

UTGÅTT

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

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

Utgitt: 12/2018 12. utgave

Bestillingsnummer: IS-2787
ISBN 978-82-8081-540-8-6

Utgitt av: Helsedirektoratet

Kontakt: Avdeling spesialisthelsetjenester

Postadresse: Pb. 2020 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo

Tlf.: 810 20 0500
Epost: postmottak@helsedir.no
www.helsedirektoratet.no

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

Tidligere utgaver: 07/2017: IS-2741

05/2018: IS-2730

02/2018: IS-2707

08/2017: IS-2654

10/2016: IS-2554

06/2016: IS-2487

05/2015: IS-2337

12/2014: IS-2262

09/2014: IS-2209

01/2014: IS-2124

04/2013: IS-2060

Forord

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

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdlig 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 kreftpasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet bør å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremstilt 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 faglig ansvar 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 i 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 vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom er publisert 07.12.2018 og er 12. utgave av handlingsprogrammet.

Bjørn Guldvog



Helsedirektør

Innhold

FORORD	3
INNHold	4
INNLEDNING	12
Hovedpunkter ved revisjon februar 2018	13
Oppdateringer i mai, juli og desember 2018 etter beslutninger i Beslutningsforum	13
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	14
1 FIGURLISTE	31
2 FORKORTELSER	32
3 EPIDEMIOLOGI	36
3.1 Forekomst	36
3.1.1 Kjønn	36
3.1.2 Alder	37
3.2 Stadiefordeling	37
3.3 Histologi	38
3.4 Røyking	38
3.5 Overlevelse	40
4 FASTLEGENS ARBEID OG ANSVAR VED LUNGEKREFT, MESOTELIOM OG TYMOM	42
4.1 Fastlegens rolle i forebygging av lungekreft	42
4.2 Fastlegens rolle i diagnostikk og henvisning til pakkeforløp ved lungekreft	42
4.3 Fastlegens rolle for lungekreft pasienter som mottar tumorrettet behandling	43
4.4 Fastlegens rolle for pasienter som er i kontrollopplegg etter lungekreftbehandling	43
4.5 Fastlegens rolle for pasienter som har avsluttet oppfølging for lungekreft på sykehus	44
4.6 Fastlegens rolle for overlevende etter lungekreft	44
4.7 Fastlegens rolle ved tilbakefall og spredning av lungekreft.	45

4.8	Fastlegens arbeid med palliasjon og omsorg ved livets slutt for lungekreftpasienter	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
6.2	Presentasjonsformer	48
6.3	Utredning av lungekreft – generell oversikt	48
6.3.1	Anamnese og klinisk undersøkelse	49
6.3.2	Histologiske eller cytologiske undersøkelser	49
6.3.3	Bilediagnostikk og utbredelse	49
6.3.4	Invasiv diagnostikk av primærtumor	50
6.3.5	Invasiv diagnostikk av patologiske mediastinale lymfeknuter	50
6.3.6	Lungefunksjonsundersøkelser og vurdering av operabilitet	50
6.4	Hjertefunksjon og vurdering av operabilitet	52
6.5	Funksjonsstatus – Performance status (PS)	52
6.6	Bilediagnostikk	54
6.6.1	Rtg toraks	54
6.6.2	CT toraks og abdomen	55
6.6.3	PET-CT	59
6.6.4	Ultralyd	61
6.6.5	MR	61
6.6.6	Responseevaluering med RECIST	62
6.7	Laboratorietester	64
6.7.1	Tumormarkører	64
6.8	Prøvetaking til morfologisk diagnostikk	65
6.8.1	Sputum cytologi	65
6.8.2	Bronkoskopi med biopsi/cytologi og endobronkial ultralyd (EBUS)	65
6.8.3	Endobronkial ultralydveiledet fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC)	67
6.8.4	Transtorakal lungebiopsi (TTNA)	67
6.8.5	Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner	68
6.8.6	Mediastinoskopi	68
6.8.7	Torakoskopi	68
6.8.8	Pleuravæskeanalyse	68
6.9	Histopatologisk diagnostikk	69
6.9.1	Generelt om besvarelse av små biopsier og resektater	70
6.9.2	Besvarelse av resektater	70
6.9.3	Histopatologisk klassifisering	71
6.9.4	Spesifikt om IHC og molekylære tester:	77
6.10	Solitær pulmonal nodulus (SPN)	81

6.10.1	Definisjon	81
6.10.2	Deteksjon av pulmonale noduli	81
6.10.3	Karakteristika ved lungelesjoner	82
6.10.4	Klassifikasjon av noduli	85
6.10.5	Anbefalinger for oppfølging av subsolide noduli	86
6.11	Screening for lungekreft	88
6.11.1	Generelle forutsetninger	88
6.11.2	Utfordringer ved lungekreft-screening	88
6.11.3	Lavdose CT-screening	88
6.11.4	Konklusjon	89
6.12	Kreftmelding	89
6.13	Oppsummering utredning av lungekreft	90
7	KURATIV BEHANDLING AV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC)	92
7.1	Kirurgi	92
7.1.1	Indikasjoner	93
7.1.2	Spesielle situasjoner	93
7.1.3	Kirurgisk teknikk	94
7.2	Strålebehandling	96
7.2.1	Preoperativ strålebehandling	97
7.2.2	Postoperativ strålebehandling	97
7.2.3	Stereotaktisk strålebehandling	98
7.2.4	Radiofrekvensablasjon (RFA)	98
7.3	Kombinert onkologisk behandling	99
7.3.1	Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi	99
7.3.2	Preoperativ kjemoterapi (stråle)	100
7.3.3	Adjuvant (konkomiterende) kjemoterapi etter kurativ strålebehandling	100
7.3.4	Stadium III	100
7.4	Sulcus superior-tumor (Panco-tumor) og lokalavanserte brystveggssvulster	102
7.4.1	Utredning	103
7.4.2	Konkomitant tumorradioterapi	103
7.4.3	Strålebehandling	103
7.4.4	Medikamentell behandling	103
7.4.5	Kirurgi	103
7.4.6	Postoperativ behandling	104
7.5	Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft	104
7.5.1	Oppfølging av komplikasjoner	105
7.5.2	Oppfølging med hensyn til tumorresidiv	106
7.5.3	Oppfølging med hensyn til utvikling av ny primærtumor	106
7.5.4	Oppfølgingsintensitet og undersøkelsesmetoder	106
8	IKKE-KURATIV BEHANDLING AV NSCLC	108
8.1	Palliativ strålebehandling	108
8.1.1	Torakal bestråling	108
8.1.2	Hjernemetastaser	109

8.1.3	Skjelettbestråling	111
8.2	Palliativ lungekirurgi	111
8.3	Palliativ/livsforlengende medikamentell behandling	111
8.4	Førstelinjes kjemoterapi	112
8.5	Immunterapi i første linje	116
8.6	Målstyrt behandling	116
8.6.1	EGFR-mutasjon	117
8.6.2	ALK-translokasjon	119
8.6.3	BRAF-mutasjon	121
8.6.4	ROS1	121
8.7	Angiogenesehemmere	122
8.8	Bisfosfonater	123
8.9	Behandling ved progresjon	123
8.9.1	Immunterapi	123
8.9.2	Kjemoterapi	127
8.10	Bronkoskopisk intervensjon	129
8.10.1	Indikasjoner	129
8.10.2	Behandlingsresultater	131
8.10.3	Organisering av tilbudet i Norge	131
8.10.4	Henvising	131
8.11	Kontrollopplegg etter ikke-kurerende behandling	132
8.11.1	Kontroll etter 1. linje	133
8.11.2	Kontroll etter ytterligere behandlingslinjer	133
8.11.3	Ingen aktiv behandling:	133
9	KURATIV BEHANDLING AV LOKALISERT SMÅCELLET LUNGEKREFT (SCLC T1-4N0-3M0) - BEGRENSET SYKDOM	134
9.1	Definisjon begrenset sykdom (SCLC-LD), behandlingsmodaliteter og behandlingseffekt	134
9.2	Kirurgisk behandling	134
9.3	Onkologisk behandling	135
9.3.1	Medikamentell behandling	136
9.3.2	Strålebehandling	137
9.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand	139
9.5	Kontroll etter behandling	140
9.6	Behandling ved residiv og plagsomme symptomer	140
10	PALLIATIV BEHANDLING AV METASTATISK SMÅCELLET LUNGEKREFT (SCLC T1-4N0-3M1) - UTBREDT SYKDOM	142

10.1	Definisjon utbredt sykdom	142
10.2	Kjemoterapi	142
10.2.1	Karboplatin-etoposid	143
10.2.2	ACO	143
10.2.3	Karboplatin-irinotecan	144
10.3	Strålebehandling	145
10.3.1	Torakal strålebehandling	145
10.3.2	Hjernebestråling	145
10.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmentilstand	146
10.5	Kontroll etter gjennomført primærbehandling	147
10.6	Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer	147
11	KOMPLIKASJONER VED LUNGEKREFT OG ØYEBLIKKELIG HELP-SITUASJONER	149
11.1	Vena cava superior syndrom (VCSS) - Stokes krage	149
11.1.1	Symptomer	150
11.1.2	Diagnostikk	150
11.1.3	Behandling	150
11.2	Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier	151
11.2.1	Symptomer	151
11.2.2	Diagnostikk	151
11.2.3	Behandling	151
11.3	Truende tverrsnittlesjon	152
11.3.1	Symptomer	152
11.3.2	Diagnostikk	152
11.3.3	Behandling	152
11.4	Hyperkalsemi	153
11.4.1	Typiske symptomer	153
11.4.2	Diagnostikk	153
11.4.3	Differensialdiagnose	153
11.4.4	Behandling	154
11.5	Tromboembolisk sykdom hos kreftpasienter	154
12	STØTTEBEHANDLING	155
12.1	Vaksinering	155
12.2	Ernæring	155
12.3	Fysisk aktivitet	155
12.4	Røykeslutt	156
12.5	Palliativ omsorg	156

12.6	Smertelindring	156
12.7	Seneffekter	156
13	NEVROENDOKRINE LUNGESVULSTER (KARSINOID OG STORCELLET NEVROENDOKRINT KARSINOM)	157
13.1	Patologi	157
13.2	Nevroendokrine lungesvulster (WHO 2015)	157
13.3	Histologisk undersøkelse	158
13.4	Typiske og atypiske karsinoide svulster	158
13.4.1	Utredning	159
13.4.2	Kirurgi	159
13.4.3	Medikamentell behandling	160
13.4.4	Strålebehandling	160
13.4.5	Kontroller	161
13.4.6	Behandlingsansvar	161
13.5	Storcellet nevroendokrint karsinom (LCNEC)	162
13.5.1	Utredning	162
13.5.2	Kirurgi	162
13.5.3	Kjemoterapi	162
13.5.4	Strålebehandling	163
13.5.5	Kontroller	163
14	MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM (CPM)	164
14.1	Årsak og insidens	164
14.2	Sykdomsutvikling	164
14.3	Arbeidsmessig og helsemessig vurdering	164
14.4	Diagnostikk	165
14.5	TNM-klassifisering for malignt mesoteliom	165
14.6	Behandling	167
14.7	Multimodal behandling i forbindelse med kirurgi av mesoteliom	168
14.7.1	Kirurgi	168
14.7.2	Postoperativ strålebehandling	170
14.7.3	Adjuvant kjemoterapi	170
14.8	Aktuell behandling med direkte palliativt mål	171
14.9	Strålebehandling	171
14.9.1	Strålebehandling mot toraksvegg	171
14.9.2	Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler	172
14.10	Medikamentell behandling	172

14.10.1	Kjemoterapi	172
14.11	Pleurodese	174
14.12	Kirurgi	175
15	THYMUS-SVULSTER (C37)	176
15.1	Stadieinndeling	176
15.2	Utredning	177
15.3	Myastenia gravis	177
15.4	Patologi	177
15.4.2	Immunhistokjemi	179
15.5	Kirurgisk behandling	179
15.5.1	Behandlingsstrategi	180
15.6	Onkologisk behandling	180
15.6.1	Palliativ behandling	182
15.7	Oppfølging	183
16	PROSESS OG METODE FOR UTARBEIDING AV RETNINGSLINJENE	184
16.1	Hva er nasjonale retningslinjer	184
16.2	Kunnskapsbasert prosess	185
16.3	Gradering av kunnskapsgrunnlag	186
16.4	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (03/2013)	187
16.4.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet	188
16.5	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (01/2014)	189
16.5.1	Arbeidsgruppe – andre utgave av handlingsprogrammet	189
16.6	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 3. utgave (09/2014)	190
16.6.1	Arbeidsgruppe – tredje utgave av handlingsprogrammet	190
16.7	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 4. utgave (12/2014)	191
16.7.1	Arbeidsgruppe – fjerde utgave av handlingsprogrammet	191
16.8	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 5. utgave (05/2015)	192
16.8.1	Arbeidsgruppe – femte utgave av handlingsprogrammet	192
16.9	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 6. utgave (06/2016)	192
16.9.1	Arbeidsgruppe – sjettede utgave av handlingsprogrammet	192
16.10	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 7. utgave (10/2016)	193
16.10.1	Arbeidsgruppe – sjuende utgave av handlingsprogrammet	193

16.11	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 8. utgave (08/2017)	194
16.11.1	Arbeidsgruppe – åttende utgave av handlingsprogrammet	194
16.12	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 9. utgave (02/2018)	195
16.12.1	Arbeidsgruppe – niende utgave av handlingsprogrammet	195
16.13	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 10. utgave (05/2018)	195
16.14	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 11. utgave (07/2018)	195
16.15	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 12. utgave (12/2018)	195
16.16	Habilitet	195
16.17	Oppdatering av retningslinjene	196
17	REFERANSER	197
18	VEDLEGG	231
18.1	Stadium og TNM-system, lungekreft	231
18.1.1	TNM klassifisering, UICC 8. utgave	231
18.1.2	Stadieinndeling, UICC 8. utgave	232
18.1.3	Lymfeknute-oversikt, UICC 7. utgave	233
18.2	Vurdering av pasient	234
18.2.1	Respirasjonsfysiologisk utredning og preoperativ risiko-vurdering	234
18.2.2	Formler for beregning av postoperativ FEV1, FRCO og VO ₂ Max	234
18.2.3	Kardial funksjon og vurdering av operabilitet	236
18.2.4	Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet	237

Innledning

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 avklart diagnose og beslutning om behandlingsvalg tar ofte lang tid ved lungekreft, og sykdommen gir i tidlig fase lite symptomer. Det store flertall er røykere eller eksrøykere og mange av symptomene på lungekreft er ikke vesensforskjellig fra normale røykrelaterte 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/nationell-riktlinje-for-lungcancervard>

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

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

<http://www.clinicaltrials.gov>

<http://kliniskestudier.helsenorge.no>

<http://clinicaltrials.gov>

Hovedpunkter under revisjon desember 2018

Handlingsprogrammet ble 07.12 2018 oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum om at ceritinib (Zykadia®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft. I tillegg er det i denne oppdateringen gitt anbefalinger om behandlingsvarighet av immunterapi og kontroll-opplegg etter avsluttet immunterapi.

