem hadde fått oktreotidbehandling (416).

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 (417,418). Pemetreksed har trolig ingen plass ved LCNEC (419).

12.5.4 Strålebehandling

Effekt av strålebehandling ved lokalavansert sykdom er ikke avklart (409,416,420).

I retningslinjene fra NCCN anbefales strålebehandling som ved NSCLC mens det anmerkes som fornuftig å velge kjemoterapi som ved SCLC. Strålebehandling drøftes ikke i ESMO-retningslinjene (421).

12.5.5 Kontroller

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

Anbefalinger vedr storcellede neuroendokrine karsinomer

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)

**U
T
G
A
T**

13 MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM (C45)

13.1 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 stoppet etter 2. verdenskrig. I 1977 ble import av asbest regulert, og i 1982 forbudt.

Fra eksponering til klinisk sykdom er latenstiden 30-50 år (422,423). Tradisjonelt har arbeidere i industri der asbest har vært brukt blitt mest og har mest rammet. Høy forekomst er observert hos arbeidere i bygningsindustrien (eternittplater), i smelteverksindustrien (isolasjon), sjøfolk og fiskere (maskinrom), og i bilverksteder (bremsbånd).

De siste årene har insidensen vært ca 60-70 tilfeller for menn og ca 15 tilfeller blant kvinner. Det ser ut til at insidensøkningen nå har kulminert (424). Kidneyrørskjellen forklares med ulik yrkeseksponering.

13.2 Sykdomsutvikling

Typisk presentasjon er langsomt økende brystsmertor og/eller dyspné. I tidlige stadier er dyspné oftest forårsaket av pleuravæske. Mistanken styrkes ved radiologisk pleural fortykkelse/oppfylling. Progresjon skjer i hovedsak ved lokal/regional infiltrasjon/vekst, sjeldnere hematogen spredning. Metastasing skjer sent i forløpet og forårsaker sjelden symptomer. Direkte involvering av mediastinale strukturer er vanlig og de fleste pasienter har lokalt avansert sykdom.

Malignt mesoteliom har generelt en dårlig prognose med en median overlevelse på rundt 9 måneder, og 1- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis ca 40% og 10-15% (424). Pasienter med epiteloid histologi (utgjør 70 % av MPM) har bedre prognose enn de med blandet (bifasisk) eller sarkomatoid histologi (425). De få som lever >3 år har som regel mesoteliom av epiteloid type (426,427). Malignt mesoteliom kan vokse inn i lungeparenkym, perikard, og gjennom diafragma inn i abdominalhulen. Sykdommen har en spesiell tendens til å vokse ut i stikkanaler etter biopsi eller pleuravæsketapping, og kan gi smertefulle implantasjonsmetastaser.

13.3 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.

13.4 Diagnostikk

Det er viktig å kombinere sykehistorie, yrkeseksposisjon, klinisk undersøkelse, radiologi og patologi i diagnostikken av malignt mesoteliom. Ordinært røntgen toraks kan gi mistanke om mesoteliom. Anbefalt utredning av mesoteliom for diagnostikk og stadium er (428-432)

- 1) CT toraks og abdomen med kontrast er basis for utredningen. Angir lokal utbredning av primærtumor, og evt. tilstedeværelse av patologiske lymfeknuter og/eller fjerne metastaser
- 2) Cytologi fra pleuræffusjon. NB! Ikke negativ tross MPM-årsak. NB! Diagnosen kan ikke baseres på cytologi alene.
- 3) Pleural biopsiering. Anbefales toraksoskopisk siden metoden tillater undersøkelse av pleura og tumorekstensjon med multiple dype og store biopsier. Gir best diagnostisk nøyaktighet.

Grundig initial stadieinndeling er essensiell for videre vurdering mht. både prognose og hensiktsmessig behandling.

Løselig mesothelin-relatert peptid i serum (SMRP) kan evt. undersøkes. Nivåene kan korrelere med sykdomsstatus (433,434 2010, Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: a meta-analysis).

Det er viktig å være oppmerksom på at det kan være vanskelig å skille MPM fra både benign pleural sykdom og annen malignitet som metastatisk adenocarcinom, sarkom eller andre metastaser til pleura (435-437)((438). Cytologiske prøver fra pleuravæske kan ofte være falsk negative (428). For histopatologiske vurderinger henvises til Kap 6.7.1.10.

13.5 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 fjerne metastaser
M1	Påvist fjerne metastaser (lokal infiltrasjon i hud gjennom stikk-kanaler er ikke M1)

Stadium	T-status	N-status	M-status
Stadium I	T1a-b	N0	M0
Stadium II	T2		
Stadium III	T3		
Stadium IV	T1-2	N1-2	M1
	T1-4	N3	
	T3-4	N3	

AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition, 2010

Anbefalinger vedr utredning av mesoteliom

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

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

CT toraks med kontrast er basis for diagnostikk og staging. Malignt pleuralt mesoteliom mistenkes ved pleuraeffusjon, pleural fortykkelse og samtidig brystmerter (D).

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

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.

13.6 Behandling

- 1) Radikal behandling er kun mulig ved lokalisert sykdom hos utvalgte selekterte pasienter:
 - a. begrenset sykdom cStad I-III (kun lokalisert affeksjon i toraksvegg)
 - b. Epitelial histologi og blandingstype (max 50 % sarkomatøs type)
 - c. god almenntilstand (PS 0-1)
 - d. adekvat kardiopulmonal funksjon.
- 2) Det skal gjøres PET-CT for å avklare om det foreligger metastaser (432), men kan også

være nyttig for å skille malignt mesoteliom fra godartede tilstander (439). Sørensen og medarbeidere (440) viste at ved bruk av PET-CT kunne man unngå uhensiktsmessig kirurgi hos 29 % og mediastinoskopi hos ytterligere 14 % av pasientene. PET-CT har en sensitivitet på 94 % og spesifisitet på 100 % ved mesoteliom (432).

- 3) Om kirurgi fortsatt vurderes bør det gjøres mediastinoskopi med biopsiering eller endoskopisk UL-veiledet FNA av mediastinale lymfeknuter (441).
- 4) Avhengig av billeddiagnostikk for øvrig kan det være aktuelt med
 - a. laparoskopi (avklaring om transdiafragmatisk utbredning) og/eller
 - b. MR toraks. Dette kan være avgjørende siden PET-CT alene understøtter MPM.

13.7 Multimodal behandling i forbindelse med kirurgi av mesoteliom

Behandlingsalternativer for mulig kurativt mesoteliom er kjemoterapi, kirurgi, og/eller strålebehandling. Det er essensielt at pasienten gjennomgår en grundig utredning, og behandles av adekvat kompetent tvärfaglige team.

Kjemoterapi nyttes neoadjuvant i håp om å nedstage tumor før kirurgi. Postoperativ stråleterapi er kun anbefalt der et markert gjenværende tumorvev (forutsatt at lite lungevolum må bestråles). Kirurgien skal gjøres på grundig selekterte pasienter av erfarne torakskirurger (del av multidisiplinært team) som ledd i en klinisk studie (A) (67).

13.7.1 Kirurgi

Sugerbaker et al publiserte i 1999 resultater fra 106 pasienter operert med ekstrapleural pneumonektomi (EPP, en-bloc reseksjon av involvert pleura, lunge, ipsilateral diafragma, og ofte pericard) for MPM (442). Blant de som overlevde peroperativt (30 dager) var median overlevelse 19 mnd og 5-års overlevelse 15 %. I en undergruppe (n=31) med MPM stadium I av epiteloid type og frie reseksjonsrender var 5-års overlevelsen 46 %.

I 2011 ble det publisert en liten randomisert britisk studie som vurderte gjennomførbarhet av radikal kirurgi med EPP som del av trimodal terapi (443). Femti pasienter ble etter neoadjuvant cisplatinbasert kjemoterapi randomisert til henholdsvis EPP eller ingen EPP. Median overlevelse viste seg å være dårligere i EPP armen (14.4 versus 19.5 mnd). Dette er en liten studie med spesielt to svakheter: 1) EPP ble gjennomført hos kun 67% av pasienter randomisert til EPP armen. ; 2) I alt 12 sykehus deltok i studien, dette gir kun 1,3 EPP inngrep i snitt per sykehus.

For begrenset mesoteliom har EPP tidligere vært ansett som den beste kirurgiske behandling. Men dette kan dras noe i tvil pga noe lav gjennomførbarhet samt høy morbiditet og mortalitet blant EPP opererte pasienter i denne britiske studien. Valg av kirurgi for MPM er kontroversielt, spesielt siden data fra adekvate randomiserte studier ikke finnes.

I Skandinavia gjøres nå kun mindre omfattende inngrep; partiell pleurektomi og dekortikering (PD), som må oppfattes å være tumorreduserende, ikke-kurative inngrep.

Nytten av radikal kirurgisk behandling av malignt pleuralt mesoteliom har ikke vært dokumentert i randomiserte studier. Av denne grunn skal radikal kirurgisk behandling og tilhørende adjuvant kjemoterapi og evt stråleterapi kun foregå som ledd i klinisk studie (A).

13.7.1.1 Mesoteliomkirurgi sentalisert til Rigshospitalet, København

I Skandinavia gjøres partiell pleurektomi og dekortikering ved Rigshospitalet i København. Dette som ledd i en prospektiv fase II protokoll. Dette senteret har vært Skandinavisk kompetansesenter for kirurgisk behandling av malignt mesoteliom siden 2003.

13.7.1.2 Seleksjon for henvisning til Rigshospitalet, København

Neoadjuvant kjemoterapi gis med inntil 6, men helst kun 3 kurer platinum-/pemetrexed-kombinasjon. PET-CT bør være gjort både ved behandlingsstart og etter 3 kurer. For mange kurer øker risiko for fibrosering som gjør pasienten teknisk inoperabel. Følgende kriterier må være oppfylt før operasjon anses aktuelt:

- God allmenntilstand (ECOG 0-1)
- Epitelial histologi og blandingstype (max 50 % sarkomatøs type)
- Ingen tegn på fibroseraks med volumtap på syk side bedømt på CT.
- Lokalisert sykdom bedømt ved PET-CT: T1/T2N0 eventuelt begrenset T3 affeksjon etter 3-6 induksjonskurer pemetrexed/cisplatin.
- Alder < 75 år
- Adekvat kardiopulmonal funksjon (ingen angina) EF > 35% (evt normal ekkokardiografi ved EF < normalnivå) FEV1 og DLCO >40%

13.7.1.3 Henvisning til København for kirurgi

De medisinske seleksjonskriterier må være oppfylt (se over).

Spesifikk søknad om behandling i utlandet med økonomisk garanti må innhentes fra Utenlandskontoret innen hvert RHF legges ved henvisning inkl radiologi, og sendes: Lungevisitationen afsnit 2152 (Kirurg Jesper Ravn)

Thoraxkirurgisk afdeling RT

Rigshospitalet

København DK

FAX 0045 35452182

13.7.1.4 Operativt inngrep

Preoperativt (i København) utføres mediastinoskopi for å utelukke N2-sykdom.

Partiell pleurektomi og dekortikering utføres via postero-lateral torakotomi med deling af lattisimus og serratus, deling vf costa 7 baktill. Avhengig av sykdomsutbredelse kan perikard og diafragma inkluderes og ev. erstattes med Goretex. Lungen dekortikeres inkl fissurer.

Operasjonen er teknisk vanskelig og tar 4- 5 timer. Peroperativt behov for erfaren patolog for frysesnitt. Anestesian er til tider vanskelig pga uttalt luftlekkasje.