Hovedpunkter ved revisjon februar 2018

Ved revisjonen i februar 2018 er det utført en generell gjennomgang og oppdatering av hele handlingsprogrammet. Referanselisten er gjennomgått og oppdatert. Allmenlegekapitlet er helt nytt, kapitlet om nevroendokrine svulster er grundig revidert, og det er gjort endringer blant annet innen behandling av hjernemetastaser og i kontroll-avsnittene.

Oppdateringer i mai, juli og desember 2018 etter beslutninger i Beslutningsforum

Handlingsprogrammet ble 11.05 2018 oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende 1: godkjenning av crizotinib for pasienter med ROS1-positiv sykdom, og 2: godkjenning av crizotinib til pasienter som av ulik grunn startet med kjemoterapi i påvente av ALK-terapi.

Handlingsprogrammet ble 17.07 2018 oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum om at alektinib (Alecensa®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft.

Handlingsprogrammet ble 07.12 2018 oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum om at ceritinib (Zytabin®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft. I tillegg ble det i denne oppdateringen gitt anbefalinger om behandlingsvarighet av immunterapi og kontroll-opplegg etter avsluttet immunterapi.

UTGÅTT

Sammendrag av anbefalingene

6 Diagnostikk og utredning side 48-91

LUNGEFUNKSJON OG PREOPERATIV VURDERING

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

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

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

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

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

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

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

RADIOLOGISK UTREDNING AV LUNGEKREFT

Røntgen thorax 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 thorax 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).

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)

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

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

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

MR

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

Pasienter i stadium III, samt SCLC D3, 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 overrinningslesjoner bør MR total-columna og bekken tas

MR binyrer kan være aktuelt om CT er inkonklusiv

LABORATORIEPRØVER

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

BRONKOSKOPI

CT toraks/øvre abdomen skal være utført før bronkoskopi

Biopsiering av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve

Indikasjon for EBUS:

Tumor og/eller patologiske lymfeknuter langs trakea eller sentrale bronkier

Patologisk FDG-opptak på PET-CT i mediastinale lymfeknuter

Indikasjon for røntgengjennomlysning: Perifer tumor

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

PRØVETAKING TIL MORFOLOGISK DIAGNOSTIKK

Ved mistenkt lungekreft velges 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 residuerende pleuravæske med to negative cytologiske undersøkelser fra separate tapninger, bør det utføres torakoskopi dersom årsaken til pleurainfusjonen 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 prøvetaking fra metastase) (A)

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

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

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 (TTF-1, evt Napsin A, og p40, evt p63, 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 en mer spesifikk diagnose (A)

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

Alle NSCC skal testes for PD-L1-uttrykk med validert immunhistokjemisk metode. Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk skal angis med minimum følgende kategorier: <1%, 1-49%, ≥50%.

Molekylærpatologisk undersøkelse for EGFR- og ALK-mutasjoner anbefales gjort av alle NSCLC ikke-plateepitelkarsinom (A)

Det anbefales at IHC benyttes som primær screening for ALK-rearrangering (A)

BRAF og ROS1 skal vurderes, dersom negative analyser for EGFR / ALK.

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, vekststighet og andre karakteristika ved tynnsnitt-CT grupperes lungenoduli i

- maligne
Behandles som primær lungekreft
- benigne
Ingen kontroll nødvendig

Ved ikke kategoriserbare solide noduli <8 mm anbefales oppfølging i henhold til Figure 17.

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

7 Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) side 92-107

KURATIV BEHANDLING NSCLC

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

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

Stadium III: ved N0-N1: kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet eller N2: kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi.

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

KIRURGI NSCLC

Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon tilstrebes ved innvekst i nabostrukturer.

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

Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknutedisseksjon.

Ved ufri reseksjonsran bør reseksjon vurderes.

POSTOPERATIV 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, eventuelt kombinert med kjemoterapi, som ved primær kjemoterapi.

Ved R0 og pN2 og muligens pN3, anbefales det postoperativ strålebehandling mot mediastinum med følgende fraksjonering (under forutsetning at lungefunksjonen tillater det): 2 Gy x 25-27 = 50-54 Gy.

Ved samtidig N2-3 og R1/R2 så er det R1/R2-doseringsnivået som gjelder.

Postoperativ strålebehandling anbefales ikke etter pneumonektomi.

ADJUVANT KJEMOTERAPI

Kun aktuelt ved stadium II og IIIA (A).

Det gis 4 kurer cisplatin og vinorelbine.

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.

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

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

NEOADJUVANT KJEMOTERAPI

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

ADJUVANT KJEMOTERAPI ETTER STRÅLETERAPI

Ingen adjuvant behandling er aktuell etter kurativ stråleterapi

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 (A)

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.

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

8 Ikke-kurativ behandling av NSCLC side 108-133

PALLIATIV STRÅLETERAPI

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

Hos pasienter i god allmentilstand og uten nekttap kan finere fraksjonering (3 Gy x10-13 eller 2,8 Gy x15) vurderes (A).

HJERNEBESTRÅLING

Etter kirurgi av sentral metastase bør stereotaksi av tumorkavitet vurderes fremfor helhjernet bestråling

Ved 1-4 hjernemetastaser bør stereotaktisk teknikk benyttes

Ved >4 hjernemetastaser og relativt god allmentilstand gis total hjernebestråling (3 Gy x10 eller 4 Gy x5)

Pasienter i dårlig allmentilstand (ECOG 3-4) har neppe ikke nytte av hjernebestråling og bør tilbys steroider

FØRSTELINJEBEHANDLING VED PD-L1-UTTRYKK <50% UTEN ALK-ELLER EGFR-MUTASJONER

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

FØRSTELINJEBEHANDLING VED PD-L1-UTTRYKK >50% UTEN ALK-ELLER EGFR-MUTASJONER

Pembrolizumab (200 mg flat dose hver 3. uke) tilbys inntil progresjon (A)

PÅVIST AKTIVERENDE EGFR-MUTASJON

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

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt

PÅVIST ALK-POSITIVITET

PÅVIST ALK-POSITIVITET

TKI-behandling med alektinib (600 mg x2) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Dersom crizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x1 gitt med mat) gis etter tidligere behandling med crizotinib. Alektinib til bruk hos pasienter tidligere behandlet med ALK-hemmer er til vurdering i Nye metoder, men beslutning er ikke fattet.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

PÅVIST ROS1-POSITIVITET

TKI-behandling med crizotinib (250 mg x2) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

HISTOLOGI-STYRT KJEMOTERAPI

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

VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

Vedlikeholdsbehandling med pemetreksed 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.

ANGIOGENESEHEMMERE

Bevacizumab anbefales ikke ved NSCLC.

BEINRESORPSJONSHEMMERE

Bisfosfonater anbefales ikke i rutinebehandlingen av avansert NSCLC.

PROGRESJON NSCLC

Pasienter med PD-L1 uttrykk i tumor og som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi med atezolizumab (1200 mg hver 3. uke). Et eventuelt valg av nivolumab (3 mg/kg hver 2. uke) eller pembrolizumab (2 mg/kg hver 3. uke) bør grunngis i journal (A).

- Immunterapi anbefales ikke gitt utover 24 måneder
- Kortere behandling enn 24 måneder kan vurderes hos pasienter med komplett respons og/eller betydelige bivirkninger

Pasienter i god allmenntilstand uten påvist PD-L1 og som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for annen linjes kjemoterapi.

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

Docetaxel (75 mg/m²) 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 (A).

Pasienter i god allmenntilstand som progredierer etter førstelinjes immunterapi bør vurderes for kjemoterapi med platinum-dublett.

Vurder inklusjon i kliniske studier

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

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

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.

KONTROLLOPPLEGG ETTER IKKE-KURATIV BEHANDLING

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

Etter førstelinjes behandling anbefales individuelt tilpasset relativt tett kontrollopplegg hver 6. uke

9 Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - *begrenset sykdom* side 134-141

KIRURGISK BEHANDLING AV SCLC

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

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

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

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

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

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).

STRÅLETERAPI VED SCLC-LD

Konkomitant torakal stråleterapi (TRT) skal i utgangspunktet tilbys alle pasienter med SCLC-LD (unntak: reseserte stadium 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 (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.

PROFYLAKTISK HJERNEBESTRÅLING, SCLC-LD

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

Øvrige SCLC-LD pasienter med minimum partiell respons etter kjemo- og stråleterapi tilbys 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 4 uker etter avsluttet kjemoterapi (D).

ELDRE PASIENTER MED SCLC-LD

Eldre pasienter i god allmenntilstand (1) eller der redusert allmenntilstand relateres til tumorbyrde (2), bør motta optimal multimodal terapi.

Hos eldre pasienter med svært svøkket allmenntilstand bør en vurdere å utelate kjemoterapi eller gi mer sårbar behandling (D).

RESIDIV, SCLC-LD

Pasienter i god allmenntilstand 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).

10 Palliativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - utbredt

sykdom side 142-148

STRÅLETERAPI SCLC-ED

Rutinemessig torakal stråleterapi har ingen plass i rutinebehandling av anbefales ikke ved 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).

HJERNEBESTRÅLING SCLC-ED

SCLC-ED-pasienter kan tilbys profylaktisk hjernebestråling etter diskusjon i rimelig god PS og som oppnår minimum partell 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).

Dersom helhjernebestråling gis, anbefales strålebehandlingen gis mot total hjerne, med fraksjonering 2, Gy x 10, evt mer hypofraksjonert behandling 4 Gy x 5 (A).

Ved primære hjernemetastaser hos behandlingsnaive pasienter bør kjemoterapi være førstetrang, strålebehandling sekundært (B).

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 lindrende og tolerert behandling (eks. peroral monoterapi) enn utelate kjemoterapi (D).

RESIDIV, SCLC-ED

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

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

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

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

Torakal strålebehandling er effektiv ved plagsomme tumorrelaterte

symptomer fra toraks (D).

11 Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner side 149-156

VENA CAVA SUPERIOR-SYNDROM

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

Høydose deksametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (16 mg 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 funn kan strålebehandling gjøres direkte uten forutgående stenting.

KOMPRESJON AV SENTERALE LUFTRØR

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

Ved kjent NSCLC eller ukjent 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).

TRUENDE TVERRSNITTSLESJON

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).

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)

13 Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet neuroendokrint karsinom) side 157-163

KARSINOIDER

Karsinoider utredes og stadiesettes som lungesvulster for øvrig.

Ved typiske karsinoider stadium I-III og atypiske karsinoider anbefales somatostatinreseptor biliediasastikk

Karsinoider i stadium I-III anbefales operert som vanlig primær lungekreft. En kan gjøre laparoskopisk reseksjon ved små perifer typiske karsinoider, men komplett lymfeknutedisseksjon/sampling må gjennomføres. Med lungevevsevalueringsteknikk. Mediastinal lymfeknutedisseksjon anbefales, unntatt ved små typiske karsinoider (B)

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

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

Ved preoperativt påvist N2-sykdom og atypisk histologi kan strålebehandling som ved NSCLC vurderes (D)

Ved god allmentilstand og inoperabel lokalavansert karsinoid svulst kan kjemoterapi som ved SCLC og strålebehandling som ved NSCLC skal medikamentell behandling vurderes (D).

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

STORCELLET NEUROENDOKRINT KARSINOM

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)

14 Malignt pleuralt mesoteliom (C45) side 164-175

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 til et 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) (høyt 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.

KIRURGI AV MESOTELIOM

Neoadjuvant og evt adjuvant platinum/pemetrexedtreksed-kombinasjon kjemoterapi 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).

Inoperable pasienter behandles med kun platinumbasert

kombinasjonskjemoterapi (C), helst pemetredtreksed/karboplatin siden dette tolereres bedre enn cisplatinbasert kjemoterapi.

PALLIATIV STRÅLEBEHANDLING 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).

PROFYLAKTISK STRÅLEBEHANDLING MOT STIKKANALER

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

MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV MESOTELIOM

Pasientene bør motta optimal lindrende behandling (A)

Pasienter i rimelig god allmentilstand (ECOG \leq 2) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi (cisplatin/karboplatin og pemetredtreksed evt med tillegg av bevacizumab) inntil progresjon eller uønsket toksisitet (B).

Monoterapi med pemetredtreksed kan også velges om det oppstår behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av cisplatin/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 første linjeregime, kan behandles med samme regime i residivsituasjon (C). I andre tilfeller anbefales inklusjon i prospektive studier (C)

Ved progresjon på kjemoterapi kan inklusjon i kliniske studier være aktuelt.

PLEURODESE VED MESOTELIOM

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

Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes (A).

15 Thymus-svulster (C37) side 176-183

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

Neoadjuvant kjemoradioterapi kan vurderes ved primært inoperable svulster

OPPFØLGNING ETTER BEHANDLING FOR THYMOM

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

UTGÅTT

1 Figurliste

FIGURE 1 ALDERSJUSTERT INSIDENSRATE AV LUNGEKREFT I NORGE (KREFTREGISTERET 2017).....	36
FIGURE 2 ALDERSFORDELING FOR LUNGEKREFT, MENN ØVERST, KVINNER NEDERST [2]	37
FIGURE 3 ANDELEN LUNGEKREFTPASIENTER SOM BLIR DIAGNOSTISERT MED METASTASER SYNES Å VÆRE LETT NEDADGÅENDE (KREFTREGISTERET 2016)	38
FIGURE 4 FORDELING AV HISTOLOGITYPEN OVER TID. MENN TIL VENSTRE, KVINNER TIL HØYRE. (AC = ADENOKARSINOM, LCLC = STORCELLET KARSINOM, NOS = IKKE NÆRMERE KLASSIFISERT IKKE-SMÅCELLET KARSINOM, SCC = PLATEEPITELKARSINOM, SCLC = SMÅCELLET KARSINOM) [1]	38
FIGURE 5 ANDEL DAGLIGRØYKERE 1976-2016, 16-74 ÅR, ETTER KJØNN. (STATISTISK SENTRALBYRÅ 2018).....	39
FIGURE 6 ANDEL DAGLIGRØYKERE I 2016, 16-74 ÅR, ETTER KJØNN. (STATISTISK SENTRALBYRÅ 2018).....	40
FIGURE 7 MEDIAN OVERLEVELSE, ALLE STADIER SAMLET. TALL FRA KREFTREGISTERET 2016.....	40
FIGURE 8 1-, 2- OG 5-ÅRS RELATIV OVERLEVELSE, ALLE STADIER SAMLET. TALL FRA KREFTREGISTERET 2016.....	41
FIGURE 9 PAKKEFORLØPSTIDER FOR LUNGEKREFT.....	47
FIGURE 10 ERS/ESTS RETNINGSLINJE FOR PREOPERATIV VURDERING [22].....	51
FIGURE 11 ECOG-STATUS	53
FIGURE 12 RECIST 1.1. FOR MÅLBARE LESJONER ADAPTERT FRA REFERANSE [29].....	63
FIGURE 13 RECIST 1.1. FOR IKKE-MÅLBARE LESJONER ADAPTERT FRA REFERANSE [29].....	64
FIGURE 14 TUMORS INFILTRASJON I VISCERALE PLEURA.....	71
FIGURE 15 FLYTSKJEMA FOR BRUK AV IHC OG MOLEKYLÆRE MARKØRERE.....	80
FIGURE 16 PERIFISSURALE LESJONER [116]	84
FIGURE 17 FLYTSKJEMA FOR OPPFØLGNING AV SOLIDE OG SUBSOLIDE LESJONER [105].....	87
FIGURE 18 FLYTSKJEMA FOR MULTIMODAL BEHANDLING AV PANCOAST TUMOR.....	104
FIGURE 19 ALGORITME FOR BEHANDLING AV HJERNEMETASTASER.....	110
FIGURE 20 BEHANDLINGIALGORITME FOR MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT	112
FIGURE 21 ALGORITME FOR BEHANDLING AV LCLC-LD	139
FIGURE 22 ALGORITME FOR BEHANDLING AV SCLC-ED.....	146
FIGURE 23 ALGORITME FOR BEHANDLING AV MESCOELOID.....	171
FIGURE 24 LUNGEKREFT TNM 8.....	231
FIGURE 25 LUNGEKREFT STADIUMINDELING TNM 8	232
FIGURE 26 LUNGEKREFT STADIUMINDELING TNM 8	232
FIGURE 27 KART OVER LYMPH-KNUTESTASJONER.....	233
FIGURE 28 RESPIRASJONSFYSIOLOGISK UTREDNING OG PREOPERATIV RISIKOVURDERING.....	234
FIGURE 29 EKSEMPEL PÅ ESTIMERING AV POST-OPERATIV LUNGEFUNKSJON.....	235

2 Forkortelser

ACO	Cellegiftkombinasjonen doksorubicin (Adriamycin®), syklofosamid og vinkristin (Oncovin®)
ACTH	Adrenokortikotropt hormon
ALAT	Alanin amino transferase
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
ALP	Alkalisk fosfatase
APC	Argon plasma koagulasjon
ASAT	Aspartat amino transferase
AUC	Doseberegningmåte for cellegift (karboplatin) (Area under curve)
AV	Arteriovenøs
BRAF	En serin/treonin-kinase som er et protoonkogen bl.a. i lungekreft (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma type B)
BSC	Ikke tumorrettet støttebehandling (Best supportive care)
CA125	Tumormarkør
CCG	Cellegiftkombinasjonen bestående av doksorubicin (Caelyx), karboplatin, og gemcitabin
CD56	Overflatemarkør for nevroendokrine celler
CEA	Tumormarkør (carcinogent embryonalt antigen)
CK5/6	Overflatemarkør for plateepitelkarsinomceller
CNS	Hjerne og ryggmarg (Central nervous system)
CR	Komplett respons (Complete response)
CT	Computertomografi
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 glukose (substrat ved PET-undersøkelse)
FEV1	Forsert ekspirasjonsvolum i ett sekund (Forced expiratory volume in 1 second)
FISH	Fluorescens <i>in situ</i> hybridisering
FNAC	Fin-nåls-aspirasjonscytologi (fine needle aspiration cytology)
G-CSF	Beinmargsstimulerende stoff (Granulocyte colony stimulating factor)
GTV	Makroskopisk tumorvev som tegnes inn ved stråleplanlegging (Gross tumour volume)
Gy	Dosebenyning for ioniserende stråling (Grey)
HE	Hemakrylin-eosin
HER2	Human epidermal vekstfaktorreseptor 2
HR	Hazard ratio
HU	Hounsfield units
IHC	Antistoffbasert fargemetode for patologisk diagnostikk av vevsnett (Immunohistochemistry)
IMRT	Intensitetsmodulert stråleterapi (Intensity Modulated Radio Therapy)
ITV	Makroskopisk tumorvev, subklinisk sykdom, og indre bevegelsesutslag som tegnes inn ved stråleplanlegging (Internal target volume)
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
KRAS	Et protoonkogen (Kirsten rat sarcoma virus)
LD	Laktat dehydrogenase
MPM	Malignt pleuralt mesoteliom

MR	Magnetisk resonansavbildning
Mut-	Mutasjons-negativ
Mut+	Mutasjons-positiv
NaCl	Saltvann (Natriumklorid)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nd-YAG	Laser med neodymium-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)
NSCC	Ikke-småcellet karsinom (Non-small cell carcinoma)
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)
PD1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PET	Positron emisjons-tomografi
PET-CT	PET koblet til CT
PFS	Progressjonsfri overlevelse (Progression free survival)
PODLCO	Postoperativ DLCO
POFEV1	Postoperativ FEV1
proGRP	serummarkør for SCLC (pro-gastrin releasing peptide)
pTNM	Patologisk definert TNM (postoperativt) (Pathological TNM)
PTV	Det volumet som skal ha forskrevet stråledose (Planning target volume)
PV	Cellegiftkombinasjonen cisplatin og etoposid
R0	Mikroskopisk frie reseksjonsrender
R1	Mikroskopisk restsykdom i reseksjonsrender
R2	Makroskopisk restsykdom i reseksjonsrender
RFA	Radiofrekvensablasjon
ROS1	Et protoonkogen, reseptor tyrosin kinase (c-ros oncogene 1)
RR	Responstrate

RT	Strålebehandling (Radioterapi)
Rtg	Røntgen
SaO ₂	Oksygenmetning (Saturation level of oxygen in hemoglobin)
SBRT	Stereotaktisk strålebehandling utenfor hjernen (Stereotactic body radiation therapy)
SCLC	Småcellet lungekreft (Small cell lung cancer)
SCLC-ED	SCLC utbredt sykdom (SCLC-extended disease)
SCLC-LD	SCLC begrenset sykdom (SCLC-limited disease)
SD	Stabil sykdom (Stable disease)
SIADH	Uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
SPN	Solitær pulmonal nodulus
STAS	Spredning av tumorceller i alveolerommet (Spread Through Alveolar Space; også kalt aerogen spredning)
SUV	Standard uptake value
TBC	Tuberkulose
TBNA	Transbronkial nåleaspirasjon
TKI	Tyrosinkinasehemmer (Tyrosine Kinase inhibitor)
TLCO	Transfer factor of the lung for carbon monoxide, synonymt med DLCO
TNM	Klassifikasjonssystem basert på svulst (T, tumor), lymfeknute (N, nodule) og fjernspredning (M, metastase)
TRT	Torakal radioterapi
TTF-1	Tyreoidea transkripsjonsfaktor-1
TTNA	Transstorakal nåleaspirasjon
TTNB	Transstorakal nålebiopsi
UL	Ultralyd (ultrasound)
VATS	Vedassistert 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 [1]. På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen [2]. Lungekreft utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. I 2016 ble det registrert 3080 nye tilfeller, det høyeste tallet som er registrert [1]. Nå ser man likevel en viss nedgang i aldersjustert forekomst hos menn, men forekomsten hos kvinner er fortsatt sterkt økende. I 2016 døde 1191 menn og 1043 kvinner, totalt 2234 av denne sykdommen (også det høyeste tallet som er registrert, 55 flere enn året før). Lungekreft er 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 [3]. På verdensbasis har en estimert at hele 1,4 millioner årlig dør av sykdommen [2].

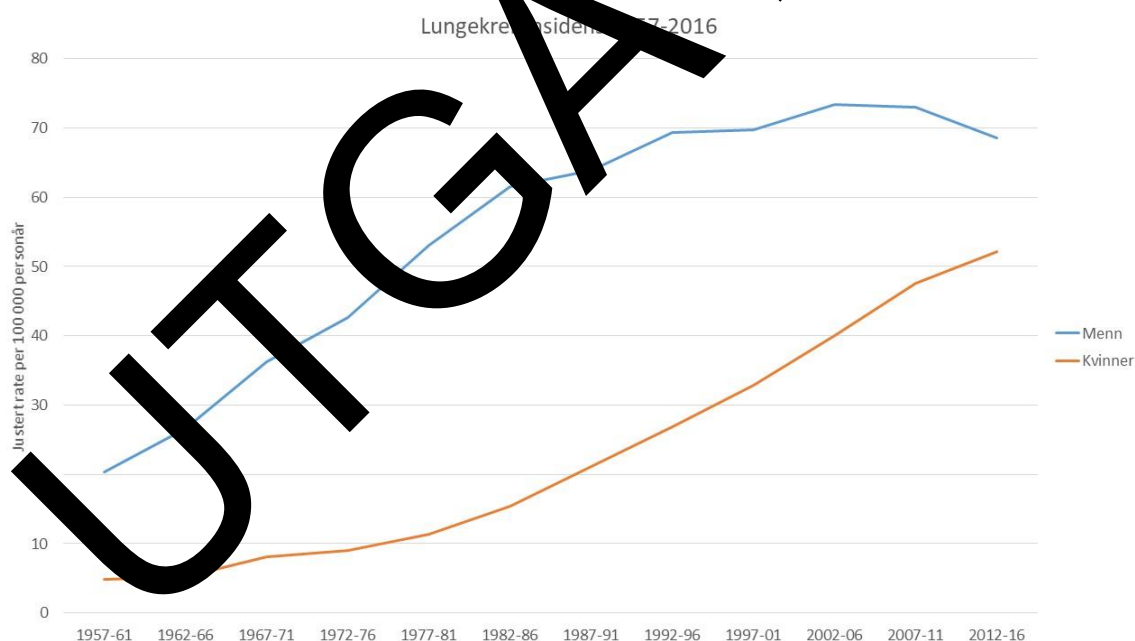


Figure 1 Aldersjustert insidensrate av lungekreft i Norge (Kreftregisteret 2017)

3.1.1 Kjønn

I 2016 ble lungekreft påvist hos 1615 menn og 1465 kvinner [1]. Mens fordelingen av lungekreft mellom menn og kvinner på 50-tallet var 4,3:1, var tilsvarende fordeling i 2000 1,7:1 og i 2016 1,1:1. 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 % [4]. 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 (Figure 1 **Feil! Fant ikke referansekilden.**). Andre europeiske land opplever også at forholdstallet for forekomst hos menn og kvinner nærmer seg 1 [5]. I aldersgruppene under 70 år er forekomsten av lungekreft høyere hos kvinner enn hos menn.

3.1.2 Alder

Mens den gjennomsnittlige årlig insidensøkningen fra 1988 til 2007 var 1,4 % for menn, var den 4,4 % for aldersgruppen over 80 år [4, 6].

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 (Figure 2 **Feil! Fant ikke referansekilden.** [6].

Det har ikke vært noen økning i insidensen i de yngste aldersgruppene. I perioden 2006-2010 fikk gjennomsnittlig tre personer under 30 år og 15 personer i alderen 30-39 år, diagnosen lungekreft hvert år [6].

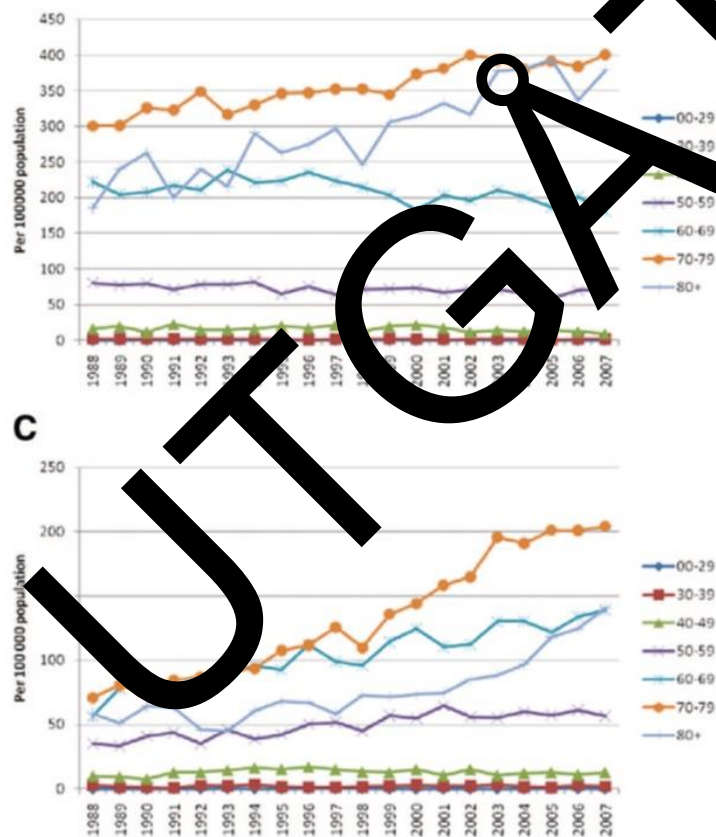


Figure 2 Aldersfordeling for lungekreft, menn øverst, kvinner nederst [2]

3.2 Stadiefordeling

Kreftregisterets tall på stadiefordeling på diagnosetidspunktet er beheftet med usikkerhet, men andelen med metastatisk sykdom synes å være lett nedadgående, til nå ca 45% for begge kjønn (Figure 3 **Feil! Fant ikke**

referansekilden.).

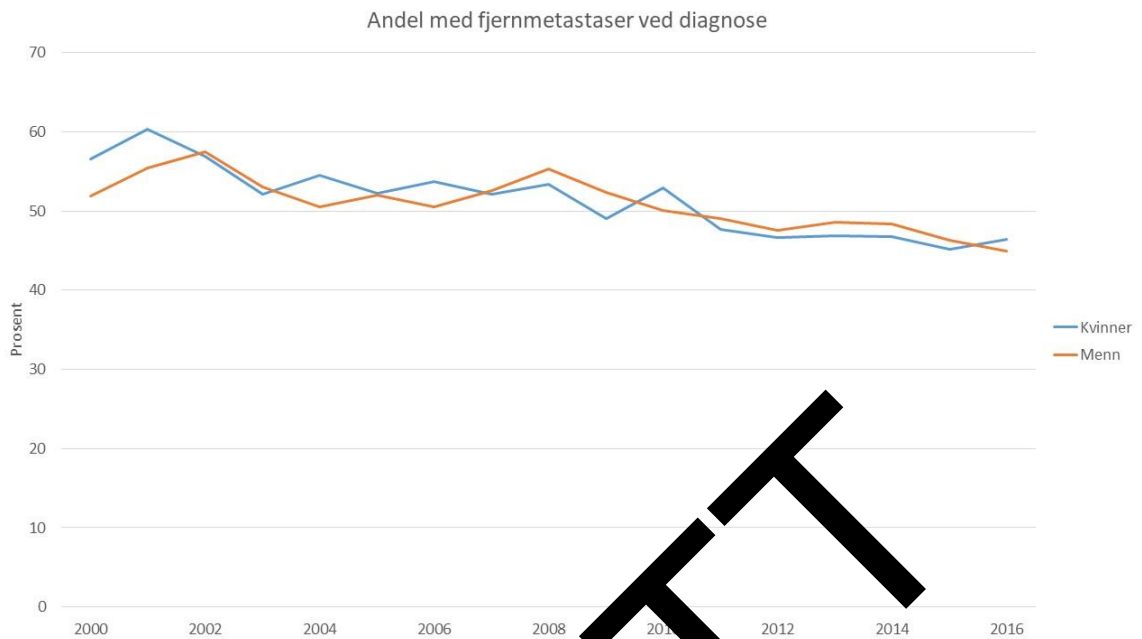


Figure 3 Andelen lungkreftpasienter som blir diagnostisert med metastaser synes å være lett nedadgående (Kreftregisteret 2016)