Gjennomsnittlig postoperativ liggetid er 12 dager (luftlekkasje er vanlig problem), og ca 3% må reopereres pga diafragmaruptur eller blødning.

13.7.1.5 Postoperativt opplegg

Første kontroll gjøres hos henvisende avdeling, og kontroll med CT anbefales hver 4. måned de første to år, deretter individuelt opplegg.

13.7.2 Postoperativ strålebehandling

Postoperativ strålebehandling er kun anbefalt der det er sikker gjenværende tumorvev og der kun et lite lungevev som må bestråles. Kirurg vil i slike tilfelle ha markert aktuelt område med klips. Anbefalt postoperativ stråledose er 50 Gy/25 fraksjoner.

13.7.3 Adjuvant kjemoterapi

Ingen randomiserte studier har undersøkt nytten av neoadjuvant versus adjuvant kjemoterapi. I tre fase 2 studier (n=60-77) av trimodal behandling av MPM fant en at gjennomførbarheten av neoadjuvant cisplatinbasert kombinasjonskjemoterapi var god hos en stor andel av pasientene (444-446). 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 (447). Det anbefales at pasienter som vurderes for kirurgi behandles med 3-6 kurer platinum-pemetrexed kjemoterapi, og ved god toleranse og effekt kan også to adjuvante kurer vurderes.

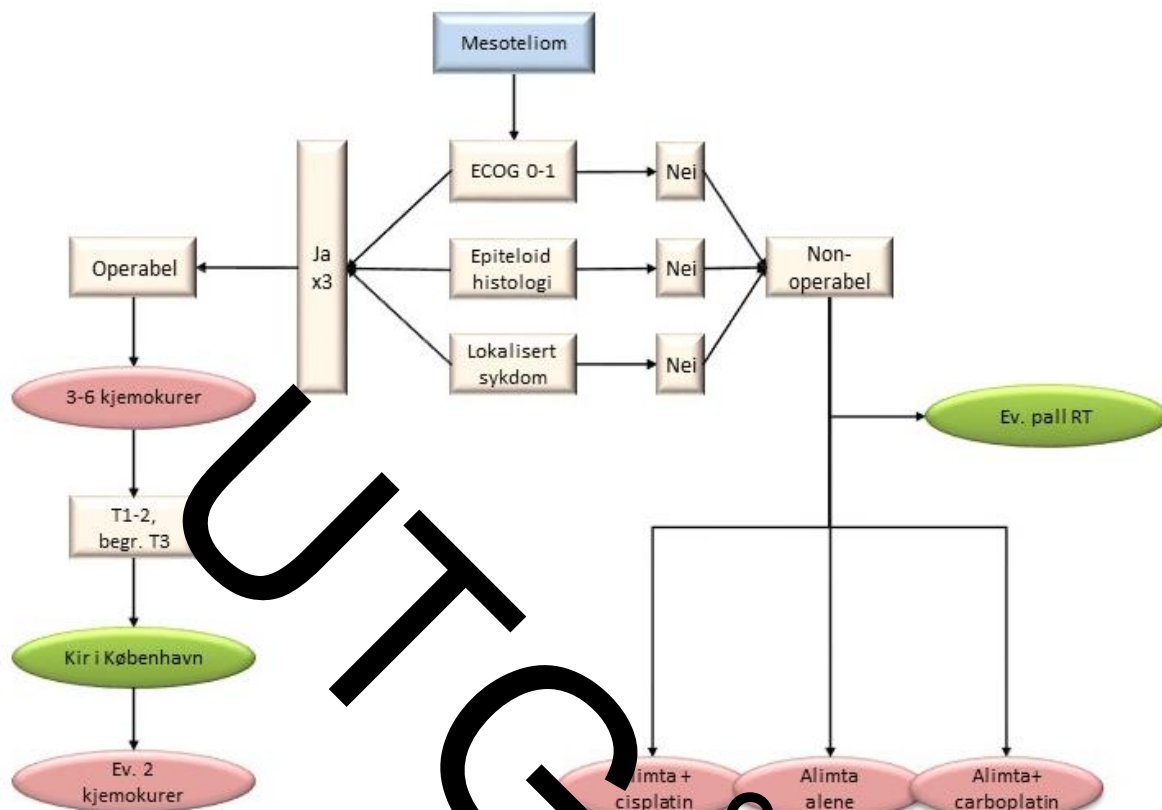
Anbefalinger vedr kirurgi av mesoteliom

Neoadjuvant og evt adjuvant platinum/pemetrexed-kombinasjonskjemoterapi bør tilbys pasienter som vurderes for radikal kirurgi (D).

Radikal kirurgi i kurativ hensikt skal kun gjøres av erfarne torakskirurger med ledd i kliniske studier som inkluderer multimodal behandling (A). I Skandinavia henvises disse pasientene til Onkologisk avd, Rigshospitalet, København for endelig utredning og kirurgi.

Stråleterapi skal ikke gjøres rutinemessig etter pleurectomi/ dekortikasjon (A). Ved sikker gjenværende tumorrest, markert med klips, bør stråling vurderes med dosering 50Gy/25 fraksjoner (D).

Inoperable pasienter behandles med kun platinumbasert kombinasjonskjemoterapi (C), helst pemetrexed/karboplatin siden dette tolereres bedre enn cisplatinbasert kjemoterapi.



Figur 15 Algoritme for behandling av mesoteliom

13.8 Aktuell behandling med direkte palliativ mål

De aller fleste mesoteliompatienter er kandidater for palliativ tumorrettet terapi eller rent lindrende behandling (A). Således vil strålebehandling i palliativ hensikt ofte kunne avhjelpe plagsomme symptomer med lindring hos 50-70 % (C) (67,448,449). Kjemoterapi kan også ha en god palliativ effekt i tillegg til livsforlengelse.

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

13.9 Strålebehandling

13.9.1 Strålebehandling mot toraksvegg

Torakal strålebehandling kan være effektiv symptomlindrende behandling, spesielt ved smerter (nerveaffiserende metastaser) eller for å forebygge obstruktive symptomer (C). Varighet av stråleeffekten er om lag 5 mnd ved fraksjonering 3 Gy x 10 (450). Diffuse metastaser som kler hele pleurahulen vil profitere lite på strålebehandling pga volum, og stråling mot store lungefelt vil dessuten gi betydelig risiko for pneumonitt (451,452).

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) (453), men optimal stråledose er uavnklaert (454,455). Til pasienter i rimelig god allmenntilstand anbefales generelt 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 (456). Ved svekket allmenntilstand og kort forventet levetid vil man tilby en engangsfraksjon på 8 Gy.

Anbefalinger vedr palliativ behandling mesoteliom

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

Ved langsom progresjon der en forventer et langt sykdomsforløp (epiteloid histologi) kan det vurderes gitt 20 Gy/5 fraksjoner eller 30 Gy/10 fraksjoner, evt normofraksjonert stråleterapi (C).

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

13.9.2 Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler

Implantasjonsmetastaser etter transtorakal prosedyrer som biopsi og pleuratapping er et hyppig problem (20-40 %) ved MPM (457). I store randomiserte studier forhindret profylaktisk strålebehandling implantasjonsmetastaser, mens disse oppsto hos knapt halvparten av pasientene som ikke fikk profylaktisk stråling (457). I to nyere studier kunne en ikke påvise signifikant forskjell mellom pasienter som fikk strålebehandling (1 Gy x 1 eller 1 Gy x 3) mot innstikkstedet versus ubehandlede pasienter (458,459). I dag benyttes ikke profylaktisk strålebehandling som rutine mot stikkanaler (B).

Anbefaling vedr profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler

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

13.10 Medikamentell behandling

13.10.1 Kjemoterapi

Kjemoterapi alene er anbefalt: a) pasienter med inoperabel MPM, b) medisinsk inoperable stadium I-IV MPM, og c) pasienter med sarkomatoid histologi (460,461). Dette er pasienter som ikke er aktuell for multimodal terapi.

Mesoteliom var tidligere oppfattet som kjemoresistent. Cisplatin og karboplatin viser beskjeden effekt gitt som monoterapi. De randomiserte studiene gjennomført av Vogelzang et al (462) og van Meerbeck et al (463) viste at cisplatin kombinert med et antifolat (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 etter substitusjon med vitamin B₁₂ og folinsyre (464). Cisplatin kan i palliativ tumorrettet sammenheng erstattes med karboplatin. Behandling i store pasientserier har vist at karboplatin-pemetrexed gir tilsvarende effekt som cisplatin-pemetrexed

(465,466). Raltitrexed er godkjent for kolorektalkreft, men det kan søkes om registreringsfritak for bruk ved mesoteliom.

Når bør kjemoterapi starte? En randomisert studie på umiddelbar versus forsinket kjemoterapi ved symptomdebut fra mesoteliom viste en signifikant lengre overlevelse ved raskt oppstart av behandling (A) (466).

En nordisk fase-II studie som benyttet en trippelkombinasjon av liposomalt doxorubicin (Caelyx®), karboplatin og gemcitabine (CCG-studien), viste en responsrate på ca 32 % og median overlevelse 17 måneder (467).

13.10.2 Defactinib

Defactinib hemmer FAK (fokal adhesjons kinase) som er sentral i kreftutvikling og høyt uttrykt i mesoteliomceller. Preparatet kan slik hemme progresjon av mesoteliom. Ved Radiumhospitalet inkluderes aktuelle pasienter i en randomisert (1:1) dobbeltblind multisenter studie som sammenligner effekten av defactinib 400 mg x 2 p.o. mot placebo x 2 som vedlikeholdsbehandling ved ikke påvist progresjon etter minst 4 kurer platinum og pemetrexed, evt etterfulgt av pemetrexed monoterapi.

Anbefalinger vedr medikamentell behandling av mesoteliom

Pasientene bør motta optimal lindrende behandling (A)

Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG 0-1) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi (carboplatin og pemetrexed) ved progresjon eller uønsket toksisitet (B). Inkluderes evt i kliniske studier.

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

Oppstart av kjemoterapi bør ikke forsinkes, og vurderes oppstart før debut av symptomer (A). Bedre effekt og lengre overlevelse ved tidlig oppstart.

Pasienter som har forlenget symptomatisk og objektiv respons på førstelinjes regime kan behandles med samme regime i residivsituasjon (C). I andre tilfeller anbefales inkludering i prospektive studier (C)

Ved progresjon på kjemoterapi, forutsatt at progresjon inntreffer etter minst 4 kurer carbo/pemetrexed, kan utprøvende terapi med defactinib være aktuell. Henvises til Radiumhospitalet.

13.11 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) (429). Drenet stenges av i 60 minutter og seponeres etter 24-48 timer når væske produksjonen er under 250ml/døgn (468).

Anbefaling vedr pleurodese ved mesoteliom

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

Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes (A).

13.12 Kirurgi

Kirurgi vil sjelden gi symptomlindring for den palliative pasienten, annet i tilfeller der det er innvekst i medulla spinalis med tverrsnittslesjons-problematikk og behov for rask avlastning.

UTGÅTT

14 THYMUS-SVULSTER (C37)

Thymus (norsk: brisselen) produserer T-lymfocytter (T for thymus). Den ligger i øvre, fremre mediastinum og består hovedsakelig av epiteliale celler og lymfocytter (469). Den veier rundt 30 g i tidlig ungdom, og skrumper deretter gradvis inn.