3.3 Histologi

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

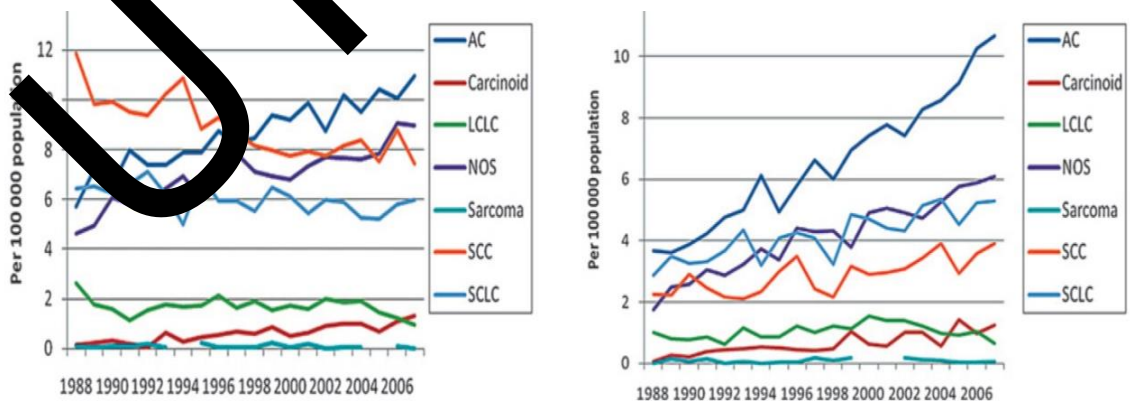


Figure 4 Fordeling av histologytyper over tid. Menn til venstre, kvinner til høyre. (AC = adenokarsinom, LCLC = storcellet karsinom, NOS = ikke nærmere klassifiserbart ikke-småcellet karsinom, SCC = plateepitelkarsinom, SCLC = småcellet karsinom) [1]

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 Krefregisteret har allikevel vist at ca 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksposisjon, selv etter korrigering for røykevaner [7]. 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 2014, og reduksjonen er spesielt stor i de yngre aldersgruppene (Figure 5, Figure 6) **Feil! Fant ikke referanseilden..** 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 [8]. Mens HPV ikke ser ut til å være assosiert med lungekreft [9].

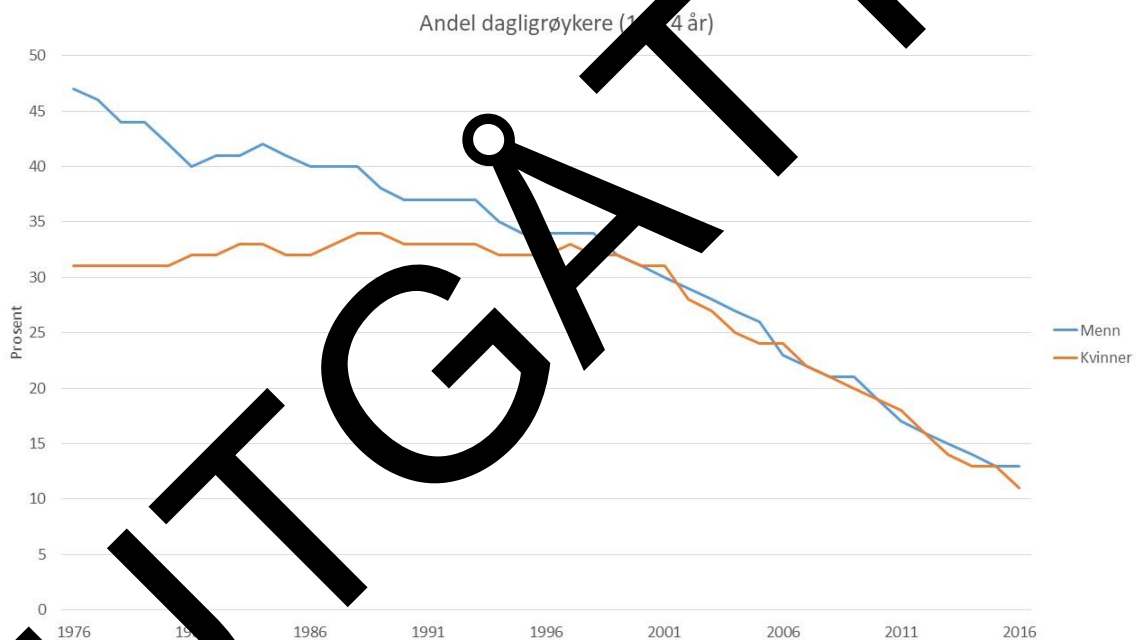


Figure 5 Andel daglig røykere 1976-2016, 16-74 år, etter kjønn. (Statistisk sentralbyrå 2018)

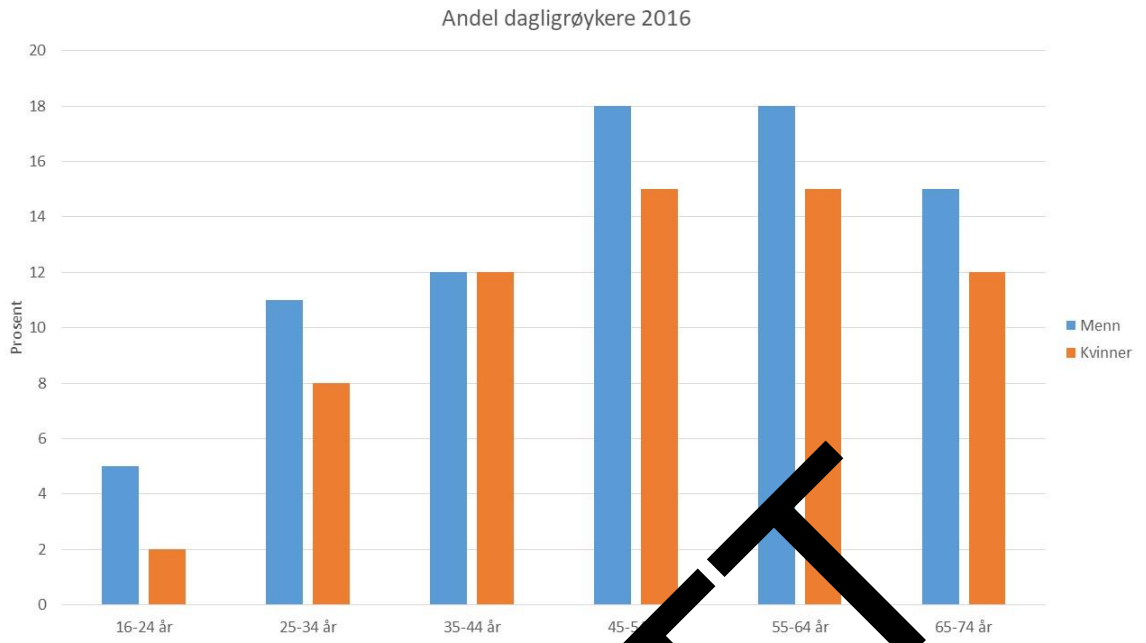


Figure 6 Andel dagligrøykere i 2016, 16-74 år, etter kjønn (Statistisk sentralbyrå 2018)

3.5 Overlevelse

For alle stadier under ett var 5-års relativ overlevelse 22,0 % for menn og 26,2 % for kvinner i 2016, hvilket var tilsvarende en fordobling sammenlignet med 15 år tidligere. Også ett- og to-års overlevelsen har økt tilsvarende. Median overlevelse har økt fra 6,5 mndr i 2000 til 14,3 mndr i 2016 for kvinner, mens tilsvarende tall for menn var 5,4 og 11,4 mndr i 2016 (Figure 7, Figure 8).

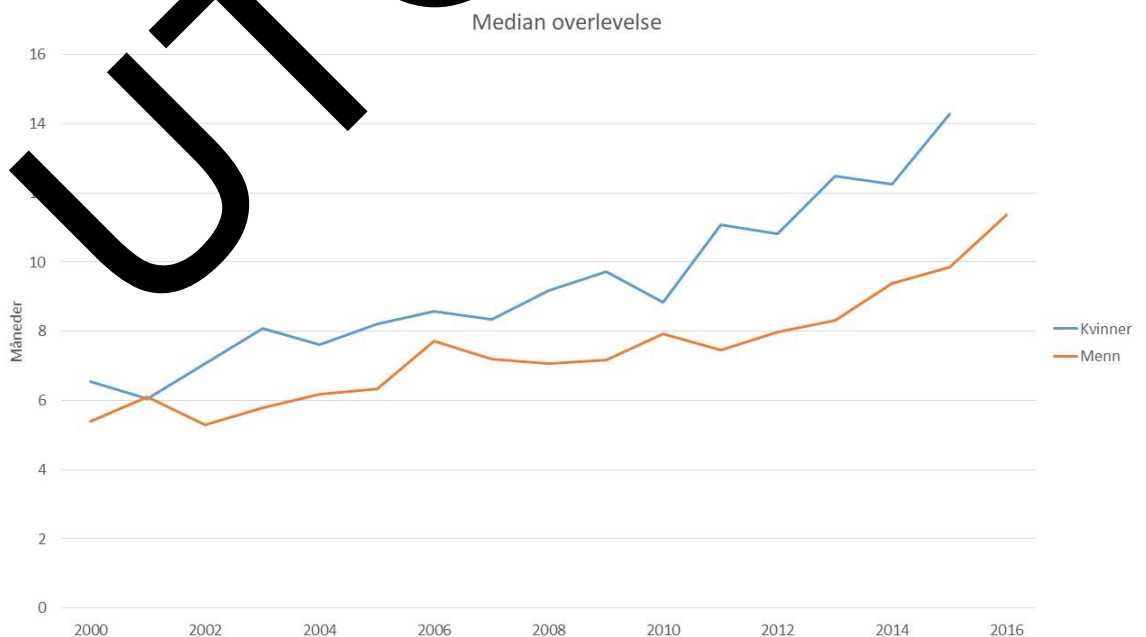


Figure 7 Median overlevelse, alle stadier samlet. Tall fra Kreftregisteret 2016.

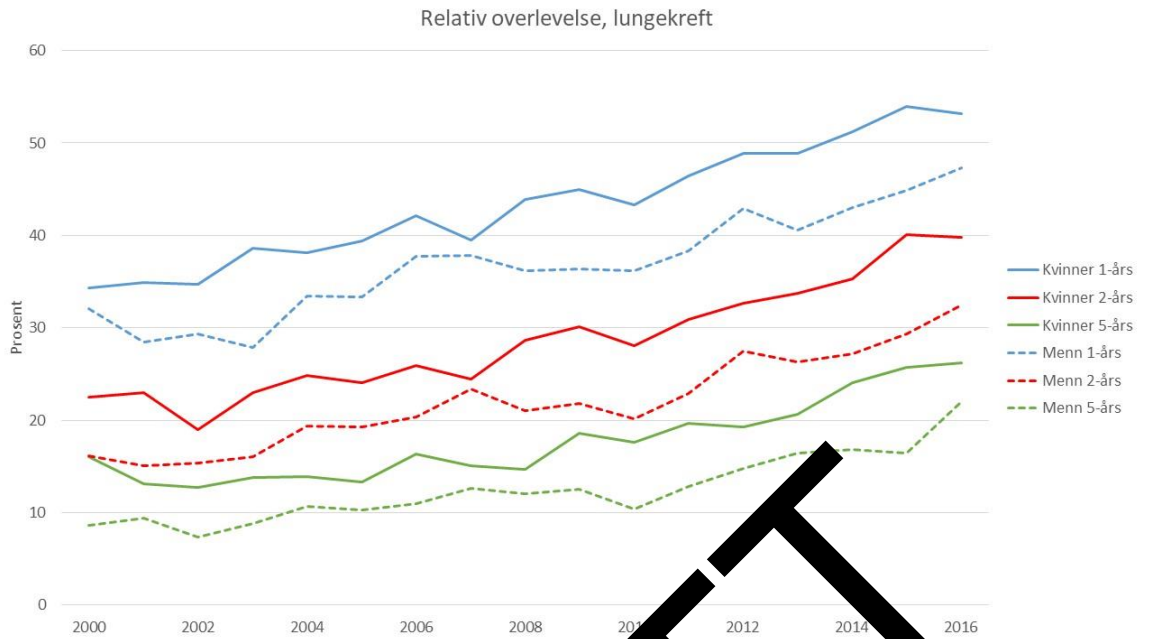


Figure 8 1-, 2- og 5-års relativ overlevelse, alle stadier samlet. Tall fra Kreftregisteret 2016.

De fleste langtidsoverlevende er operert. Etter kirurgisk behandling er 5-års relativ overlevelse 41 % for menn og 56 % for kvinner [9]. Etter 10 år er den relative overlevelsen 30 % og 42 % og etter 15 år 26 % og 31 % for hhv menn og kvinner (Kreftregisteret). Et stort antall pasienter med småcellet lungekreft er operert. Her var 5-års overlevelsen 45 % [11].

4 Fastlegens arbeid og ansvar ved lungekreft, mesoteliom og tymom

4.1 Fastlegens rolle i forebygging av lungekreft

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

Forekomst og risikofaktorer: Se Handlingsprogrammet, kapittel 3 Epidemiologi side 36.

Arvelighet: Det er ingen kjent arvelighet for lungekreft

Livsstilsfaktorer: Røyking er den viktigste årsaken til lungekreft. Det er en klar sammenheng mellom risiko for lungekreft og mengde konsumert tobakk regnet ut fra antall «pakkeår»: 1 «pakkeår» tilsvarer 20 sigaretter daglig i 1 år. Økende alder gir økt risiko, men lungekreft kan forekomme helt ned mot 30 års alderen. Lungekreft kan oppstå flere år etter at pasienten har sluttet å røyke.

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

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

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

4.2 Fastlegens rolle i diagnostikk og henvisning til pakkeforløp ved lungekreft

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

- Hemoptyse eller
- Et av følgende uforklarlige og vedvarende (over 3 uker) symptomer eller

funn. Hoste, bryst-/skuldersmerter, dyspne, vekttap, toraksfunn, heshet, finger-clubbing.

Rtg toraks har lav sensitivitet og spesifisitet for lungekreft. Ved fortsatt mistanke bør CT toraks og øvre abdomen bestilles til tross for negativ røntgen toraks.

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

Lenke til [Pakkeforløpet for lungekreft](#)

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

- Kompresjon av vena cava superior (VCSS), Stokes krusse
- Kompresjon av sentrale luftveier
- Tverrsnittslesjon av ryggmargen
- Hyperkalsemi

Lenke til Handlingsprogrammets kapittel 11 Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner side 149.

4.3 Fastlegens rolle for lungekreftpasienter som mottar tumorrettet behandling

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

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

4.4 Fastlegens rolle for pasienter som er i kontrollopplegg etter lungekreftbehandling

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

Lenke til Handlingsprogrammets kapittel 7.5 Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft side 104.

Lenke til Handlingsprogrammets kapittel 9.5 Kontroll etter behandling side 140.

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

Lenke til generelt kapittel om fastlegens rolle: Fastlegens arbeid med plager og komplikasjoner for kreftpasienter.

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

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

- Behandle redusert lungefunksjon og respirasjonssvikt etter kirurgiske behandling
- Behandle eventuell KOLS
- Motivere/opprettholde motivasjon for røykestopp.
- Behandle smerter etter lungekirurgi
- Behandle infeksjoner.
- Følge opp senplager etter cytostatisk behandling (blant annet nevropati), utmattelse og andre senplager.
- Følge opp med pneumokokk- og influensavaksine.
- Bistå i rehabilitering og oppmuntre til egentrening.
- Følg opp med eventuell sykemelding/friskmeldingsprosess.
- Følg opp symptom på tilbakefall og/eller spredning og henvise til nytt pakkeforløp

Mange lungekreftpasienter avslutter aktiv behandling og kontroll på sykehus fordi sykdommen har kommet over i palliativ fase. Se eget kapittel om dette.

4.6 Fastlegens rolle for overlevende etter lungekreft

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

tilbakefall og/eller spredning av lungekreft.

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

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

Lenke til senkomplikasjoner: [Seneffekter etter kreftbehandling](#)
(<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1276/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling-IS-2551.pdf>)

4.7 Fastlegens rolle ved tilbakefall og spredning av lungekreft.

Rehenvise til pakkeforløp. Samme symptomer som førstegangs – presentasjon.

Lenke til Handlingsprogrammet kapittel 6.2 Presentasjonssymptomer side 48.

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

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

Mange lungekreftpasienter har lært å leve med kreften kreftsykdom når diagnosen stilles. Om lag 70 % av alle pasienter med lungekreft blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten på grunn av stadium IV (40 %) eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (30%). Dette betyr at mange lungekreftpasienter dør av sin kreftsykdom, og mange gjennomgår en palliativ fase av ulik varighet i sykdommen. I denne fasen mottar mange pasienter behandling på sykehus, dels for symptomlindring, dels for livsforlengelse og dels på grunn av livstruende komplikasjoner. Parallelt følges pasientene av fastlege og øvrig kommunehelsepersonell.

Lenke til Handlingsprogrammets kapittel 12 Støttebehandling side 155.

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

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

Lenke til <http://legemiddelhandboka.no>

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 kalender dager. De enkelte pasiers 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 nødvendigvis ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnose, behandling og rehabilitering.

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

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

5.2 Forløpstider for lungekreft

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

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

Figure 9 Pakkeforløpstider for lungekreft

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

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

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 raskt og effektivt oppnå presis diagnose, mest mulig skånsomt for pasienten.

6.2 Presentasjonsformer

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

- **Patologisk bildefunn:** på røntgen toraks eller CT toraks-abdomen, hvor bilder ofte er tatt på annen indikasjon enn symptomer fra lunge/luftveier.
- **Symptomer forårsaket av tumorskalisasjon i lunge / luftveier** – ny eller endret hoste og oppsvilt, hemoptyse, tung pust, tilbakevendende luftveierinfeksjoner, heshet, 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 buk og/eller andre lokaliseringer eller generelle symptomer som fatigue, nattesvette og ufrivillig vekttap. Men, metastaser trenger ikke gi symptomer, og de kan være påvisbar tilfeldig (bilediagnostikk eller ved klinisk undersøkelse).
- **Paraneoplastiske fenomener** (hyppigst forekommende ved småcellet lungekreft) – SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion), økt ACTH-sekresjon, hyperkalsemi, anoreksi, ufrivillig vektøkning, tromboemboli, nevropsykiatriske og nevromuskulære fenomener inkluderer Lambert Eaton myastent syndrom [12]

6.3 Utredning av lungekreft – generell oversikt

Ved utredningen bør det tidlig avgjøres om tilstanden mest sannsynlig er begrenset eller utbredt, og vurderes om behandlingen skal ha kurativ eller palliativ målsetning. Ved åpenbar palliativ tilstand bør undersøkelsene begrenses. Ved potensiell kurativ tilstand må utredningen være tilstrekkelig omfattende for å avklare histologisk diagnose, utbredelse, helsetilstand og forutsetninger og muligheter for videre behandling.

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

Utredningen skal gi svar på histologisk diagnose og subgruppe, utbredelse med cTNM- og klinisk stadium og pasientens helse for øvrig.

6.3.1 Anamnese og klinisk undersøkelse

Ved utredning bør kliniske presentasjonsformer beskrives. Tidligere eksponering for evt kreftfremkallende stoffer inkludert god yrkesanamnese er viktig. Røykeanamnesen bør inneholde mengde og lengde (pakkeår). Metastaser i hud, skjelett og lymfeknuter kan få avgjørende betydning for diagnose og utbredelse, og dermed behandling og prognose. Bekreftende biopsi/cytologi anbefales tatt tidlig.

6.3.2 Histologiske eller cytologiske undersøkelser

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

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

Enhver solitær perifer/metastatisk lesjon som kan få terapeutisk konsekvens anbefales å avklare cytologisk/histologisk, supplert med annen bildediagnostikk for å styrke eller redusere mistanken om metastase.

6.3.3 Bildediagnostikk og utbredelse

- **CT toraks-øvre abdomen** tas alltid primært, og suppleres med **PET-CT** ved kurativ intensjon. PET-CT bør tas tidlig i forløpet ved kurativ intensjon, ofte før histologiske undersøkelser gjøres.
- **MR caput** vurderes, spesielt ved stadium III
- **MR toraks** kan være aktuelt ved sulcus superior tumor (Pancoast tumor)
- **Skjelettscintigrafi** er generelt sett unødvendig om PET-CT er tatt [13, 14]. Ved mistanke om lokaliserte beinmetastaser bør rtg. forutgå skjelettscintigrafi eller MR
- **MR toraks/columna/bekken** tas ved mistanke om affeksjon av toraksvegg-hjerte-rygggrad-ryggmarg.

6.3.4 *Invasiv diagnostikk av primærtumor*

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

6.3.5 *Invasiv diagnostikk av patologiske mediastinale lymfeknuter*

- **Når kun CT foreligger:** Ved forstørrede N1-N3 lymfeknuter (>10mm i kortakse), vurderes finnålsaspirasjon (FNA) helst med EBUS/EUS FNA.
- **Når PET-CT foreligger:**
 - PET positive lymfeknuter (uavhengig av størrelse) skal undersøkes med FNA, med EBUS/EUS FNA, subsidiært mediastinoskopi [15, 16].
 - PET-CT-negativt mediastinum med enten a) sentral primærtumor (CT eller bronkoskopisk), b) cN1-mistanke, eller c) tumor over 3 cm (særlig adenocarcinomer med høyt FDG-opptak gir relativt høy sannsynlighet for tilstedeværelse av mediastinale lymfeknutemetastaser [15-18].

ERS/ESTS Guidelines [18] anbefaler evaluering av mediastinale lymfeknuter (eks 6-7 og 7) med EBUS eller mediastinoskopi på denne indikasjonen.

6.3.6 *Lungefunksjonsundersøkelser og vurdering av operabilitet*

Alle pasienter som utredes for lungetumor bør få utført **spiometri (med bronkodilatasjon) og CO-diffusjonstest** for vurdering av lungefunksjon. Dette er nødvendig for videre egnethet for videre diagnostikk og behandling. Videre bør alle som vurderes for kurativ behandling også gjennomgå en mer grundig **preoperativ lungefunksjonsutredning**.

Det eksisterer ulike anbefalinger vedr. preoperativ vurdering. For oversiktslitteratur for preoperativ lungefunksjonsutredning anbefales følgende artikler: [19-24]

Et av de mest anbefalte algoritmene for preoperative vurdering er utarbeidet av Brunelli et al [22]:

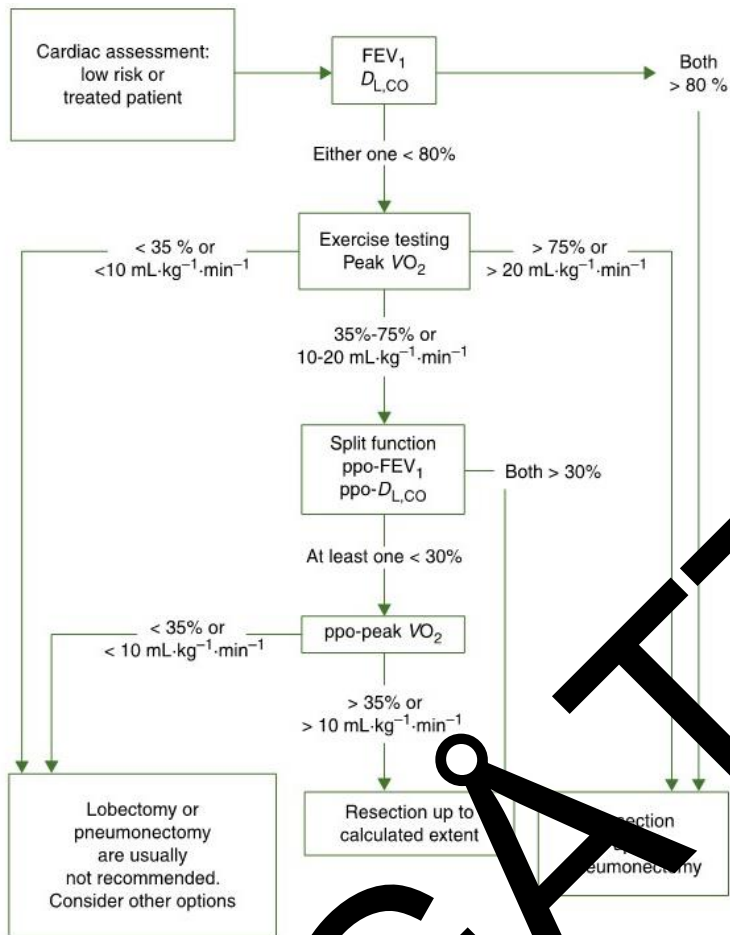


Figure 10 ERS/ESTS retning linje for preoperativ vurdering [22]

Mål postbronkodilatator FEV1 og DLCO (uavhengig av FEV1 verdi). Dersom begge $\geq 80\%$ vurderes operasjon opp til og med pneumonektomi 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 $VO_2\text{Max}$ (ppo $VO_2\text{Max}$).

Dersom 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 til $VO_2\text{max}$, f.eks ved FEV1 og/eller DLCO 40-80%:

- a) **4 etg trappetest** (Stair climbing test): påkrevet $\geq 22\text{m}$ trappe-lengde, med puls-, O_2 -saturasjons- og dyspnoe-vurdering under jevn gange i et tempo pasienten bestemmer selv (trinnhøyde 15-17cm er standard). Testen utføres sammen med lege og den er egnet som en grov kardiopulmonal vurdering av pasienter som tiltenkes kurativ behandling (lungereseksjon) og har redusert lungefunksjon (FEV1 og/eller DLCO 40-80 %). Testen er begrenset standardisert (ikke standardisert hastighet). Pasienter som har FEV1 og/eller DLCO $<$

40% eller presterer < 22m trappe-lengde bør henvises videre til VO₂-max (CPET – Tredemølle – Sykkeltest)

- b) **Intervall-test** (Shuttle Walk test): 10m strekning som gjentas med økende hastighet til pasienten ikke orker mer, med puls-, O₂-saturasjons- og dyspnoe-vurdering. Omtrent tilsvarende utsagnsverdiverdi som 4 etasjers trappe test.
- c) **6 min gangtest** (6MWT, 6 MinWalkTest eller > 400m gangtest): gjentar 30-50m gange i jevn submaksimal ytelse, med puls-, O₂-saturasjons- og dyspnoe-vurdering. Denne testen regnes som mindre egnet til kardiopulmonal testing (CPET) enn a) og b).

Formler for beregning av predikert postoperativ (ppo) FEV₁, DLCO og VO₂Max etter kirurgisk reseksjon finnes i vedlegget: 18.2.2 Formler for beregning av postoperativ FEV₁, DLCO og VO₂Max side 234.

6.4 Hjerterfunksjon og vurdering av operabilitet

Dersom pasienten har symptomer og tegn på hjertesykdom og/eller tidligere kjent hjertesykdom, bør han/hun utredes hjertemedisinsk for avklaring om hjertesykdommen har konsekvenser for tiltenkt lungebehandling, for eksempel tiltenkt radikal strålebehandling eller kurativ kirurgi [25, 26]. Konklusjon og uttalelse fra kardiolog bør da inneholde en gradert risikoangivelse (lav – middels – høy risiko) for hjerte-komplikasjoner ledsaget av tiltenkte behandlinger. ESC (European Society of Cardiology) og ESA (European Society of Anaesthesiology) har i 2009 publisert en artikkel (stort dokument) som tar for seg preoperativ vurdering av risiko for hjerte-komplikasjoner ved ikke-hjerte-kirurgi. Se også vedlegget: 18.2.3 Kardial funksjon og vurdering av operabilitet side 236.

6.5 Funksjonsstatus – Performance status (PS)

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

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

Figure 11 ECOG-status

ANBEFALING

LUNGEFUNKSJON OG PREOPERATIV VURDERING

Potensielle kandidater for kurativ behandling anbefales vurdert i multidisiplinært team (lungelege, onkolog, radiolog, nucleærmedisin, patologi og torakiskirurg) (B)

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

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

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

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

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

6.6 Bildediagnostikk

6.6.1 Rtg toraks

Generelt:

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

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

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

De vanligste funn på røntgen toraks ved lungekreft er:

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

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

- Hæmoptyse

eller

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

eller

- Symptom eller funn som gir mistanke om metastaser fra lungekreft

(for eksempel i hjerne, skjelett, lever eller hud, cervical-/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 lungekreft (inklusive ensidig pleuravæske og lungefortetninger som går langsamt tilbake, skal pasienten henvises til lungelege for snarlig (uten opphold) videre utredning.

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

6.6.2 CT toraks og abdomen

CT toraks og øvre abdomen skal tas av alle pasienter med mistenkt lungekreft som er aktuelle for behandling [27].

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

6.6.2.1 Minimumskrav til teknisk utførelse av CT toraks og øvre abdomen

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

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

- 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 [28]
 - 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 (computer-aided image analysis) ikke brukes systematisk
 - Minimum 1.5 mm aksiale sammenhengende snitt med middels støyreducerende algoritme

6.6.2.2 *Beskrivelse av CT thorax og øvre abdomen*

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

6.6.2.2.1 *Primærutredning med CT thorax og øvre abdomen ved spørsmål om lungekreft*

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

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

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

6.6.2.2.2 *Forslag til CT beskrivelse ved primærdiagnostikk*

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

Formuleringer som ikke passer inn må fjernes.

- Volum-CT med intravenøs (og peroral) kontrast. Til sammenligning (røntgen / CT tatt dd.mm.åååå).
- Sentrale luftveier er upåfallende. Forsnevret / okkludert (...) bronkus.
- I (høyre / venstre) lunges (over- / midt- / underlapp)

malignitetssuspekt (solid / delvis solid / mattglass / cystisk / nekrotisk) lesjon som (i aksial- /koronal- / sagittalplanet) måler (største diameter mm x største kortaksediameter i samme plan mm). (Største solide komponent er n mm.) Den er (spikulert / lobulert / jevnt) avgrenset. Den ligger an mot (...). Det er (ingen / mistanke om / sikker) innvekst i (angi naboorganer).