Thymus-svulster oppstår fra epiteliale celler i thymus-restvev. Alle thymus-svulster har malignt potensiale. Thymom-betegnelsen benyttes vanligvis for de mindre aggressive svulstene, mens de mer aggressive kalles thymus-karsinomer – men i henhold til formell klassifikasjon har disse betegnelsen thymom type II (470). Maligniteter fra det lymfoide vev gir opphav til lymfomer, og omhandles ikke her.

Thymus-svulster oppstår vanligvis i aldersgruppen 40-80 år, er sjeldne, 5-10 tilfeller pr år i Norge (0,15:100 000), og forekommer litt hyppigere hos menn enn hos kvinner. Svulstene vokser vanligvis langsomt, kan være lokalt infiltrerende og kan metastasere til andre organer.

Fem-års overlevelse er for thymomer rundt 80 %, mens den er i størrelsesorden 40% for thymus-karsinomer (471). En tredel av thymus-svulst-pasientene har myastenia gravis (472).

14.1 Stadieinndeling

Masaokas (også kalt Masaoka-Koga) stadieinndeling av thymomer er den mest brukte (473):

Stadium	Beskrivelse
<i>Stadium I</i>	Makroskopisk og mikroskopisk komplett innkapslet
<i>Stadium II</i>	A) Mikroskopisk transkapsulær invasjon B) Makroskopisk invasjon til omkringliggende fettvev eller adherent til mediastinal pleura eller perikard
<i>Stadium III</i>	A) Makroskopisk invasjon i naboorgan, uten invasjon i store kar B) Makroskopisk invasjon i naboorgan, med invasjon i store kar
<i>Stadium IV</i>	A) Pleural eller perikardiell disseminering B) Lymfogen eller hematogen metastasering

14.2 Utredning

Diagnostikk og behandlingsstrategi bør foregå i et tverrfaglig samarbeid mellom kirurg, onkolog, radiolog og patolog (474). Ved behov skal andre spesialister som nevrologer involveres.

Om lag en tredel av alle thymus-svulster blir oppdaget tilfeldig, uten at pasienten har symptomer. Symptomer kan være hoste, brystmerter, kortpustethet, ødem i overkropp eller svelgvansker. Ved

ca 50 % av thymus-svulstene (typisk B-subtypen) produseres antistoff bl.a. mot acetylkolin-reseptor (anti-AChR). Dette gir myastenia gravis, karakterisert ved muskelsvakhet, spesielt i øyemuskulatur (hengende øyelokk). Motsatt finner man hos ca 15 % av myasteni-pasientene en thymus-svulst (472).

I tillegg til standard **blodprøvesett**, kan beta-HCG og AFP inkluderes med tanke på kimcelletumor.

Radiologisk utredning inkluderer CT med intravenøs kontrast. MR toraks og PET-CT kan vurderes for å avklare spesifikke problemstillinger som vurdering av innvekst i naboorganer, eller utredning av mulige fjernmetastaser.

Differensialdiagnoser omfatter andre svulster som lymfom, kimcellesvulster, og hyppigst metastaser, samt struma, cyster og aortaanurysmer.

14.3 Myastenia gravis

Myasteni bør utredes av nevrolog og det kan gjøres med blant annet edrofonium-test (Tensilon) og elektromyografi (EMG). Diagnosen bør bekreftes med påvisning av AChR-antistoff. Antistoff mot titin og RyR hos myasteni-pasienter yngre enn 50 år tyder på tilstedeværelse av thymus-svulst, mens fravær av disse antistoffene nærmest ekskluderer et thymus-neoplasme (475).

Pasienter med thymom-assosiert myasteni som blir vanligvis ikke helbredet for sin myasteni selv etter komplett reseksjon av thymomet, indikerer synet thymomer som er kombinert med myastenia gravis å være mindre aggressive enn thymomer uten myasteni (476). Preoperativ plasmaferese eller intravenøs immunoglobulin-behandling kan benyttes for å redusere risikoen for postoperativ myasten krise (472).

14.4 Patologi

Histologisk undersøkelse av preoperativ nålebiopsi, evt cytologi, supplert med immunhistokjemi vil oftest lede til korrekt diagnose. Men dersom man etter radiologisk diagnostikk og tverrfaglig diskusjon konkluderer med operabilitet, er invasiv preoperativ histopatologisk diagnostikk ikke nødvendig. Ved thymektomi bør kirurg merke preparatet slik at orientering bevares og medfølgende strukturer som innominate vener (høyre og venstre brachiocephalicus), lungevev, perikard og nervus phrenicus er tydelig identifiserbare. Ved umerket preparat tusjer patolog reseksjonsflatene, evt. med flere farger dersom orientering fremgår av makropreparatet (477,478).

I patologiremissen bør følgende fremgå: Pasient- og rekvirentidentifikasjon, relevante opplysninger om sykehistorie, i tillegg til radiologisk beskrivelse.

Biopsirapporten skal inneholde følgende: diagnose, tumors type og subtype og immunhistokjemiske funn i hht. WHO klassifikasjonen (479,480), type preparat, tumor lokalisasjon (radiologisk angivelse), tumor største diameter og utbredelse, evt. stadium (471,473), samt om svulsten er radikalt fjernet med frie reseksjonsrender (R0) eller med mikroskopisk (R1) eller makroskopisk restsykdom (R2-reseksjon).

Thymussvulster – thymomer og thymuskarsinomer – er organotypiske, epiteliale svulster med opphav i thymusepitel. Flere ulike histologiske klassifikasjoner har vært benyttet. Et histogenetisk klassifikasjonsprinsipp, lansert av Müller-Hermelink og medarbeidere (481), har vært et viktig grunnlag for den nåværende WHO klassifikasjonen av thymussvulster fra 2004 (479,482).

Svulstepitelets differensiering relateres til normal differensiering av thymusepitel, og deles inn i hovedtypene medullær, blandet medullær og kortikal, og kortikal type. Disse typene er assosiert med varierende mengde lymfocytter, og videre er lymfocyttopulasjonene ulike slik at de gjenspeiler differensieringen av thymusepitelet i de ulike svulsttypene. Dette prinsippet har vist seg å korrelere godt med svulstenes biologiske potensiale og med prognosen (480).

14.4.1.1 Klassifikasjon

WHO klassifikasjonen deler svulstene inn i følgende kategorier rangert etter stigende malignitetsgrad: A, AB, B1, B2, B3 og C (482). Thymom type C er synonymt med thymus-karsinom.

- A: Utgjør 17 %. Medullært differensierte, små ovale eller spolformete epitelceller, assosiert med få lymfocytter av 'moden' T- og av og til B-celletype. Tumor er som regel kapselkledd, men kan ved noen anledninger vokse inn i kapselen. Meget sjeldent vokser tumor inn i lungevev.
- AB: Utgjør 7 – 34 %. Blanding av en (varierende) komponent av type A og en (varierende) komponent av type B1. Dette kan sees som to distinkt forskjellige vekstmønstre, men det kan også være uskarpe grenser mellom komponentene.
- B1: Utgjør 9 – 20 %. Histologisk ligner likt vanlig thymuskorteks. Det består av kortikalt differensierte epitelceller assosiert med kortikalt differensierte lymfocytter, dvs. thymocytter (T-lymfoblaster), som er så tallrike at de epiteliale cellene kan være vanskelig å identifisere i vanlig histologisk snitt.
- B2: Utgjør 20 - 36 %. Kortikalt differensiert thymom store polygonale epitelceller med mindre tilblending av kortikale lymfocytter, slik at de epiteliale cellene er godt synlige histologisk.
- B3: Utgjør 10 – 14 %. Oppbygd av kortikalt differensiert thymusepitel med fåtallige kortikale lymfocytter.
- C: Thymus-karsinom. Disse utgjør ca 10 % av thymus-svulstene, er aggressive og metastaserer ofte til regionale lymfeknuter og kan gi fjernmetastaser. Består av epiteliale celler som histologisk viser cellulær atypi lik andre typer av karsinomer. Det vanligste er plateepitelkarsinomer, men andre karsinomtyper kan forekomme.

14.4.2 Immunhistokjemi

Thymussvulster uttrykker cytokeratiner, alltid AE1 subtyper, oftest subtyper 5/6 og 7, varierende subtyper 14 og 19. Ekspresjonsmønsteret av subtyper korrelerer i noen grad med type thymom. Thymuskarsinomer er ofte positive for CD5 og CD117. Lymfocyttopulasjonene korrelerer i høy grad med thymomtype. Medullære thymocytter er T-celler som er CD3+, CD4+ eller CD8+, CD1a-, CD99- og TdT-, og B-celler som er CD20+. Kortikale thymocytter er T-celler som er CD3+, CD4+CD8+, CD1a+, CD99+ og TdT+.

Differensialdiagnoser avhenger av svulststype. Viktigste differensialdiagnose ved thymom type A, er thymom type B3, samt andre epiteliale, og mesenchymale svulster. En aktuell differensialdiagnose ved thymom type B1 er T-lymfoblastisk lymfom. Differensialdiagnose ved thymom type B3 er på den

ene siden thymom type A, og på den andre thymuskarsinom. Som differensialdiagnose ved mistanke om thymuskarsinom må overveies metastase, først og fremst fra lungekarsinom.

Anbefalte immunhistokjemiske undersøkelser er et panel med pan-cytokeratin, CD3, CD4, CD8, TdT, CD20, CD5 og CD117. Ved differensialdiagnose mot T-lymfoblastisk lymfom, klonalitätsanalyse av T-cellereseptor genrearrangering. Ved differensialdiagnose mot metastase, immunhistokjemisk farging for cytokeratin subtyper og organspesifikke markører (TTF1, andre).

14.5 Kirurgisk behandling

Som hovedregel skal alle thymomer fjernes kirurgisk. Det primære behandlingsmål er radikal kirurgisk reseksjon og hovedprinsippet er at hele thymus og omgivende fettvev skal fjernes selv om svulsten kun omfatter en mindre del av organet. Dette gjelder uavhengig om thymomet er ledsaget av myastenia gravis eller annet paraneoplastisk syndrom.

Median sternotomi er den mest benyttede kirurgiske tilgangen for thymektomi. Ved mindre svulster kan inngrepet utføres torakoskopisk.

14.5.1 Behandlingsstrategi

Oftest er preoperativ kjemoterapi og postoperativ stråleterapi indisert for thymomer i Masaokas stadium III og IV. I en oversiktsartikkel anbefales følgende behandlingsstrategi (476), som kan være en fornuftig strategi også for norske forhold, men med forbehold om nytten av stråleterapi (se under):

Masaokas stadium	Anbefalt behandlingsstrategi
I	Kun kirurgi.
II	Kirurgi. Postoperativ strålebehandling for pasienter hvor tumor etter mikroskopisk undersøkelse har malignitetsgrad B2 eller høyere etter WHO's inndeling.
III	Kirurgi. Preoperativ kjemoterapi, eventuelt stråleterapi, dersom det synes usikkert om tumor kan fjernes radikalt. Postoperativ kjemo-/radioterapi dersom kirurgisk reseksjon ikke er radikal.
IVa	Kirurgi, hvis mulig etter preoperativ kjemoterapi.
IVb	Kjemoterapi.

Dersom det ikke er mulig med radikal reseksjon av et thymom (WHO grad B1 eller lavere) er det rapportert at inkomplett reseksjon (debulking) kan bedre overlevelse (483).

Ved residiv anbefaler Fujii at det skal opereres dersom residivet ser ut til å kunne fjernes kirurgisk (476).