- Det er i (over- / midt- / underlapp) (ingen / partiell / total) atelektase distalt for tumor.
- Det er (i ipsi- eller kontralaterale over / midt / underlapp) (ingen / en / flere) malignitetssuspekt(e) lesjon(er), største måler i aksialplanet n mm .
- I stasjon n (og evt. peribronkialt / i hilus / i mediastinum) (ipsilateralt / kontralateralt) patologisk forstørrede lymfeknuter som er n mm. (). I stasjon n (og evt. peribronkialt / i hilus / i mediastinum) (ipsilateralt / kontralateralt) grensestore / påfallende utseende, men ikke patologisk forstørrede lymfeknuter som måler n mm .
- Det er (ingen / lite / mye) (høyre- / venstre / bidig) pleuravæske og (ingen / lite / mye) perikardvæske.
- Det er (en / flere) metastasesuspekt(e) lesjon(e) i (lever, binyre, skjelett, annet).
- Bifunn: (bifunn).
- R: I (høyre / venstre) lunges (over / midt- / underlapp) (mm) (solid / delvis solid / mattglassnodul) (med utseende suspekt på primær lungekreft) (uten / med) forstørrede lymfeknuter og (ingen / mistanke om) metastaser i (angi organ) (tentativ staging TnNnMn).

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

CT beskrives slik at det kan brukes til vurdering i henhold til RECIST-kriterier [29]. Hvis at det på bildene settes og i beskrivelsen angis mål på mållesjoner der en i utgangspunktet velger de som er best egnet. Maksimalt fem lesjoner og maksimalt to lesjoner per organ. På lymfeknuter største kortaksediameter i aksialplanet. På øvrige lesjoner kun største diameter, som hovedregel i aksialplanet. Mål på flere lesjoner kun når det har betydning, for eksempel når det har tilkommet nye lesjoner. Vekst / økning av ikke målbare lesjoner må også beskrives.

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

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

Senere års nye behandlingsregimer med blant annet immunterapi kan gi interstitielle lungeforandringer som det er viktig å være oppmerksom på

siden de kan gi diagnostiske utfordringer [30].

6.6.2.3 Stadielinndeling ved CT

6.6.2.3.1 T-status

Ut fra størrelse, tetthet, avgrensning, form, lokalisasjon og veksthastighet vurderes sannsynlighet for malignitet i en solitær pulmonal nodulus enten kvalitativt eller kvantitativt (se 18.2.4 Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet side 237) [31].

CT er viktigste metode til å bestemme utbredelse av primærtumor

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

Skillet mellom stadium I og II går mellom tumordiameter 30 og 41 mm (T2a (31-40 mm) og T2b (41-50 mm)). Derfor viktig med nøyaktig størrelsesbeskrivelse i dette området.

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

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

6.6.2.3.2 N-status

Patologisk forstørrede lymfeknuter har kortaksial diameter >10 mm (i aksialplanet)

Hos pasienter med separate forstørrede mediastinale lymfeknuter og uten tegn til metastatisk sykdom, er videre utredning av mediastinum påkrevet [27]

Hos pasienter med utbredt mediastinal tumor (og ingen fjernmetastaser), er radiologisk (CT) vurdering av mediastinalt stadium vanligvis tilstrekkelig uten invasiv verifisering [27].

6.6.2.3.3 M-status

Ved metastasuspekterte lesjoner bør en pasient ikke utelukkes fra potensielt kurativ behandling uten cytologisk / histologisk verifisering eller overbevisende klinisk eller radiologisk bevis for metastase [27]

6.6.2.4 Tumor TNM

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

Ved tvil om stadielinndeling: Velg laveste stadium.

ANBEFALING

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).

6.6.3 PET-CT

I løpet av de siste 10 år har positron emisjonstomografi (PET) med [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) kombinert med CT vist seg å være den beste ikke-invasive teknikk for vurdering av lymfeknuder og ekstratoraksell sykdom ved lungekreft [32, 33].

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 [34].

Høye SUV-verdier kan også ses ved ikke-maligne tilstander, for eksempel infeksjon/inflammasjon [35] og er normalt i vev med fysiologisk høyt glukoseforbruk (hjerne, hjerte, gastrointestinalt raktus og muskulatur under/etter aktivitet). FDG utskilles via nyrer/urinveier.

En lav SUV-verdi utelukker ikke malignitet. Små svulster (<10 mm) kan gi falskt negativ PET-svar. Det er fordi PET-skannerens begrensede romlige oppløselighet gir en underestimert av opptaket i små lesjoner. Dette er enda mer aktuelt i base av lungene hvor respirasjonsbevegelsene er størst og bevegelsene under PET-avbildingen ytterligere smører ut opptaket. Her vil en respirasjonsstyrt ekstraserie kunne redusere underestimeringen av FDG-opptaket [36]. 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 % [37]. Valgning av FDG-PET må derfor alltid gjøres sammen med CT, dette øker metodens treffsikkerhet.

PET kan også være negativ ved adenokarsinom in situ (tidligere BAC) og karsinoider pga lav metabolsk aktivitet, selv om man oftest ser noe aktivitet i tumor [38]. Neuroendokrine tumorer kan ha lavt FDG-opptak. Octreotid scintigrafi bør også vurderes i utredning av pasienter med neuroendokrine tumores i lunge [33] (se også kapittel 13.4.1 Utredning side 159).

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

6.6.3.1 Stadielinndeling ved PET-CT

6.6.3.1.1 T-stadium

CT alene gir utmerket framstilling av primærtumor og dermed ofte riktig T-stadium. PET-CT kan bedre dette ytterligere blant annet ved nyttig informasjon ved multiple lungelesjoner. Dessuten kan PET-CT skille bedre mellom tumor og atelektase [33, 39].

6.6.3.1.2 N-stadium

PET-CT bedrer nøyaktighet i diagnostikk av mediastinale lymfeknuter sammenlignet med CT. Metaanalyser har vist sensitivitet mellom 79 og 85 % og spesifisitet mellom 89 og 92 % for diagnostikk av lymfeknutespredning [40]. 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 positivt resultat [41]. Det er i en metaanalyse [15] vist at PET-CT negative N2-lymfeknuter på 10-15 mm har en posttest sannsynlighet på 5 % for å være maligne, mens sannsynligheten øker til 21 % ved N2-lymfeknuter ≥ 16 mm. En høy negativ prediktiv verdi gjør at man med få forbehold opererer pasienter med negativ PET-CT uten invasiv prøvetaking av lymfeknuter [42], midlertid anbefales lavere terskel for invasiv utredning av suspekke lymfeknuter hos pasienter som er aktuelle for stereotaktisk stråleterapi på grunn av negativ PET, siden man i disse situasjoner ikke vil få postoperativ histopatologisk lymfeknuteanalyse.

6.6.3.1.3 M-stadium

PET-CT har vist seg å være den beste ikke-invasive avbildningsteknikk for påvisning av klinisk okkult fjernmetastaser [32]. MR bør foretrekkes ved mistanke om hjernemetastaser fordi FDG-opptak i hjernen normalt er høyt.

PET-positivitet kan også skyldes annen malignitet eller benigne lesjoner [43].

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

En dansk studie har vurdert kostnadseffektiviteten av PET-CT der to grupper pasienter ble utredet med henholdsvis CT og CT + PET-CT [44]. Studien viste at PET-CT kunne være mer nøyaktig og kostnadsbesparende sammenlignet med konvensjonell stadielinndeling. En systematisk oversikt over helseøkonomiske vurderinger ved bruk av PET-CT innen onkologi, konkluderte med at den sterkeste evidensen for kostnadseffektivitet fortsatt var i stadiestemmelse av ikke-småcellet lungekreft [45].

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 [46].

PET-CT er overlegent CT for vurdering av grad av sykdom også ved SCLC [14] og at bestråling kan fokuseres kun på PET-positive områder [47, 48].

En mer nøyaktig lokalisering av affiserte lesjoner kan redusere bestrålt volum, og redusere strålerelaterte bivirkninger.

ANBEFALING

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 (toraxmøte), og pasienten henvises ev. direkte til operasjon (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 (B)

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

6.6.4 Ultralyd

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

Ultralydveidning øker suksess-raten og reduserer komplikasjoner inklusive pneumotoraks ved pleurapunksjon/-tapping [49].

Kan veilede trans-torakal biopsi av tumor som ligger an mot pleura med tilsvarende utbytte og risiko for komplikasjoner som CT-veiledet biopsi [50]

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

6.6.5 MR

MR kan gi tilleggsinformasjon utover CT og anbefales ved:

- MR toraks bør utføres ved usikkerhet om innvekst i mediastinum ved CT hos potensielt kurabel pasient
- MR toraks bør utføres ved mistanke om sulcus superior tumor, affeksjon av plexus brachialis eller virvelcorpus ved CT [27]

- 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 [51]
- MR total-columna og bekken bør utføres ved mistanke om skjelettmetastaser med medulla-affeksjon
- MR binyre: ved utredning av binyrelesjoner som etter primær staging eller tomserie CT uten kontrast ikke kan karakteriseres som adenomer anbefales dedikert CT binyre flerfasisk kontrastserie [52]. Metastaser har nedsatt utvasking av kontrast sammenlignet med adenomer. MR binyre er ytterligere sensitiv for fett sammenlignet med CT og bør anvendes hvis man ikke får sikker diagnose med CT eller hvis pasienten ikke tåler kontrast.

ANBEFALING

MR

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

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

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

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

MR binyrer kan være aktuelt om CT er inkonklusiv

6.6.6 Responseevaluering med RECIST

I 1981 publiserte WHO de første tumorrespons-kriteriene. Nye kriterier kjent som RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), ble publisert i 2000, revidert i 2009 (RECIST 1.1) [29]. Det er nå også publisert irRECIST

(Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) som kan gi bedre vurdering av effekten av immunterapi [53].

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

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

Tabell 1. RECIST 1.1 kriterier for responsvurdering av mål-lesjoner

Komplett respons (CR)	Alle mål-lesjoner er forsvunnet, samt reduksjon av patologiske lymfeknuters kort-akse til < 10 mm
Partiell respons (PR)	$\geq 30\%$ reduksjon av summen av lengste diameter av mål-lesjoner
Stabil sykdom (SD)	Verken partiell respons eller progredierende sykdom
Progredierende sykdom (PD)	$\geq 20\%$ økning (≥ 5 mm absolutt økning) i summen av lengste diameter, sammenlignet med minste sum av lengste målsatte diameterer siden start av behandling

Figure 12 RECIST 1.1. for målbare lesjoner adaptert fra referanse [29]

Tabell 2. RECIST 1.1 kriterier for responsvurdering av non-mållesjoner

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

Figure 13 RECIST 1.1. for ikke-målbare lesjoner adaptert fra referanse [29]

Ut fra en vurdering av mållesjoner og eventuell ikke målbare lesjoner kan kliniker kategorisere behandlingsresponsen som komplett respons, partiell respons, stabil sykdom eller progressiv sykdom. Som det framgår av tabell 1 kategoriseres det som stabil sykdom, bortsett for relativt store endringer: Progresjon er definert som $\geq 20\%$ økning (minimum 5 mm) av summen av diameter av «mållesjoner». Partiell respons defineres som $\geq 30\%$ reduksjon i summen av lengste diameter av mållesjoner. FDG-PET scanning inngår i revurderte RECIST 1.1 der tilkomne lesjoner som er PET positive blir betraktet som progresjon [41].

6.7 Laboratorietester

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

6.7.1 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 nyresvikt og en del benigne lungesykdommer.

Tumormarkører (CYFRA, NSE, ProGRP, SCC-antigen og CEA) har for lav sensitivitet og skiller for dårlig mellom histologiske undertyper til å kunne anbefales brukt i primær utredning av lungekreft [55, 56].

ANBEFALING

LABORATORIEPRØVER

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

6.8 Prøvetaking til morfologisk diagnostikk

6.8.1 *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 [57]. Metoden anbefales ikke rutinemessig ved lungekreftutredning.

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

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

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

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

Stemmebåndenes bevegelighet og symmetri/asymmetri bør alltid iakttas. Eventuelt recurransparese taler for mediastinal tumorinfiltrasjon eller ekstrakapulær 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 [58, 59]. Tumors beliggenhet og avstand til anatomiske strukturer gir sentral informasjon om T-status, og skal beskrives i detalj.

Ved perifer og liten tumor (< 2cm) er sensitiviteten ved bronkoskopi generelt lav, og indikasjonen for bronkoskopi er diskutabel [60]. Dersom det ikke foreligger andre lesjoner som er enklere å biopsere bør det gjennomføres CT-veiledet biopsi eller finnålsaspirasjon. Ved subpleural beliggenhet er ultralydveiledet biopsiering eller finnålsaspirasjon et godt alternativ.

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

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

Lymfeknuter og tumores langs trakea og store bronkier kan nås med finnålsaspirasjon ved ordinær bronkoskopi, men det er i dag mer vanlig å gjøre dette ved ultralydveiledet bronkoskopi som hever presisjonen betraktelig. Ved forstørrede (≥ 10 mm) eller grensestore (7-10 mm) lymfeknuter langs mediastinum og store bronkier er sensitiviteten for malignitet god ved bruk av ultralydbronkoskop [61, 62]. Lymfeknuter på ≥ 10 mm på CT og/eller er positive på PET-CT skal avklare cytologisk eller histologisk.

I en EBUS-studie var forekomsten av uventede metastaser til mediastinale lymfeknuter (såkalt N2-sykdom) ca. 16 % i en populasjon som var funnet negative for N2-sykdom ved CT toraks, og i en annen studie ca. 6% i en populasjon som var utredet med PET-CT [63, 64]. Brukningen av slik «mikroskopisk N2-sykdom» er ikke entydig avklart, og sensitiviteten i en slik situasjon er formodentlig operatøravhengig. Så fremt pasientene blir adekvat utredet med CT toraks med kontrast og PET-CT, og ingen av disse undersøkelsene indikerer lymfeknutemetastase til mediastinum, så er det rimelig å anse risikoen for uventet N2-sykdom såpass lav at videre undersøkelse av mediastinum kan utelates [42].

Ved uventede negative funn, eller ikke-representative prøver ved EBUS, er ytterligere undersøkelse påkrevet. Det må vurderes ny EBUS med annen skopør eller videre Mediastinoskopi eller transøsofageal ultralydskopi (EUS) [65].

For PET-positive lymfeknuter er det anbefalt at 3 negative og representative prøver (inkluderer lymfeknutemateriale) skal foreligge for å konkludere at lymfeknuten er benign med >95 % sannsynlighet [66]. 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 tilgjengelige 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 [67].

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

En ny prøvetakingsmetode er kryobiopsi hvor malignt vev fryses ned og tas ut via en probe med frysemulighet bronkoskopisk. Metoden gir store

biopsier, men har risiko for stor blødning. Foreløpig anbefaling er at kryobiospi bør utføres på sykehus med torakskirurgisk beredskap.

ANBEFALING

BRONKOSKOPI

CT toraks/øvre abdomen skal være utført før bronkoskopi

Biopsiering av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve

Indikasjon for EBUS:

- Tumor og/eller patologiske lymfeknuter langs trakea eller sentrale bronkier
- Patologisk FDG-opptak på PET-CT i mediastinale lymfeknuter

Indikasjon for røntgengjennomlysning: Perifert tumor

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

6.8.3 Endoesofageal ultralydveidde fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC)

Forstørrede lymfeknuter lokalisert nær øsofagus, kan punkteres ultralydveidde via øsofagoskop (EUS). Undersøkelsen utføres i lokal anestesi. Metoden har vist seg nyttig i N-bestemmelse av tilgjengelige lymfeknuter i øvre mediastinum [68]. Metoden kan også brukes til punksjon av venstre binyre via ventrikel.

6.8.4 Transtorakal lungebiopsi (TTNA)

Det bør tas CT- eller ultralydveidde transtorakal biopsi av pasienter med perifere lungelesjoner når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne biopsien [69, 70].

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 [71].

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.

6.8.5 Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner

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

6.8.6 Mediastinoskopi

Mediastinoskopi er i noens øyne fortsatt en standard når det gjelder invasiv stadiebestemmelse av pasienter med en mulig operabel lungetumor [72, 73]. Undersøkelsen gir tilgang til per- og paratrakeale lymfeknuder, og til lymfeknuder beliggende mellom venstre og høyre hovedbronkus. Undersøkelsen gir et lavt risiko for komplikasjoner, 6 vs 5% ved hhv mediastinoskopi og EBUS, men mer alvorlige ved mediastinokopi enn EBUS (hhv blodninger og heshet) [74]. Metoden kan være aktuell når lymfom er differensialdiagnose, for å sikre rikelig prøvemateriale.

6.8.7 Torakoskopi

Bruk av video-assistert torakoskopi (VATS) kan brukes ved utredning av små perifere rundskygger der andre diagnostiske metoder ikke har avklart situasjonen [75]. Torakoskopi sparer pasienten for torakotomi dersom fortetningen er benign. Metoden er best egnet ved solitære rundskygger < 3 cm beliggende perifert i lungene.

6.8.8 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 [76]. Etter minimum to negative tappinger kan det ved residiverende pleuravæske gjøres torakoskopi med biopsi. Effusjon av annen årsak (hjertesvikt, parapneumonisk, sekundært til atelektase, tromboembolisk) utelukker ikke operasjon.

ANBEFALING

PRØVETAKING TIL MORFOLOGISK DIAGNOSTIKK

Ved mistenkt lungekreft velges 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 residivende pleuravæske med to negative cytologiske undersøkelser på 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 CTAC eller PET-CT fra dette fokuset (C)

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

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

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

6.9 Histopatologisk diagnostikk

6.9.1 **Generelt om besvarelse av små biopsier og resektater**

Tumorklassifikasjon og besvarelse av biopsier, cytologiske preparater og reseksjonspreparater skal gjøres i henhold til anbefalingene gitt ved WHO-klassifikasjon og IASLC/ATS/ERS-terminologi [77]. Den norske patologforenings mal for besvarelse av lungereseptat skal brukes som utgangspunkt for makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse av lungesvulster i resektat.

Remissen bør inneholde kliniske opplysninger om kreftutredning, mistanke om primær eller metastatisk tumor (med evt. angivelse av tidligere prøver), presist prøvetakingssted og prøvetakingsmetode, tidligere relevant kirurgisk behandling, kjemoterapi eller bestråling.

Svar fra patolog skal inneholde:

1. Cytologi/Biopsi: representativitet, malign versus benign, subklassifisering av NSCLC.
2. Resultat av molekylære analyser besvart fortløpende
3. Resektater: se 6.9.2 Besvarelse av resektater side 70 og Vedlegg 18.1.1 **TNM klassifisering, UICC 8. utgave** side 231.

Endelig skriftlig besvarelse fra patolog bør foreligge før behandlingsbeslutning.

6.9.2 **Besvarelse av resektater**

- Angi tumors histologiske type [78, 79]
- Tumors lokalisasjon (bronkus/perifer/annet)
- Tumors størrelse/angi største diameter (mm)
- Tumorutbredelse
- Reseksjonsrevider i bronkus/store kar/tilheftet vev: (fri/ikke fri)
- Gjennomvekst av elastisk membran (påvist/påvist i/gjennom pleura viscerale/påvist i pleura parietale - PL0: ingen invasjon gjennom elastisk membran. PL1: invasjon forbi elastisk membran. PL2: invasjon til pleura-overflaten. PL3: invasjon til parietale pleura. PL1-2 skal angis som T2, mens PL3=T3) Se Figure 14 Tumors infiltrasjon i viscerale pleura side 71.
- Spredning av tumorceller i alveolerom (STAS = spread through alveolar space; også kalt aerogen spredning. Angis dersom påvist)
- Lymfeknuter: i hovedpreparat (Antall, hvorav antall med metastase). Lokalisasjon.
- Lymfeknuter på separate glass (Antall, hvorav antall med metastase). Hvis flere glass, spesifiser jmf. Remisse. Perinodal vekst angis
- Lungevev utenom tumor (normal/eventuell patologi)

- Biomarkører (NSCC)

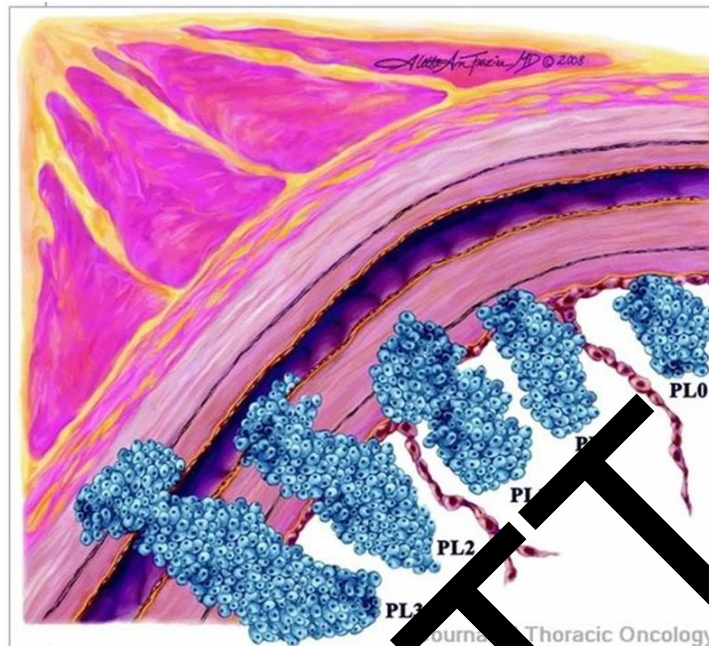


Figure 14 Tumors infiltrasjon i viscerale pleura

6.9.3 Histopatologisk klassifisering

6.9.3.1 Adenokarsinom

Den hyppigst forekommende histopatologiske typen av lungekreft er adenokarsinom som utgjør ca 60% av ikke-småcellete karsinomer.

Adenokarsinomer vokser ofte perifer i lungene. Adenokarsinomer kan ha ulike vekstmønstre; lepidisk (kjertellignende), papillært, mikropapillært, solid, invasivt mucinøst (blandet invasivt mucinøst og nonmucinøst), kolloid, føtalt, enterisk og minimalt invasivt karsinom (MIA, nonmucinøst, mucinøst). Preinvasive lesjoner: atypisk adenomatøs hyperplasi (AAH) og adenocarcinom in situ (AIS) (nonmucinøst, mucinøst). Neste publikasjon av WHO-klassifikasjonen av adenokarsinomer i resektater og i små biopsier anbefales brukt etter internasjonale retningslinjer [77].

6.9.3.2 Plateepitelkarsinom

Plateepitelkarsinomer utgjør ca. 25% av ikke-småcellete lungekrefttilfeller og 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; keratiniserende, ikke-keratiniserende og basaloid (>50% basaloid utseende). Hvis basaloid komponent <50% skal den besvares som plateepitelkarsinom med basaloid komponent.

6.9.3.3 Storcellet karsinom

Tumorcellene er store, og viser ikke noen spesifikke morfologiske trekk som kjerteldannelse eller forhorning. Dersom det er immunfenotype som plate- eller adenokarsinom, så skal tumor klassifiseres i henhold til immunprofil. Storcellet karsinom er en eksklusjonsdiagnose som ikke skal stilles ikke på små biopsier, kun på resektater. Se også 6.9.3.7.2 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC) side 73.

6.9.3.4 Adenoskvamøst karsinom

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

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

Det er morfologisk og immunhistokjemisk ikke sikker adeno- eller plateepitelkarsinom-differensiering, ikke småcellet- eller neuroendokrin differensiering eller uttrykk av typiske neuroendokrine immunmarkører eller slimfarging. Denne diagnosen vil kun utgjøre noen få prosent. Det anbefales å bruke terminologien NSCC istedet for NSCLC på små biopsier der man ikke sikkert ser morfologiske eller immunhistokjemiske karakteristika som tyder på utgangspunkt i lunge [80]. I resektat kan man vurdere muligheten for storcellet karsinom.

6.9.3.6 Sarkomatoid karsinom

Dette er svulster med epiteliale og sarkomlignende celler. Den sarkomatøse komponenten kan ligne varianter av høygradig malignt sarkom: pleomorft karsinom, spolfornet sarkom, kjempecelle-sarkom, karsinosarkom eller pulmonalt blastom. Den epiteliale differensieringen kan ofte være vanskelig å gjenkjenne, men immunhistokjemisk undersøkelse for epiteliale markører kan være til hjelp. Denne svulsttypen synes å ha hyppige forandringer i cMET-genet [81]

6.9.3.7 Neuroendokrine svulster

6.9.3.7.1 Småcellet karsinom

Småcellet karsinom utgjør om lag 15 % av all lungekreft. Tumorcellene er små til middels store (vanligvis < 3 lymfocytter) og har høy mitoseaktivitet og proliferativ indeks. Tumor ligger ofte sentralt i lungen og vokser submukøst langs veggen av større bronkiegrener. Ca 90 % av småcellete karsinomer er reaktive for neuroendokrine immunmarkører. EGFR-, ALK- og PD-L1-analyse gjøres ikke.

6.9.3.7.2 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC)

Formulering av besvarelse i små biopsier/cytologi: ikke-småcellet karsinom (NSCC) med neuroendokrin morfologi og positive neuroendokrine markører (CD56, Kromogranin, Synaptofysin. Ki67 skal også gjøres), besvares som: mulig LCNEC. Det synes ikke grunnlag for rutinemessig molekylær undersøkelse for EGFR eller ALK, da frekvensen av disse mutasjonene er svært lav, og det er også artikler som viser at selv EGFR-positiv LCNEC ikke responderer på EGFR-rettet behandling [82, 83]. ALK-translokasjoner er også meget sjeldne [84]. PD-L1-positivetsraten synes å være lav, som med SCLC, og det er usikkert om PD-L1 er en prediktiv faktor for immunterapi evd LCNEC [85]. Besvarelse i resektater: Storcellet neuroendokrint karsinom. Se også kapittel 13 Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet neuroendokrint karsinom) side 157.

6.9.3.7.3 Karsinoid tumor

Karsinoide svulster viser neuroendokrin differensiering. Tumor vokser ofte sentralt i lungen som en polyp inn i en hovedbronkus. Det er to undergrupper; typisk karsinoid og atypisk karsinoid. Ved typisk karsinoid ses det få mitoser (mikroskopisk bedømt, <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. Ki67 er av betydning for å skille SCLC og LCNEC fra karsinoid, men er ikke anbefalt for å skille typisk og atypisk karsinoid. Se også kapittel 13 Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet neuroendokrint karsinom) side 157.

6.9.3.7.4 Spyttkjerteltype svulster

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.

6.9.3.8 Andre uklassifiserbare karsinomer

6.9.3.8.1 Lymfoepiteliomliknende karsinom

Oftest tilfeldig påvist. Er ofte lokalisert perifert, men en sjelden gang lokalisert endobronkialt. Kreftcellene har et syncytialt vekstmønster og cellene har store vesikulære kjerner med tydelige, eosinofile nukleoli. Fokalt kan plate- og spolfornet differensiering forekomme. Disse kreftsvulstene har samme spredningsmønster som ikke-småcellet karsinom, men bedre 5-års overlevelse (62%). Residiv og nekrose er dårlig prognostisk tegn.

6.9.3.8.2 NUT-karsinom

Aggressive tumor med median overlevelse på 7 måneder. Karsinomer assosiert med kromosomal rearrangering i NUT genen, kalles NUT karsinomer. Dette er lite differensierte karsinomer med translokasjon

mellom genet (NUTM1) på kromosom 15q14 og andre gener: BRD4 (kromosom 19q13.1), utgjør 70%, og BRD3 (kromosom 9q34.2), utgjør 6%. I tillegg til andre ukjente (24%) [86].

6.9.3.9 *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.

6.9.3.10 *Mesoteliom*

Malignt mesoteliom utgår fra pleura, og i sjeldne tilfeller fra peritoneum. Asbesteksponering er assosiert med denne krettypen. To histologiske varianter forekommer; epiteloid mesoteliom (utgjør 50-80%), 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 blandingstyper.