14.6 Onkologisk behandling

For radikalt opererte stadium III-IV kan postoperativ stråleterapi vurderes, men evidensgrunnlaget for dette er tynt (484). Sannsynlighet for økt lokal kontroll kan være til stede, men hjertetoksisitet må tas med i vurderingen, spesielt om hjertetoksisk kjemoterapi som antracykliner benyttes. Det er ikke endelig vist at postoperativ stråleterapi øker totaloverlevelsen, men ikke-randomiserte studier har likevel antydnet at dette kan gi overlevelsesgevinst etter radikal operasjon for thymuskarsinom (485). Thymomer, selv i stadium IV, har ofte et indolent forløp, og 5-års totaloverlevelsen er rundt 65% (men kun halvparten av denne mortaliteten kan tilskrives thymomet) (486). På basis av dette synes det rimelig å anbefale utelatelse av stråleterapi i slike situasjoner, men diskutere problemstillingen åpent med pasienten. Dersom bestråling gjennomføres, skal den preoperative tumorutbredelsen inkluderes i det kliniske målvolumet (CTV), men ikke normalt utseende («elektive») lymfeknuter. Aktuell stråledose er 2 Gy x25, oppstart innen 3 måneder. Total hjertedose bør være < 30 Gy. Postoperativ kjemoterapi vil ikke være aktuelt ved R0 stadium I-II.

Ved ikke-radikalitet (R1-R2) etter kirurgi er det større grunnlag for postoperativ bestråling, men det er heller ikke her klarlagt om dette øker overlevelsen (486). Spesielt aktuelt kan det være ved R2 og thymuskarsinom, og her kan man vurdere konkomitant kjemoradiasjon (2 Gy x30 med cisplatinholdig kjemoterapi, eksempelvis samme P-regime som benyttes ved stadium III NSCLC). Slik adjuvant behandling bør igangsettes innen 3 måneder etter operasjonen.

Ved store, primært inoperable svulster kan neoadjuvant behandling med kjemoradiasjon vurderes (486). Det blir da anbefalt cisplatinholdig kjemoterapi, så PV-kurer kombinert med 2 Gy x25 kan være et alternativ også her (487). Dersom fortsatt inoperabel etter denne stråledose, kan man vurdere å gå opp til totalt 60-66Gy, under forutsetning av tilfredsstillende hjertedose.

Anbefaling vedr adjuvant behandling av tymom

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

Ved R0-R1 gis 2 Gy x 25, mens ved R2 gis 2 Gy x30 med konkomitant kjemoterapi
Neoadjuvant kjemoradioterapi kan vurderes ved primært inoperable svulster

14.6.1 Palliativ behandling

Ved avansert sykdom eller metastaser kan cisplatinholdig kjemoterapi forsøkes, og de fleste vil også inkludere et antracyklin (488). En rekke regimer er forsøkt, men siden det ikke foreligger randomiserte studier kan man ikke anbefale ett regime over et annet. I Norge har man bl.a. benyttet EDP-kurer (etoposid, doxorubicin og cisplatin), men det såkalte ADOC-regimet (doxorubicin, cisplatin, vinkristin og cyklofosamid) er også en kombinasjon som er brukt internasjonalt, alternativt uten vinkristin. Siden antracykliner er hjertetoksisk, bør man vurdere å utelate dette om strålebehandling som involverer hjertet er gitt. Standard PV-kurer kan da være et alternativ. CT-basert evaluering bør gjøres etter 3 kurer, og antall kurer bestemmes av respons, toksistet, og evt. kumulativ cardiotoksisk dose for antracykliner.

14.6.1.1 EDP-kur:

Beh. Dag	Stoff	Dose
Dag 1	Doksorubicin	40 mg/m ² iv
Dag 2	Etoposid	100 mg/m ² iv
Dag 3	Etoposid	100 mg/m ² iv
Dag 3	Cisplatin	40 mg/m ² iv
Dag 4	Etoposid	100 mg/m ² iv
Dag 4	Cisplatin	40 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 29		

14.6.1.1 ADOC-kur:

Beh. Dag	Stoff	Dose
Dag 1	Doksorubicin	40 mg/m ² iv
Dag 1	Cisplatin	50 mg/m ² iv
Dag 3	Vinkristin	0,6 mg/m ² iv
Dag 4	Cyclofosamid	700 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 29		

Ved residiv kan monoterapi med pemetrexed (500 mg/kvm hver 3. uke) eller paklitaxel (175 mg/kvm hver 3. uke) forsøkes (489). Det er også rapportert at thymus-svulster som viser opptak ved Octreotid-scan har hatt effekt av subkutant Octreotid sammen med prednisolon. Responser var sett hos 12 av 38 pasienter (32 %), men alvorlige bivirkninger var hyppige (grad 4/5 hos 21%) (490). Det er også lovende studier med antistoff-basert terapi, blant annet mot insulin-lignende vekstfaktor (491). Palliativ strålebehandling, inkludert stereotaksi, er aktuelt ved metastaser. Siden sykdommen kan ha et indolent forløp kan høyere stråledoser enn de man benytter ved lungekreft være fornuftig. Molekylærpatologiske analyser er foreløpig ikke etablert del av diagnostikken. Det er likevel kasuistiske meddelelser og små ikke-randomiserte studier om genetiske aberrasjoner og tilhørende terapieffekter, slik at det kan vurderes å rekvirere slike analyser (f.eks. EGFR- og BRAF-mutasjonsbestemmelse) om annen terapi ikke er aktuell (489).

14.7 Oppfølging

Etter radikaloperasjon med frie reseksjonsrender (R0) av stadium I/II-svulster er prognosen svært god, med 10-årsoverlevelse fra 70-90 % for thymomer, lavere for thymuskarsinomer (471). Men residiver kan komme etter lang tid, spesielt gjelder dette thymomer. Pasienter med inoperabel sykdom som har gjennomgått onkologisk behandling bør også følges regelmessig, og kan f.eks. vurderes for stereotaktisk stråleterapi mot metastaser. Gitt sykdommens sjeldenhet vil det trolig være fornuftig med en viss sentralisering også av kontrollvirksomheten.

Anbefaling vedr oppfølging etter behandling for tymom

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

UTGÅTT

15 PROSESS OG METODE FOR UTARBEIDING AV RETNINGSLINJENE

15.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007-2010) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet er derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Nasjonal helseplan gir Helsedirektoratet en normerende 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 fremkaffet 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 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.

15.2 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 kunnskapsgrunnet for anbefalingene:

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

Kunnskapscenteret 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 Kunnskapscenteret vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapscenteret.

Kunnskapscenteret 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.guidelines.gov/>

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

Søk etter systematiske oversikter:

CRD-databasene: <http://www.crd.cork.ac.uk/crdweb/>

Cochrane Library: http://www.cochrane.org/inter-science/wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html

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

15.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I 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 Nivå 1b	A
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 Nivå 2b	B
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

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.

15.4 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, uttatt Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med - og utviklet behandlingsveiledning 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 arbeid 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 fageksperter, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet. Det ble bestemt 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 arbeidsgruppens sammensetning. RHF'ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinje arbeidet, jf. Oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet. Dette nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft har vært gradvis utviklet av en arbeidsgruppe bestående av en rekke fagpersoner som har fungert som enten forfatter eller referee. Forsker Lene Juvet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har bistått i arbeid med søk og med gradering av kunnskapsgrunnlaget.

- Retningslinjene har vært til behandling i styret i Norsk Lungekreftgruppe.
- Brukerorganisasjoner under Kreftforeningen har vært høringsinstans.
- Retningslinjene har vært forelagt de regionale helseforetakene.
- Retningslinjene har vært til uttalelse hos Den norske legeförening.

Redaksjonskomiteen har bestått av følgende fagpersoner:

- Odd Terje Brustugun (leder)
- Haseem Ashraf

- Roy Bremnes
- Lars Fjellbirkeland
- Øystein Fløtten
- Per Magnus Haram
- Ellinor Heitmann
- Rene van Helvoirt
- Elin Richardsen

Handlingsprogrammet har blitt fortløpende revidert, eldre versjoner er tilgjengelig søkbart i www.helsedirektoratet.no. Foreliggende versjon utkom 14. juli 2015.

15.5 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.

15.6 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 et nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten før de tas i bruk.

15.7 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

15.7.1 Endringer i Handlingsprogram for lungekreft m.v., revidert mai 2015 og publisert 11. mai 2015

I det følgende beskrives de vesentlige endringer som ble gjort ved siste revisjon:

Generelt er teksten oppdatert, til dels forkortet og referanselisten er også gjennomgått.

Tittelen er endret for å vise at thymom og mesoteliom også er omtalt

Forfatterlisten er oppdatert.

Oppdatert introduksjonskapittel med linker til andre internasjonale lungekreft-retningslinjer

Oppdatert epidemiologi-kapittel med nye kreftregister-data etc.

Pakkeforløpskapittel er uendret

Allmennpraksis-kapitlet er samkjørt med informasjonen i pakkeforløpsbeskrivelsen, og det er henvist til egen info om dette.

Omtalen av antitrombose-behandling er forkorta og flyttet til kap 12.

Utredningskapitlet er noe forenklet, referanser er oppdatert, og enkelte inkonsistenser er rettet. MR caput anbefales over CT. MR bekken anbefales som ledd i utredning av metastaser til columna, i tillegg til MR columna. Noen presiseringer vedr PET-merking og praksis-endring. Også i dette kapitlet er samkjøring mot pakkeforløpsdokumentene gjort.

I kapitlet om kurativ behandling er det gjort noen små justeringer av anbefalelse-anbefalinger, men indikasjonene er de samme. Ved postoperativ stråling pga N2-sykdom anbefales nå 50Gy. Det frarådes å gi vekstfaktorstøtte sammen med kjemoradioterapi. Kontrollen etter kurativ behandling er tydeliggjort, og ved kontrollen etter 18 mndr anbefales nå CT og ikke rtg totalt.

I palliasjonskapitlet er anbefalingen for stråleterapi av hjernemetastaser endret fra at stereotaksi kan vurderes ved 1-3 metastaser, til at det bør vurderes ved 1-4 metastaser. Stereotaksi er også nevnt som en mulighet ved columna-metastaser. Det er presisert at pemetrexed ikke bør benyttes ved plateepitelhistologi, og at EGFR-TKI bør benyttes i første linje ved påvist aktiverende EGFR-mutasjoner. Det er presisert at hos pasienter med tilbakefall etter førstelinjes behandling kan inklusjon i kliniske studier være et godt alternativ. Videre at erlotinib kan forsøkes i andre linje hos pasienter med ukjent mutasjonsstatus og sannsynlighet for positivitet. Det er anført en anbefaling vedr kontrollopplegg under og etter palliativ behandling, som i stor grad reflekterer dagens praksis. Kapitlet om kurativ behandling av småcellet lungekreft er oppdatert med nye referanser, det er presisert at kirurgi kan være aktuell behandling i tidlige stadier, og at dette krever grundig utredning med MR caput, PET-CT og evt mediastinal glandel-utredning. Ved kurativ stråleterapi anbefales nå hyperfraksjonert behandling 1,5Gy x2 x15, alternativt 2,8 Gy x15 eller 3Gy x10. Vekstfaktorstøtte frarådes. Videre anbefales inklusjon i den pågående Thora-studien. Fraksjoneringsopplegget for

profylaktisk hjernebestråling er nå forkortet fra 2Gy x15 til 2,5 Gy x10. Ved tilbakefall anbefales primært ACO-kurer, subsidiært peroralt toptekan, dersom repetert primærbehandling ikke anses aktuelt.

Også ved palliativ behandling av småcellet lungekreft anbefales nå 2,5 Gy x10 som profylaktisk hjernebestråling.

Kapitlet om neuroendokrine svulster er revidert i tråd med nye europeiske retningslinjer, med litt tettere kontrollopplegg initialt.

Kapitlene om malignt mesoteliom er nå slått sammen til ett kapittel, og omtalen av kirurgisk behandling er revidert i tråd med ny praksis ved Rigshospitalet i København, som foretar disse inngrepene. Man har gått vekk fra de mer omfattende inngrep med pleuropneumonektomi, til partiell pleurektomi og dekortisering. Postoperativ stråleterapi anbefales ikke uten ved makroskopisk tumorrest, men som adjuvant kjemoterapi benyttes. Utredning med PET-CT er nødvendig i de tilfeller hvor kirurgi kan være aktuelt, mens dette ikke er indisert ved sikker inoperabilitet. Klinisk studie med vedlikeholdsbehandling etter innledende kjemoterapi for inoperable pasienter er omtalt.

Et eget kapittel om utredning, behandling og oppfølging av epiteliale svulster i thymus er inkludert. Dette er en svært liten pasientgruppe, men spesielt ved lavgradige svulster skal oppfølgingstiden være lang.

16 REFERANSER

1. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén 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.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
3. Krefregisteret. *Kreft i Norge* 2013. Oslo: Krefregisteret; 2015.
4. Brustugun OT, Møller B, Helland A. Years of life lost as a measure of cancer burden on a national level. *Br J Cancer* 2014;111(5):1014-20.
5. Sagerup CM, Småstuen M, Johannessen TB, Helland Å, 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 difference diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117(2):294-9.
7. Sagerup CM, Smastuen M, Johannessen TB, Helland A, Brustugun OT. Increasing age and carcinoma not otherwise specified: a 40-year population study of 40,118 lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2012;7(1):57-63.
8. 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.
9. Helland A, Brustugun OT. [Lung cancer in smokers and never-smokers]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009;129(18):1859-62.
10. Sagerup CM, Nymoen DA, Halvorsen AR, Lund-Iversen M, Helland A, Brustugun OT. Human papilloma virus detection and typing in 334 lung cancer patients. *Acta Oncol* 2014;53(7):952-7.
11. Strand TE, Rostad H, Møller B, Norstein J. Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. *Thorax* 2006;61(8):710-5.
12. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Scott H, Heyerdahl Strøm E, 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.
13. 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.
14. 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.
15. Quinn VP, Hollis JF, Smith KS, Rigotti 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.
 16. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
 17. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. 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.
 18. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, 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.
 19. 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* 2002;26(9):1184-97.
 20. .
 21. Warth A, Muley T, Herpel E, Meister M, Harth 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):917-25.
 22. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.

29. 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.
30. Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, et al. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(4):731-6.
31. Sharples LD, Jackson C, Wheaton 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.
32. Gunluoglu M, Melek H, Medetoglu B, Demir A, Kara HV, 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.
33. Vansteenkiste J, De Ruysseker 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.
34. 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.
35. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Gumé E, De Masi 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.
36. Salati M, Brunelli A. Preoperative assessment of patients for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(4):289-94.
37. Brunelli A, Pompili C, Salati M. Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;13(2):72-8.
38. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Valera 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.
39. 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.
40. 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):e418-99.

41. 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.
42. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, 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.
43. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, Schell MJ, Lin Y, Russo S, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92(5):1213-23.
44. Alberts WJ, Physician ACoC. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132(2 Suppl):1S-19S.
45. Herder GJ, van Tinteren H, Gollig 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.
46. De Wever W, 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.
47. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, Nanni G, 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.
48. Gilman MD, Aquino SL. State-of-the-Art FDG-PET imaging of lung cancer. *Semin Roentgenol* 2005;40(2):143-53.
49. Truong MT, Erasmus JJ, Macapinlac HA, Marom EM, Mawlawi O, Redish 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):205-09.
50. Guerra L, De Ponti E, 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.
51. Bastarrika G, García-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.
52. 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.
53. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom 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.

54. Bunyaviroch T, Coleman RE. PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med* 2006;47(3):451-69.
55. 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.
56. 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.
57. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *Jama* 2007;297(9):953-61.
58. 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):32-39.
59. Søgaard K, Fischer B, Mortensen J, Højgaard 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.
60. 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.
61. MacManus M, Nestor U, Rosenzweig J, Carrio I, Messa 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.
62. Macmanus M, D'Costa I, Everitt S, Andrews J, Achery T, Binns D, et al. Comparison of CT and positron emission tomography/CT co-registered images in planning radical radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Australas Radiol* 2007;51(4):386-93.
63. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, Fossella FV, Chang Y. 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.
64. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Olters 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.
65. Sørensen L, Loog M, Lo P, Ashraf H, Dirksen A, Duin RP, et al. Image dissimilarity-based quantification of lung disease from CT. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2010;13(Pt 1):37-44.
66. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E, Group EGW. 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:v103-15.
67. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E, Group EGW. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v126-8.
68. Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: state of the art. *Respirology* 2004;9(3):300-12.
69. 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.
70. 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.
 71. Goeckjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 2011;65(1):39-59.
 72. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem* 2006;42:1-41.
 73. Song WA, Liu Y, 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;126(20):3244-8.
 74. Stovold N, 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.
 75. D'Urso V, Doneddu M, Marchesi L, Fedorico A, Pirina P, Giordano A, et al. Sputum analysis: non-invasive early lung cancer detection. *J Cell Physiol* 2013;228(5):945-51.
 76. Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, Lehtinen E, Eagan TM. Cost minimization analysis for combinations of sampling techniques in bronchoscopy of endobronchial lesions. *Respir Med* 2009;103(6):888-94.
 77. Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, Lehtinen E, Eagan TM. Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques. *BMC Pulm Med* 2008;8:12.
 78. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004;125(1):322-5.
 79. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavvar M, et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011;66 Suppl 3:iii1-21.
 80. 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.
 81. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann 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.
 82. Rivera MP, Mehta AC, Physicians ACoC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):131S-48S.
 83. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD, Physicians ACoC. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003;123(1 Suppl):89S-96S.
 84. Lee HS, Lee GK, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Nam BH, 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.
85. Griffin AC, Schwartz LE, Baloch ZW. Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens. *Cytojournal* 2011;8:20.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Manhire A, Chung M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003;58(11):920-36.
 89. Cardella JF, Miller DJ, Cole PE, Lewis CA, Radiology Sol. Society of Interventional Radiology position statement on radiation safety. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(9 Pt 2):S387.
 90. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Lukunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):878-86.
 91. Kato T, Koriyama C, Khan N, Samukawa T, Yanagi M, Hamada T, et al. EGFR mutations and human papillomavirus in lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78(2):144-7.
 92. Munavvar M, Khan MA, Edwards J, Anagaruddin Z, Mills J. The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease? *Eur Respir J* 2007;29(3):571-4.
 93. Bhattacharya S, Bairagya TD, Das A, Mandal S, Das S. Closed pleural biopsy is still useful in the evaluation of malignant pleural effusion. *J Lab Physicians* 2012;4(1):35-8.
 94. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Balisinger K, Vatabe 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.
 95. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31(8):992-1001.
 96. 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.
 97. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 2013;31(8):1112-21.
 98. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Jänne 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.
 99. 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.

100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246(3):697-722.
104. Austin J, Romney FM, Goldsmith LS. Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. *Radiology* 1999;212(1):115-20.
105. 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. *Br J Radiol* 2000;73(866):137-45.
106. Fischbach F, Knollmann F, Friesslhuber W, 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(1):77-83.
107. Gurney JW. Missed lung cancer at CT: imaging findings in nine patients. *Radiology* 1996;199(1):117-22.
108. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Eguchi A, 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.
109. Ko JP, Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, Rubinowitz AN, Lehman BS, et al. Wavelet compression of low-dose chest CT data: effect on lung nodule detection. *Radiology* 2003;228(1):70-5.
110. 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.
111. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics* 2014;34(6):1658-79.
112. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midhun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e93S-120S.
113. Godoy MC, Naidich DP. Overview and strategic management of subsolid pulmonary nodules. *J Thorac Imaging* 2012;27(4):240-8.
114. Chung JH, Choe G, Jheon S, Sung 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.

115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Aoki T, Nakada 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.
119. Naidich DP, Barber AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistlesi 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.
120. Ashraf H, Dirksen A, Hoff A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011;66(4):315-9.
121. MacMahon H, Austin JHM, 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.
122. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology* 2012;265(2):611-6.
123. 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.
124. 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.
125. Lim E, Beckles M, Warburton C, Baldwin D. Cardiopulmonary exercise testing for the selection of patients undergoing surgery for lung cancer: friend or foe? *Thorax* 2010;65(10):847-9.
126. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65(4):281-393.
127. 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.
128. Ashraf H, de Hoop B, Shaker SB, Dirksen A, Bach KS, Hansen H, et al. Lung nodule volumetry: segmentation algorithms within the same software package cannot be used interchangeably. *Eur Radiol* 2010;20(8):1878-85.
129. Spiro SG. Screening for lung cancer: we still need to know more. *Thorax*

- 2012;67(4):283-5.
130. Vansteenkiste J, Dooms C, Mascaux C, Nackaerts K. Screening and early detection of lung cancer. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x320-7.
 131. 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.
 132. 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.
 133. Aberle DR, DeLello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369(10):920-31.
 134. Dominici L, Rotoloni M, Montovani 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. *BMJ Cancer* 2012;12:18.
 135. Oken MM, Hocking WC, 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.
 136. Refai M, Brunelli A, Salati M, Pompili C, Lumè F, Sabbatini A. Efficacy of anterior fissureless technique for right upper lobectomies: a case-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(6):1043-6.
 137. Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC, Physicians ACoC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128(1 Suppl):203S-20S.
 138. Hishida T, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Honii G-i, Iwawaki 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.
 139. Berry MF, D'Amico TA, Onaitis MW, Kelsey CR. Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer does not compromise oncologic efficacy. *Ann Thorac Surg* 2014;98(1):197-202.
 140. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015.
 141. 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; discussion 22-3.
 142. 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):691-98.
 143. McKenna RJ, Mahtabifard A, Yap J, McKenna R, 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):733-36.
 144. Miller JI, Hatcher CR. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with

- marked impairment of pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1987;44(4):340-43.
145. 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):42-46.
 146. 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.
 147. 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.
 148. 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.
 149. De Ruyscher D, Nakajawa K, Asamura H. Surgical and nonsurgical approaches to small-size nonsmall-cell lung cancer. *Eur Respir J* 2014;44(2):483-94.
 150. Ferguson WK, Jimman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):1782-88.
 151. Keller SM, Adak S, Wagner H, Hainsworth DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages I and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):358-65; discussion 65-6.
 152. 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(6):628-38.
 153. Vrdoljak E, Mise K, Sapunar D, Rozga A, Marusic M. Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994;105(6):1797-800.
 154. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, Kim AW, Decker DD, Husain Z. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol* 2015;10(1):148-55.
 155. 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.
 156. Slater JD, Ellerbroek NA, Barkley HT, 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.
 157. 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):3290-96.
 158. Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 2013;24(6):1543-8.

159. Haasbeek CJA, 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.
160. 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.
161. 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.
162. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-60.
163. 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. 2004. p 3852-59.
164. 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. 2004. p 414-19.
165. Winton T, Livingston R, Johnson D, Riggs 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.
166. 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):90-84.
167. Fruh M, Rolland E, Pignon J-P, Seymour L, Ding K, Tribuzio D, 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.
168. 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.
169. 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.
170. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992;53(6):992-8.
171. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier Sánchez J, 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
 175. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.
 176. Dillman RO, Harndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8421 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(17):1210-15.
 177. Le Chevalier T, Arzoo A, 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 1:239-44.
 178. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, 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.
 179. Bi N, Wang L. Superiority of concomitant chemoradiation over sequential chemoradiation in inoperable, locally advanced non-small cell lung cancer: challenges in the selection of appropriate chemotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2015;25(2):122-32.
 180. De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M, Pijls-Blohannesma J, 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.
 181. Bunn PA, Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch J, 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.
 182. Pancoast H. Superior pulmonary sulcus tumor. *JAMA* 1932;99:1391-6.
 183. Narayan S, Thomas CR, Jr. Multimodality therapy for Pancoast tumor. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(9):484-91.
 184. 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.
 185. Shaw RR, Paulson DL, Kee JL. Treatment of Superior Sulcus Tumor by Irradiation Followed by Resection. *Ann Surg* 1961;154(1):29-40.
 186. Rusch VW. Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol* 2006;7(12):997-1005.
 187. Handy 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):1855-59.
188. 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):1511-16.
 189. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N. Long-term postthoracotomy pain. *Chest* 1991;99(2):270-74.
 190. 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):50-55.
 191. 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.
 192. Fogh S, Yip SS. Symptom management during the radiation oncology treatment course: a practical guide for the oncology clinician. *Semin Oncol* 2014;41(6):764-75.
 193. Vogelius R, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol* 2012;51(8):975-83.
 194. Cannon DM, Mehta MP, Adkison JB, Khuntia D, Traynor AM, Tomé WA, et al. Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4343-8.
 195. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):5-24.
 196. Choi NC, Kanarek DJ. Toxicity of thoracic radiotherapy on pulmonary function in lung cancer. *Lung Cancer* 1994;10 Suppl 1:29-30.
 197. .
 198. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Gagliardi G, Lax I, Werber B, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer - a first report of toxicity related to COPD/COPD in a non-randomized prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2008;88(3):359-67.
 199. 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.
 200. Harpole DH, 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. 1995. p 51-56.
 201. 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):120-29.
 202. 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):331-38.
 203. 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.

204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, 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.
208. 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(2):112-21.
209. Rubins J, Unger M, Collins GL, Physicians ACoC. 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-67S.
210. Sonobe M, Yamada T, Sato H, Menju T, Toyama 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.
211. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco D, 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; discussion 81-2.
212. Vansteenkiste J, Crinò 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.
213. Gorenberg M, Bar-Shalom R, Israel O. Patterns of FDG uptake in post-thoracotomy surgical scars in patients with lung cancer. *Br J Radiol* 2006;81(970):821-5.
214. 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.
215. Shon IH, O'doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. *Semin Nucl Med* 2002;32(4):240-71.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten 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.
 220. Helbekkmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, Brunsvig PF, von Plessen C, 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.
 221. 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.
 222. Janni W, Koch M, Sommer J, 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.
 223. Abratt RP, Bogart JA, Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;37(3):225-33.
 224. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4001-11.
 225. Sundstrom S, Bremnes R, Aasebo U, Aamdal S, Hatlevoll R, Brunsvig P, et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (7 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.
 226. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, Helbekkmo N, Fløtten O, Aasebø U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2013;109(6):467-75.
 227. 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):465-65.
 228. 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):141-48.
 229. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases - authors' reply. *Lancet Oncol* 2014;15(7):e248.
 230. 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.
 231. Rodrigus P, de Brouwer P, 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.
232. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010;362(12):1119-27.
233. Yang SY, Kim DG, Lee SH, Chung HT, Paek SH, Hyun Kim J, 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.
234. 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.
235. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Létourneau D, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol* 2014;9:226.
236. Azzoli C, Baker S, Tomlin S, Pao 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.
237. Goffin J, Lacchetti C, Ellis M, Tang YC, Evans WK, Care LCDSGoCCOsPiE-B. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74.
238. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Rossella F, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy as 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.
239. 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.
240. Barlesi F, Pujol J-L. 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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):92-98.
244. 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.
245. Jensen LH, Osterlind K, Rytter 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.
246. 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):994-991002.
 247. Le Lay K, Myon E, Hill S, Riou-Franca L, 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.
 248. Han S-W, Kim T-Y, 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.
 249. 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(2):21-30.
 250. Mitsudomi T, Kosaka T, Andoh 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.
 251. Helland Å, Skaug HM, Kleinerberg 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):947-53.
 252. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chhvatva DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
 253. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Carceres C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361(10):958-67.
 254. 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.
 255. 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.
 256. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe 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.
 257. 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):2380-8.
 258. 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.
259. Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowlati 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):863-69.
 260. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, 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.
 261. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22(5):785-94.
 262. Thatcher N, Nicolson M, Groves RW, Steele J, Eaby B, Dunlop J, et al. Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the u.k. *Oncologist* 2009;14(8):846-47.
 263. Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J, 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.
 264. 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(2):253-63.
 265. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, von Pawel J, 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.
 266. Zinner RG, Novello S, Peng G, Herbst R, Omasaju 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.
 267. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Mazzaack 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.
 268. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczesna A, Juhász 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.
 269. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(4):591-98.
 270. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*

- 2013;31(23):2895-902.
271. 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.
 272. 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.
 273. Reck M, von Pawel J, 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.
 274. Reck M, von Pawel J, 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.
 275. 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.
 276. Coleman R, Heidenreich A, Cell R. Managing metastatic bone disease: three case studies. *Semin Oncol* 2004;31(5 Suppl 14):83-6.
 277. Al Husaini H, Wheatley-Price S, Clemens M, Shepherd FA. Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2009;4(2):251-9.
 278. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson C, Gralla R, Rouke 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.
 279. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach JV, Perrotti G, et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3(4):430-40.
 280. 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.
 281. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, 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.
 282. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):981-8.
 283. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas 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.

284. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-97.
285. 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.
286. 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(11):1836-43.
287. Soda M, Choi J, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561-6.
288. Vidal J, Lavé S, de Muga S, González I, Pijuan 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):1816-21.
289. 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.
290. 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.
291. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2013;13(10):685-700.
292. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):300-6.
293. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox E, 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.
294. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94.
295. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
296. 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.
297. 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.
298. Wynes MW, Sholl LM, Dietel 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.
299. McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, Salameire 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.
 300. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30(8):863-70.
 301. Gold KA. ROS1--targeting the one percent in lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):2030-1.
 302. 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.
 303. Massarelli M, 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* 2013;39(1):55-61.
 304. Desai SJ, Mehta AC, Van der Brugg Medendorp S, Golish JA, Ahmad M. Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. *Chest* 1998;94(5):930-4.
 305. Bolliger CT, Sutedja TG, Strassz J, Freitagn L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006;27(6):1258-7.
 306. Huber RM, Fischer R, Hautman H, Bolliger CT, 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.
 307. Chella A, Ambrogi MC, Ribechini A, Mussi A, Fabrini M, 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.
 308. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, Physicians ACoC. 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.
 309. 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.
 310. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1278-97.
 311. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996;110(6):1536-42.
 312. Brokx HAP, Risse EK, Paul MA, Grunberg K, Golding RP, Kunst PWA, et al. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(4):973-78.
 313. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic

- non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
314. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008;84(994):418-27.
 315. 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.
 316. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD001316.
 317. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007;356(18):1862-69.
 318. Cardona A, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2).
 319. George J, Jeeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic epidural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4).
 320. Sørensen S, Helweg-Jarsen 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.
 321. Klimo P, Thompson CJ, Kesler JRM, 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.
 322. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Sosis 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.
 323. Saunders Y, Ross JR, Bradley KE, Edmonds PM, Payne S. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. 2004. p 418-41.
 324. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus J, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654-6.
 325. Simon GR, Turrisi A, Physicians ACoC. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):324S-39S.
 326. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer* 2010;116(5):1350-7.
 327. 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-23S.
 328. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi99-105.

329. Sørensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E, Group EGW. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v120-5.
330. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(10):1132-9.
331. Ignatius Ou SH, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM Edition. *J Thorac Oncol* 2009;4(3):300-10.
332. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):215-9.
333. Bischof M, Fobus J, Herfarth K, Muley T, Kappes J, Storz K, et al. Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-II with or without radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2007;183(12):679-84.
334. Rea F, Collegaro 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):398-401.
335. Brock MV, Hooker CA, Syphard H, Westra W, Xu L, Alberg AJ, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(1):64-72.
336. Shepherd FA, Evans WK, Feld R, Young V, Patterson GA, Ginsberg R, et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1988;6(5):832-6.
337. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japanese Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):977-83.
338. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, Luce S, Sotiriou C, Vermoyen R, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998;19(2):141-51.
339. Sculier JP, Joss RA, Schefer H, Hirsch FR, Hansen HH. Should maintenance chemotherapy be used to treat small cell lung cancer? *Eur J Cancer* 1998;34(8):1148-55.
340. 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.
341. 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.
342. 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.

343. 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).
344. 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.
345. 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.
346. Pignon JP, Arriagada R. Role of thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: quantitative review based on the literature versus meta-analysis based on individual data. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1819-20.
347. Pijls-Johannesma MCC, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1).
348. Murray N, Goss P, Pater JL, Johnson 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):335-44.
349. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugura 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 JCO9401. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3054-60.
350. Turrisi AT. Integrating thoracic radiotherapy in the treatment of limited small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(12 Suppl 2):15-18.
351. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komisar 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.
352. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SD, 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.
353. 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. 1987. p 592-600.
354. Arriagada R, Le Chevalier T, 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.
355. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341(7):476-84.
356. 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):1752-58.

357. Zhu H, Guo H, Shi F, Zhu K, Luo J, Liu X, et al. Prophylactic cranial irradiation improved the overall survival of patients with surgically resected small cell lung cancer, but not for stage I disease. *Lung Cancer* 2014;86(3):334-8.
358. Le Péchoux 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.
359. Wolfson AH, Bae K, Kuniki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, et al. Primary analysis of a phase III randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):77-84.
360. Le Péchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Wanders R, Lerouge D, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol* 2011;22(5):1154-63.
361. Quon H, Shepherd FA, Payne DG, Coy P, Marras 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.
362. 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.
363. Thatcher N, Faivre-Finn C, Lorigan P. Management of small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 2:ii235-9.
364. 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.
365. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá 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.
366. 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.
367. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, Moreau L, Bildat S, Ranson M, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1743-49.
368. 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.
369. 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):601-07.
 370. 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):4261-67.
 371. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura 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.
 372. Hanna M, Bunn PA, Janger C, Einhorn L, Guthrie T, 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.
 373. Lara PN, 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):2530-35.
 374. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag J, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9972):36-42.
 375. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Misavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2092-9.
 376. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Sng M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664-72.
 377. Chen G, Huynh M, Chen A, Fehrenbacher L, Gandara D, Liao D. Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008;9(1):35-38.
 378. Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio O, Bonfill Cosp X, Agra Varela Y. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD001990.
 379. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, Sun R, Ozretic L, Seidel D, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* 2014;5:3518.
 380. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015.
 381. Travis WD. Lung tumours with neuroendocrine differentiation. *Eur J Cancer* 2009;45 Suppl 1:251-66.
 382. Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine.

- Thorac Surg Clin 2014;24(3):257-66.
383. 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.
 384. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30 Suppl 1:3-7.
 385. 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.
 386. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):931-69.
 387. Harpole DJ, 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; discussion 54-5.
 388. Fink G, Kirschner 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.
 389. Reidy-Lagunes DL, Bollub MJ, Saitz L. 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.
 390. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van der Velthuisen W, 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.
 391. 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 78-9.
 392. 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.
 393. 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.
 394. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010;89(3):998-1005.
 395. Wirth LJ, Carter MR, Jänne PA, Johnson BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004;44(2):213-20.
 396. Cañizares MA, Matilla JM, Cueto A, Algar 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.
 397. 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):29-34.
398. 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.
399. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjård P, Fjällskog ML, Oberg K, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001;12(10):1383-91.
400. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979;2(4):327-34.
401. Modlin IM, Latif A, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(7):775-82.
402. Ekeblad S, Sundin A, Jansson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):2986-91.
403. Kulke MH, Lenz HJ, Marshall 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.
404. Pavel ME, Hainsworth JD, Boudin E, Peeters M, Hörsch 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.
405. Mackley HB, Videtic GM. Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(12):1527-43; discussion 44-5, 49.
406. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Iwano H, Nishitani T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(2):285-92.
407. García-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Gonzalez 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-EPAR). *Ann Thorac Surg* 2000;70(1):258-63.
408. Gollard R, Jhatakia S, Elliott M, Kosty M. Large cell/neuroendocrine carcinoma. *Lung Cancer* 2010;69(1):13-8.
409. 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.
410. 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.
411. 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.

412. Mazières 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.
413. 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.
414. 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.
415. 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. *Anticancer Drugs* 2010;21(1):89-93.
416. Filosso PL, Ruffini E, Liario 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.
417. 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):17-23.
418. Igawa S, Watanabe R, Ito I, Murakami H, Takahashi T, Nakamura Y, et al. Comparison of chemotherapy for unresectable pulmonary high-grade non-small cell neuroendocrine carcinoma and large cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68(3):438-45.
419. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim HK, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2011;72(2):365-70.
420. Kozuki T, Fujimoto N, Ueoka H, Kiura K, Fujiwara K, Shiomi K, et al. Complexity in the treatment of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(3):147-51.
421. 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.
422. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353(15):1591-603.
423. Ulvestad B, Kjaerheim K, Moller B, Andersen A. Incidence trends of mesothelioma in Norway, 1965-1999. *Int J Cancer* 2003;107(1):94-98.
424. Helland Å, Solberg S, Brustugun OT. Incidence and survival of malignant pleural mesothelioma in Norway: a population-based study of 1686 cases. *J Thorac Oncol* 2012;7(12):1858-61.
425. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2081-90.
426. Ribak J, Selikoff IJ. Survival of asbestos insulation workers with mesothelioma. *Br J Ind Med* 1992;49(10):732-35.

427. 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.
428. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009;136(3):888-96.
429. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35(3):479-95.
430. Kao SC, Yan TD, Lee K, Burn J, Henderson DW, Klebe S, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011;6(3):602-5.
431. Greillier L, Chevailles A, Fraticelli A, Scherpereel A, Barlesi F, Tassi G, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2007;110(10):2248-52.
432. Truong MT, Viswanathan C, Godoy MB, Carter BW, Marom EM. Malignant pleural mesothelioma: role of CT, MRI, and PET/CT in staging evaluation and treatment considerations. *Semin Radiol Oncol* 2013;48(4):323-34.
433. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney L, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *Clin Oncol* 2012;30(13):1541-9.
434. Schneider J, Hoffmann H, Daneman H, Herth FJ, Meister M, Muley T. Diagnostic and prognostic value of soluble mesothelin-related proteins in patients with malignant pleural mesothelioma in comparison with benign asbestosis and lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3(11):1317-24.
435. Larson T, Melnikova N, Davis SI, Jamison P. Incidence and descriptive epidemiology of mesothelioma in the United States, 1999-2002. *Int J Cancer Environ Health* 2007;13(4):398-403.
436. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley M, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(5):647-67.
437. Chiriac LR, Pinkus GS, Pinkus JL, Godleski J, Sugarbaker DJ, Corson JM. The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. *Am J Cancer Res* 2011;1(1):14-24.
438. Ordóñez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol* 2007;38(1):1-16.
439. 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):763-68.
440. 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):1090-96.

441. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, Eapen G, Jimenez CA, Lee JH, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009;88(3):862-8; discussion 68-9.
442. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(1):54-63.
443. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extrapleural 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.
444. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezzak 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):1473-8.
445. Krug LM, Piantadosi, 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):2907-13.
446. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis W, 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.
447. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, O'Riordan PG. Systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010;5(10):1692-703.
448. Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Ebers WK. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2006;80(1):13-8.
449. 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.
450. Bissett D, Macbeth FR, Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991;3(6):315-7.
451. Holsti LR, Pyrhonen S, Kajanti M, Mantyla M, Mattson K, Maasilta P, et al. Altered fractionation of hemithorax irradiation for pleural mesothelioma and failure patterns after treatment. *Acta Oncol* 1997;36(4):397-405.
452. 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.
453. De Ruyscher D, Slotman B. Treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey. *Radiotherapy and Oncology* 2003;68(3):299-302.
454. van Thiel ER, Surmont VF, van Meerbeeck JP. Malignant pleural mesothelioma: when is radiation therapy indicated? *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(4):551-60.
455. Waite K, Gilligan D. The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural

- mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(3):182-7.
456. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 1999;43(3):511-16.
 457. 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.
 458. 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.
 459. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2005;74(1):18-22.
 460. Kelly RJ, Charon D, Hassan R. Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2011;73(3):256-63.
 461. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS, Care LCDSGoCCOsPIE-b. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006;1(6):591-601.
 462. Vogelzang NJ, Rusthoven J, 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.
 463. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, van der Auweraer 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* 2007;23(28):3881-9.
 464. Green J, Dunder Y, Dodd S, Dickson 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).
 465. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Kretzschmar M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):756-63.
 466. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley 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.
 467. Hillerdal G, Sorensen JB, Sundstrom 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.
 468. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1).
 469. Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends Immunol* 2012;33(6):256-63.

470. Kelly RJ. Thymoma versus thymic carcinoma: differences in biology impacting treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(5):577-83.
471. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5(10 Suppl 4):S304-12.
472. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis* 2011;2011:474512.
473. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1710-6.
474. .
475. Romi F, Skein SO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000;247(5):369-75.
476. Fujii Y. Published guidelines for management of thymoma. *Thorac Surg Clin* 2011;21(1):125-9.
477. Marchevsky M, Marx A, Ströbel P, Suster S, Venuta F, Marino M, et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1724-9.
478. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1730-8.
479. Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris C. World Health Organization Classification of tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.
480. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa J, Matsumura A, Maeda H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94(3):624-32.
481. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;407(2):119-49.
482. Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen B, et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria, and Reporting. *J Thorac Oncol* 2014;9(5):596-611.
483. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):911-9.
484. Komaki R, Gomez DR. Radiotherapy for Thymic Carcinoma: Adjuvant, Inductive, and Definitive. *Front Oncol* 2014;3:330.
485. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, et al. Thymic Carcinoma: A Cohort Study of Patients from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Oncol* 2014;9:541-48.
486. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1691-7.
487. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, Choi N, Fidias P, Liu G, et al. Neoadjuvant

- chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):36-44, 46.e1.
488. Wei ML, Kang D, Gu L, Qiu M, Zhengyin L, Mu Y. Chemotherapy for thymic carcinoma and advanced thymoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD008588.
489. Berardi R, De Lisa M, Pagliaretta S, Onofri A, Morgese F, Savini A, et al. Thymic neoplasms: An update on the use of chemotherapy and new targeted therapies. A literature review. *Cancer Treat Rev* 2014;40(4):495-506.
490. Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS, Trial ECOGPI. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22(2):293-9.
491. Rajan A, Carter CA, Berman A, Cao L, Kelly RJ, Thomas A, et al. Cixutumumab for patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumours: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):191-200.
492. 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.
493. Lund-Iversen M, Kleinberg L, Fjellskjeland L, Helland A, Brustugun OT. Clinicopathological Characteristics of 11 NSCLC Patients with EGFR-Exon 20 Mutations. *J Thorac Oncol* 2012;7(9):1471-3.
494. Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der Chonjanski A. 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* 2011;28(31):4769-77.
495. Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Egei M, Bekke K, Lund-Iversen M, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014;84(1):36-8.

17 VEDLEGG

17.1 Stadium og TNM-system, lungekreft

17.1.1 TNM klassifisering, UICC 7. utgave (508)

TX	Primærtumor kan ikke påvises. Tumor bekreftes ved cytologi av ekspektorat / bronkial skylleveske, men kan ikke påvises radiologisk eller bronkoskopisk
T0	Ingen erkjennbar primærtumor (verken radiologisk eller cytologisk)
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm i største diameter omgitt av lungeparenkym eller viscerale pleura, distalt for hovedbronkus (bronkoskopi)
T1a	Tumor ≤ 2 i største diameter (og overflattisk tumor begrenset til bronkialvegg uavhengig av størrelse og lokalisasjon)
T1b	Tumor > 2 cm, men ≤ 3 cm, i største diameter
T2	Tumor > 3 cm og ≤ 7 cm i største diameter
T2a	Tumor > 3 cm, men ≤ 5 cm i største diameter Eller tumor som affiserer hovedbronkus ≥ 2 cm fra carina Eller tumor som invaderer pleura viscerale Eller tumor som gir partiell atelektase/obstruksjon av pneumoni
T2b	Tumor > 5 cm, men ≤ 7 cm i største diameter
T3	Tumor > 7 cm eller tumor (uansett størrelse) med en eller flere følgende egenskaper: <ul style="list-style-type: none">• Innvekst i brystvegg (inkludert Pancoast/superior sulcus svulster <i>uten</i> affeksjon av corpus vertebra, spinalkanal, subklaviakar, 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 lungen• 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 subclaviar- 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

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	3 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 contralateral lobe; pleural nodules or malignant pleural or pericardial effusion
M1b	Distant metastasis

17.2 Stadium og TNM-system, mesotheliom

17.2.1 TNM klassifisering, UICC 7. utgave

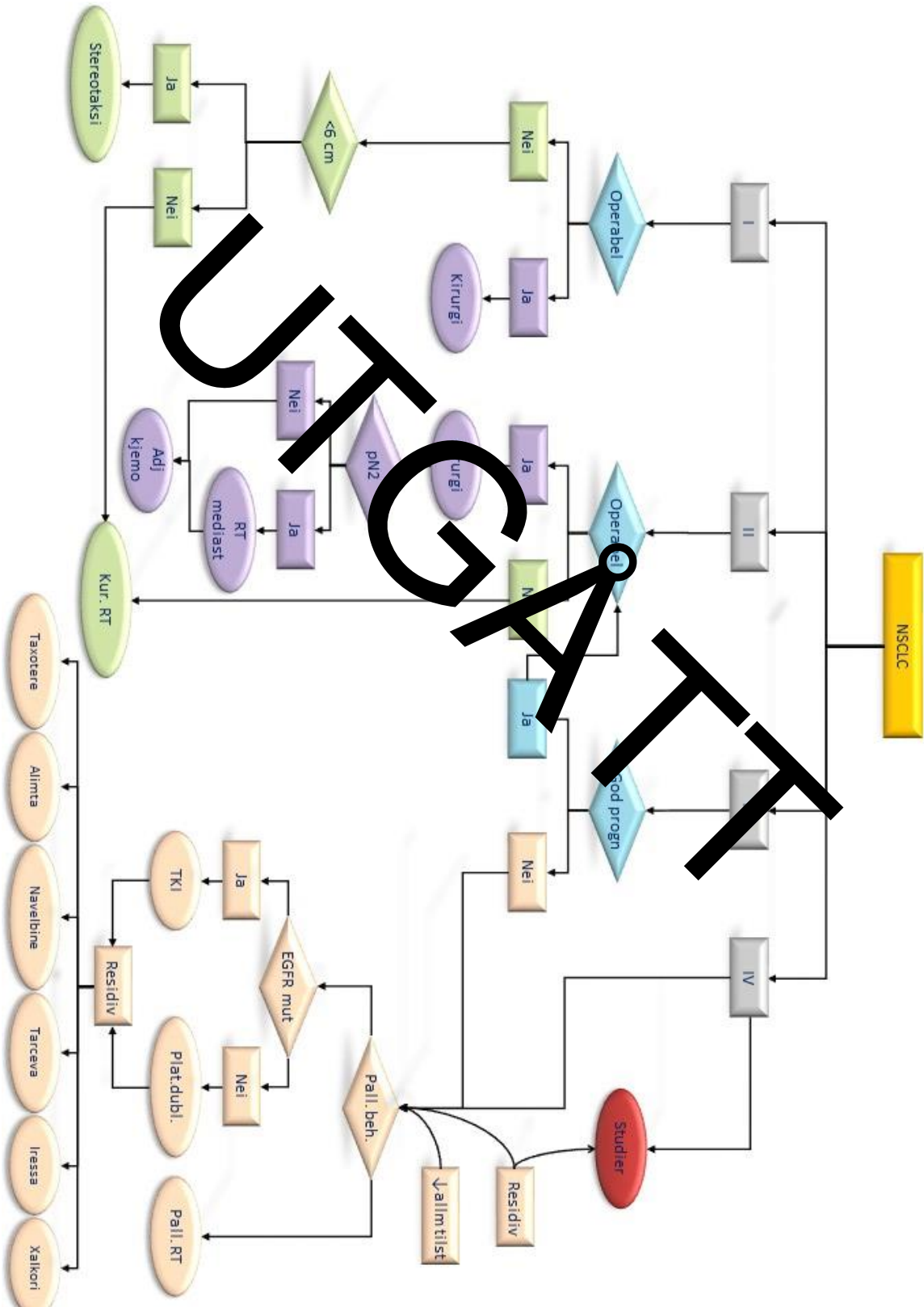
T1	Ipsilateral parietal pleura
T1a	No visceral pleura
T1b	Visceral pleura
T2	Ipsilateral lung or diaphragmatic muscle
T3	Endothoracic fascia, mediastinal fat, focal chest wall or non-transmural pericardium
T4	Contralateral pleura, peritoneum, diffuse or multifocal chest wall, mediastinal organs, myocardium, 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 metastasis

17.2.2 Stadielinndeling, 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

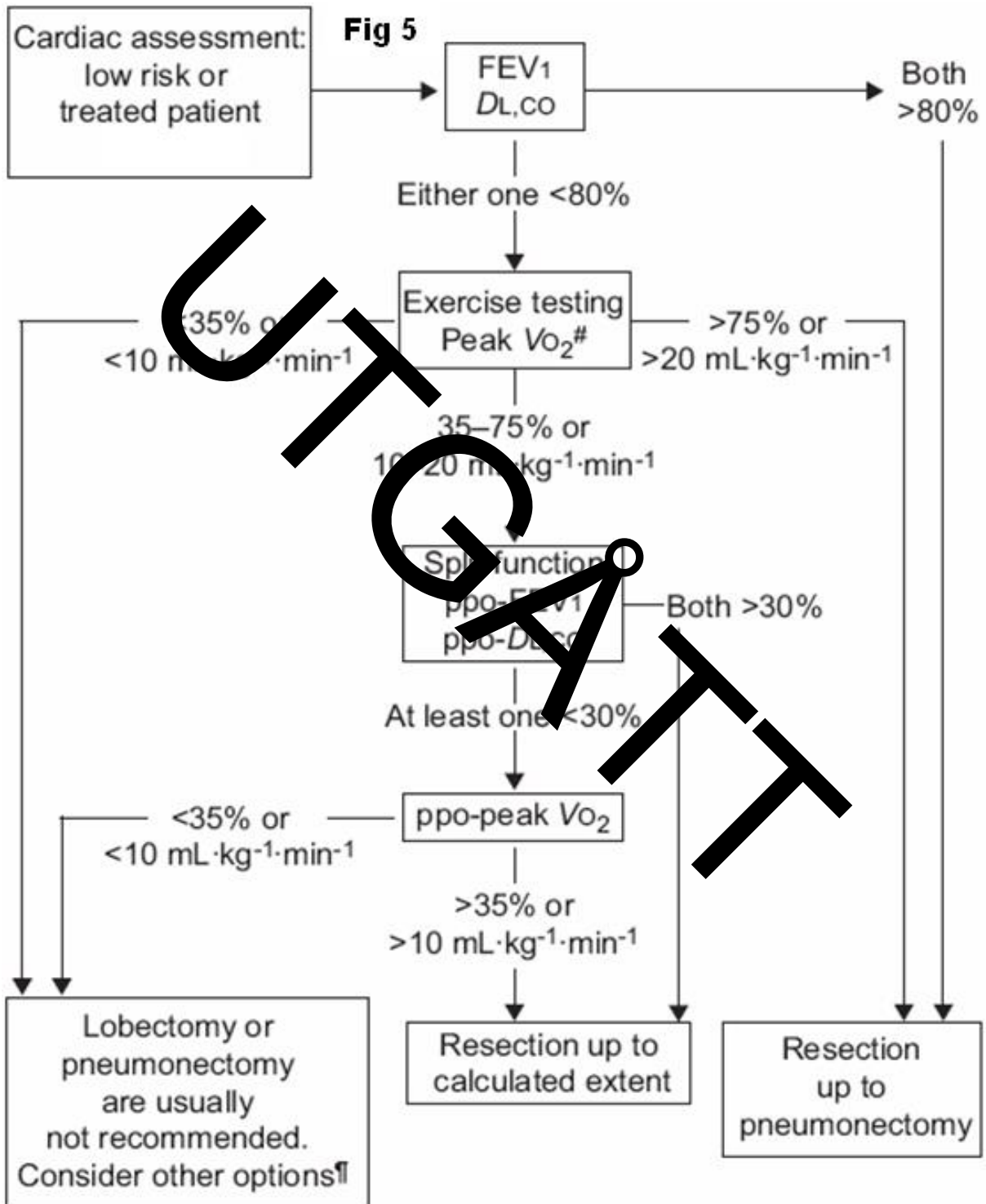
TNM	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

17.3 Behandlingsalgoritme NSCLC



17.4 Vurdering av pasient

17.4.1 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

17.4.2 Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO₂Max

17.4.2.1 Lobektomi

pre FEV1 = % av predikert verdi av FEV1 (post-bronkodilatator)

Antall segmenter tiltenkt fjernet kirurgisk (totalt: 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

17.4.2.2 Pneumektomi

pre FEV1 = % av predikert verdi av FEV1 (post bronkodilatator)

Kvantitativ lunge-perfusjonsscintigrafi:

predikert postoperativ (ppo) FEV1 = pre FEV1 x (1 - andel perfusjon i den del av lunge som skal fjernes)

ppo for DLCO og VO₂ max regnes ut på samme måte

17.4.3 Praktisk eksempel på bruk av algoritme for å estimere predikert postoperativ 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
$\text{ppo FEV1} = \text{pre FEV1} \times ((19-a) - b) / 19$	$\text{ppo FEV1} = \text{pre FEV1} \times (1 - \text{andel perfusjon resektert lunge})$
RUL =3, ML =2, RLL =5, LUL =3, L =2, LL =4 Totalt 19 segmenter	

• **UL-lobectomi sin:** $\text{ppo FEV}_1 = 1.0L \times 0.8 = 0.8L$ (30%)
 (obstruerte = 0 og resekterte segmenter =1)

• **Bilobectomi (OL+Lingula):** $\text{ppo FEV}_1 = 1.0L \times 0.7 = 0.7L$ (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

17.4.4 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 –(41)

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 eller ikke alene)
3. Anamnese på hjertesvikt (kompetent eller tidligere)
4. Diabetes mellitus, IDDM (innen trengende)
5. Tidligere hjerneslag
6. Preoperativ serum kreatinin >2.0 mg/dL (177 µmol/L)

Sannsynlighet for kardial død, non-fatal myokard infarkt, 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: 0.5-1.4)
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

17.4.5 ECOG-status

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 hjelpeetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol
5	Død

17.5 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 (ca 1,8-2 ml pr kg) og kroppshøyde, 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
- Undersøkelsen rekonstrueres med
 - 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 (119)

17.6 Forslag til mal for beskrivelse av CT 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>.

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 / nettglass) lesjon som i aksialplanet måler (mm x mm) og har størst diameter (mm) i (koronal- / sagittalplanet). Den er (spikulert / lobulert / jevnt avgrenset). Den ligger (i / mellom) (...). 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 / parallelle 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 TnNmMn).

17.7 Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet

Modellen som beregner risikoen for malignitet beskrives ved følgende ligning (45):

Sannsynlighet for malignitet = $e^a / (1 + e^a)$

$a = -6.8272 + (0.0391 \times \text{alder}) + (0.7917 \times \text{tobakksrøyking}) + (1.3388 \times \text{kreft}) + (0.1274 \times \text{diameter}) + (1.0407 \times \text{spikulering}) + (0.7838 \times \text{lokalisasjon})$

der e (2,7182) er grunntallet i den naturlige logaritme, alder er pasientens alder i år, tobakksrøyking = 1 hvis pasienten er nåværende eller tidligere røyker (ellers 0), kreft=1 hvis pasienten har en

sykehistorie med tidligere ekstratorakal kreft som var diagnostisert for >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 (http://www.nucmed.com/nucmed/SPN_Risk_Calculator.aspx).

17.8 Besvarelse av resektater

- Angi tumors histologiske type (94,492)
- Tumors lokalisasjon (bronkus/perifer/annet)
- Tumors størrelse/angi største diameter (mm)
- Tumors utbredelse
- Refleksjonsrenn i bronkus/store kar/tilheftet vev: (fri/ikke fri)
- Gjennombrudd 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)

17.9 Molekylær diagnostikk

Prøvetaker: viktig å sikre mest mulig biopsimateriale/cytologisk materiale. Det som 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 deteksjonssensitivitet kan detektere mutasjoner med < 10 % innhold av tumorceller.

17.9.1 Svrrapporten 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, dekalsinert materiale)
- Analyse på molekylær patologiske avdelinger bør gjøres minst en gang ukentlig, med maks svar 10 arbeidsdager

17.9.2 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 (493).

Det finnes flere metoder for påvisning av mutasjoner i EGFR-genet, deriblant DNA sekvensering og Amplification Refractory Mutation Systems (ARMS).

17.9.3 EML4-ALK translokasjoner

Translokasjoner 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 (Xalkori®). Det anbefales at alle pasienter som i dag testes for EGFR-mutasjoner testes med IHC som primærscreening 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 (96,99).

17.9.4 KRAS mutasjoner

KRAS mutasjoner forekommer hos opptil 30 % med adenokarsinom, og hyppigst påvist hos ikke-asiatere og røykere (494). 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 (96).

U T G A T T E



Helsedirektoratet

Postadresse: Pb. 7000,
St. Olavs plass, 0130 Oslo

Telefon: +47 810 20 050

Faks: +47 24 16 30 01

E-post: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no