Lungekreft – klassifikasjon og immunhistokjemi

Tumortype WHO	Formulering av besvarelse små biopsier/cytologi	Formulering av besvarelse resektater	Spesialfarging/ IHC markører/molekylær
WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [77]			
ADENOCARCINOM			
<ul style="list-style-type: none"> Lepidisk adenocarcinom Nonmucinøst Mucinøst 	<p>Adenocarcinom med lepidisk vekstmønster</p> <p>Hvis kun lepidisk: legg til "invasiv komponent kan ikke utelukkes"</p>	<p>Minimalt invasivt adenocarcinom, Adenocarcinom in situ,</p> <p>Invasivt adenocarcinom med lepidisk komponent</p>	<p>TTF-1</p> <p>Napsin A</p> <p>Diastase-resistent PAS</p> <p>Diastase-resistent PAS + PAS-Blue</p> <p>PAS: Ved funn av ≥5 PAS+ celler på små biopsier skal tumor klassifiseres som adenocarcinom</p> <p>Molekylær:</p> <p>Rutine:</p> <p>EGFR (mol.pat)</p> <p>ALK (bestille IHC)</p> <p>PD-L1</p> <p>Andre aktuelle markører:</p> <p>ROS1, BRAF, KRAS</p>
<ul style="list-style-type: none"> Acinært adenocarcinom Papillært adenocarcinom Micropapillært adenocarcinom Solid adenocarcinom 	<p>Adenocarcinom (beskriv hvilke vekstmønstre som er identifisert)</p>	<p>Adenocarcinom med dominerende vekstmønster (angi % av hver):</p> <p>Lepidisk</p> <p>Acinært</p> <p>Papillært</p> <p>Solid</p> <p>Micropapillært</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Invasivt mucinøst adenocarcinom Blandet invasivt mucinøst og nonmucinøst adenocarcinom 	<p>Invasivt mucinøst adenocarcinom (beskriv hvilke vekstmønstre som er tilstede; bruk termen mucinøst adenocarcinom med lepidisk mønster dersom rent lepidisk mønster)</p>	<p>Invasivt mucinøst adenocarcinom</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Kolloid adenocarcinom 	<p>Adenocarcinom med kolloide trekk</p>	<p>Kolloid adenocarcinom</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Føtalt adenocarcinom 	<p>Adenocarcinom med føtale trekk</p>	<p>Føtalt adenocarcinom</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Enterisk adenocarcinom 	<p>Adenocarcinom med enteriske trekk</p>	<p>Enterisk adenocarcinom</p>	
<ul style="list-style-type: none"> NACC (ikke-småcellet carcinom), sannsynlig adenocarcinom 	<p>NACC (ikke-småcellet carcinom), sannsynlig adenocarcinom</p> <p>(Morfologisk uklassifiserbar, men diagnosen støttes av IHC (TTF-1))</p>	<p>Adenocarcinom</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Minimalt invasivt adenocarcinom Nonmucinøst Mucinøst 	<p>Adenocarcinom med lepidisk vekstmønster</p>	<p>Minimalt invasivt adenocarcinom, adenocarcinom in situ eller</p> <p>invasivt adenocarcinom med lepidisk komponent</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Preinvasive lesjoner Atypisk adenomatøs hyperplasi Adenocarcinom in situ Nonmucinøs Mucinøs 			
PLATEEPITELCARCINOM			
<ul style="list-style-type: none"> Keratiniserende (uavhengig av mengde) Ikke-keratiniserende Basaloid plateepitelcarcinom (> 50 % basaloid utseende, ellers "med basaloid komponent") Preinvasiv lesjon Plateepitelcarcinom in situ 	<p>Plateepitelcarcinom (morfologisk tydelig plateepiteldifferensiering)</p>	<p>Plateepitelcarcinom</p>	<p>p40</p> <p>p63</p> <p>CK5/6</p> <p>PD-L1</p>

Tumortype WHO	Formulering av besvarelse små biopsier/cytologi	Formulering av besvarelse resektater	Spesialfarging/ IHC markører/molekylær
<ul style="list-style-type: none"> NSCC (ikke-småcellet carcinom), sannsynlig plateepitelcarcinom 	Ikke småcellet carcinom, sannsynlig plateepitelcarcinom (IHC støtter diagnosen plateepitelcarcinom (ex. p63+))	Plateepitelcarcinom	
NSCC (ikke-småcellet carcinom), NOS			
NSCC (ikke-småcellet carcinom), NOS	Ikke tydelig vekstmønster av adeno-, plate- eller neuroendokrin differensiering eller uttrykk av typiske immunmarkører eller negativ slimfarging	Storcellet carcinom (diagnosen kan kun stilles på resektater)	
NEUROENDOKRINE TUMORES			
<ul style="list-style-type: none"> Småcellet carcinom 	Småcellet carcinom	Småcellet carcinom	CD56 Chromogranin Synaptofysin Ki67 (i hotspots, 1 HPF = 2 mm²)
<ul style="list-style-type: none"> Storcellet neuroendocrint carcinom 	NSCC (ikke-småcellet carcinom) med neuroendokrin morfologi og positive neuroendocrine markører, mulig LCNEC (storcellet neuroendocrint carcinom)	Storcellet neuroendokrint carcinom	
<ul style="list-style-type: none"> NSCC (ikke-småcellet carcinom) med neuroendokrin morfologi og negative neuroendokrine markører 	NSCC (ikke-småcellet carcinom) med neuroendokrin morfologi, kommenter at morfologi er suspekt på LCNEC (storcellet neuroendokrint carcinom) og at neuroendokrine markører er negative	Storcellet neuroendokrint carcinom med neuroendokrin morfologi	
<ul style="list-style-type: none"> Carcinoid tumor Typisk carcinoid Atypisk carcinoid 			
ADENOSKVAMØST CARCINOM			
Adenoskvamøst carcinom	Diagnosen kan ikke stilles på små biopsier, kun på resektater. Hvis suspekt: grovkornet, kjernefaset og komprimeret. Dette kan representere adenoskvamøst carcinom.	Adenoskvamøst carcinom (Begge komponenter $\geq 10\%$)	
STORCELLET CARCINOM			
Storcellet carcinom	Diagnosen kan ikke stilles på små biopsier, kun på resektater	Storcellet carcinom	
SARCOMATOID CARCINOM			
<ul style="list-style-type: none"> Pleomorft carcinom Spolformet carcinom Kjempecellecarcinom Carcinosarkom Pulmonart blastom 	Lite differensiert NSCC (ikke-småcellet carcinom).	Ved pleomorft carcinom skal minst være 10 % spolformede celler eller kjempeceller. Hvis ikke lite differensiert NSCC (ikke-småcellet carcinom).	EGFR og ALK hvis komponent av adenocarcinom.
ANDRE OG UKLASSIFISERBARE CARCINOMER			
<ul style="list-style-type: none"> Lymfoepiteliomlignende carcinom NUT-carcinom 			

Tumortype WHO	Formulering av besvarelse små biopsier/cytologi	Formulering av besvarelse resektater	Spesialfarging/ IHC markører/molekylær
MESOTELIOM			
Mesotelioma NOS			D2-40 BerEp4 Calretinin CK5/6
Mesoteliom med adenocarcinom-komponent			Molekylær: EGFR og ALK
Pleomorft mesoteliom			Molekylær: EGFR og ALK og KRAS

Tabell WHO klassifikasjon av lungetumorer [7, 87-91].

6.9.4 Spesifikt om IHC og molekulære tester

Ved bruk av IHC for å kunne skille mellom plate- og adenokarsinom, skal det brukes minimalt med markører. Minimalt én plateepitel- og én adenokarsinommarkør anbefales (se Figur 15. Flytskjema for bruk av IHC og molekulære markører side 80). Doblelfarging kan benyttes for å spare materiale.

6.9.4.1 PD-L1

Immunhistokjemisk test for PD-L1 skal gjøres som rutinemessig ledd i primærdiagnostikk («reflekstesting») på alle NSCC. Det skal benyttes en validert test, foreløpig er analysen kun validert på histologisk prøvemateriale (ikke cytologi). Primært anbefales testkit med bruk av antistoff SP3 (Dako). Alternativt kan også testkit med antistoff SP263 (Ventana) benyttes. Andre PD-L1-antistoff anbefales foreløpig ikke brukt. Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk skal angis med minimum følgende kategorier: <1%, 1-49%, ≥50%.

6.9.4.2 EGFR

Epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR) finnes normalt på overflaten til epiteliale celler og er ofte overuttrykt 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.

EGFR mutasjoner kan detekteres ved screening-teknikker som kan detektere både kjente og ukjente mutasjoner (f.eks Sanger-sekvensering) eller ved å bruke målrettede teknikker for deteksjon av definerte mutasjoner

(f.eks. allelespesifikk PCR, NGS-paneler mm). Valgt metode skal dekke de vanligste mutasjonene i ekson 19-21.

Det anbefales at alle pasienter med NSCC av ikke-plateepitelkarsinomtype rutinemessig testes for EGFR-mutasjoner som ledd i primærdiagnostikk. EGFR-testing gjøres DNA-basert. I de tilfellene hvor biopsitaking er vanskelig eller hvor biopsi/cytologisk materiale ikke er egnet for EGFR analyse, kan validert EGFR analyse av blod vurderes som alternativ i patologavdelinger med egen molekylærseksjon. Dette forutsetter optimal logistikk og optimal metode for håndtering av blodprøver, omfattende validering av metodekvalitet og fortløpende kvalitetskontroll. Ved de mest sensitive metodene er det ca 80 % sensitivitet. Muligheten for falsk negativ prøve må derfor vurderes ved negativt analyseresultat.

6.9.4.3 ALK

Translokasjoner som involverer anaplastisk lymfomkinase (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 [92]. Translokasjoner er påvist i 2-5 % av NSCLC pasienter, og synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men kan forekomme alle aldre og også hos røykere [93-95]. Flere fusjonspartnere for ALK er beskrevet, men EML4 er den mest vanlige [96]. ALK-protein er normalt ikke forekommende i lungevev, og er i praksis ikke sett i plateepitelkarsinomer.

En rekke effektive medikamenter som hemmer ALK-fusjonsproteinet er tilgjengelig, og det anbefales at alle pasienter som i dag testes for EGFR-mutasjoner også 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 [97, 98].

De fleste behandlingsstudier er basert på FISH-påvist ALK-translokasjon, men flere studier har påvist god korrelasjon med positiv reaksjon for ALK-antistoff ved immunhistokjemisk undersøkelse og påvist translokasjon ved FISH [94, 99-101]. Alle ALK-hemmere har markedsføringstillatelse uavhengig om ALK-positivitet er bestemt ved FISH eller immunhistokjemi.

6.9.4.4 ROS1

ROS1 er et onkogen lokalisert på kromosom 6, og dysregulering av dette (mutasjon, genfusjon, amplifikasjon) fungerer som en onkogen driver [102]. 1-2 % av NSCLC-svulster uttrykker ROS1 [103], og ROS1-positive synes ikke å ha andre driver-mutasjoner. Rearrangering av ROS1 kan påvises ved FISH. Testing anbefales dersom pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet (ung pasient, negativ for EGFR/ALK/BRAF/KRAS). Undersøkelsen kan utføres på biopsi eller celleblokk. Økt uttrykk av ROS1 fusjonsprotein kan også detekteres med IHC (D4D6 antistoff). FISH anses imidlertid som gullstandard, og anbefales foreløpig som foretrukket analyse.

6.9.4.5 *BRAF*

BRAF er en treonin/serin-kinase nedstrøms av KRAS og oppstrøms av MEK. Mutasjoner i dette genet er sjeldent ved lungekreft, men er rapportert å forekomme hos 1-2% av uselekterte pasienter, og nesten utelukkende hos adenokarsinomer, hvor frekvensen er 2-3% [104]. Som ved føflekkreft, hvor dette forekommer hos ca 50% av pasientene, er det mutasjonen V600E som er hyppigst, og samme behandlingsprinsipp som ved melanom er også aktuelt ved BRAF-positiv lungekreft.

BRAF mutasjon påvises ved PCR/sekvensering. Både biopsi og cytologisk materiale kan benyttes. Dersom BRAF hemmer får godkjenning i Beslutningsforum for behandling av lungekreft, anbefales rutinemessig BRAF testing av EGFR/ALK negative karsinom av ikke-plateepitelkarsinomtype.

6.9.4.6 *KRAS*

KRAS mutasjoner forekommer hos opptil 30 % med adenokarsinom, og hyppigst påvist hos ikke-asiater og røykere [104]. 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 [98].

Ved mutasjonsanalyser med lite innhold av tumorceller og negativ EGFR-analyse, kan også påvisning av KRAS mutasjon redusere tvilen om falsk negativ EGFR, da disse mutasjonene sjelden opptrer samtidig [106].

6.9.4.7 *Prøvetaking og logistikk*

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

Prøvemateriale: optimal fikseringstid for små er biopsier 6-12 timer. Lang fikseringstid kan medføre dårlig DNA kvalitet; man bør derfor unngå prøvetaking på fredager eller like før høytidsdager. Dekalsinering av biopsi, kan også medføre dårlig DNA kvalitet.

Ved lite prøvemateriale bør patolog vurdere om det er nødvendig med immunhistokjemisk undersøkelse for å spare mest mulig materiale til molekylærpatologisk undersøkelse.

På snittglasset skal patologen ringe inn området med størst andel tumorceller. Andelen tumorceller skal anslås.

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.

Analyse på molekylær patologiske avdelinger bør gjøres minst en gang

ukentlig, med maks svartid 10 arbeidsdager.

6.9.4.8 Molekylærpatologisk svarrapport

Den molekylærpatologiske svarrapport 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, vekststørrelse materiale)

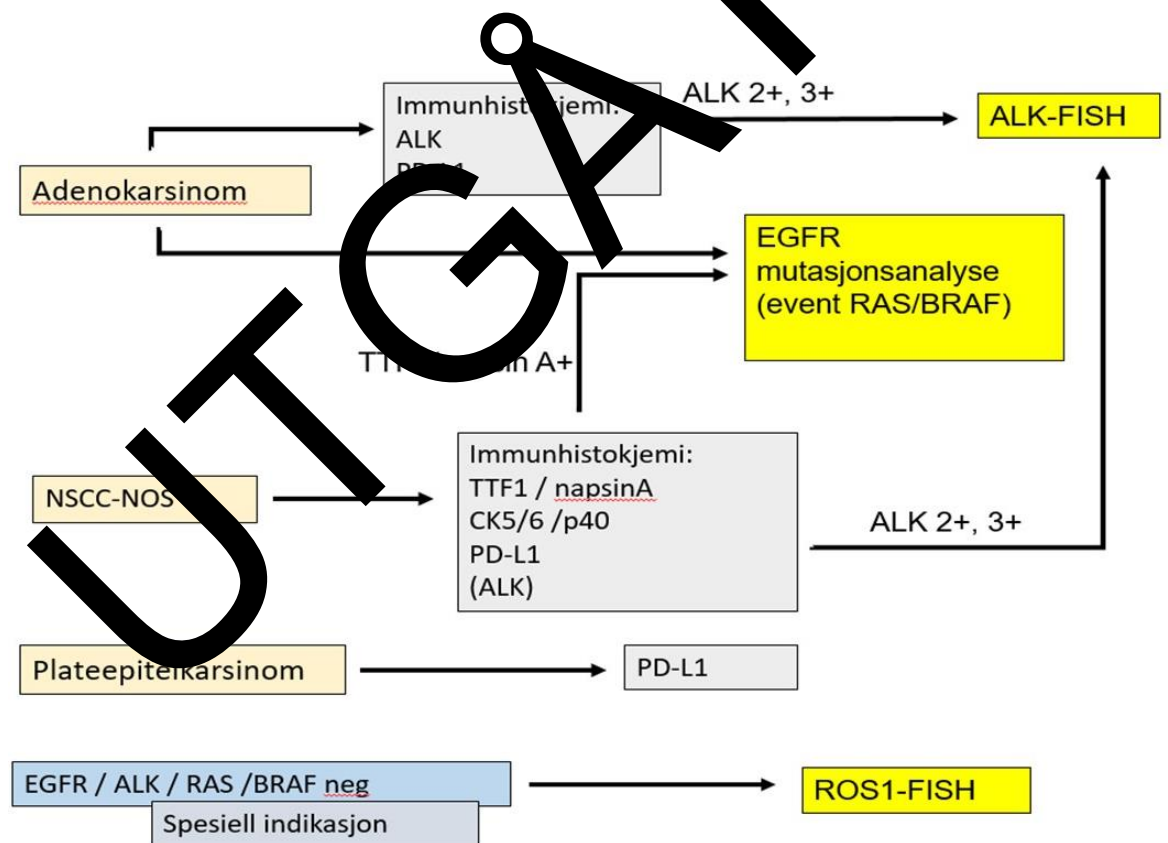


Figure 15 Flytskjema for bruk av IHC og molekylære markører

ANBEFALING

HISTOPATOLOGISK DIAGNOSTIKK

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

En histologisk subklassifisering av NSCC 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 (TTF-1, evt Napsin A, og p40, evt p63, CK5/6 for hhv. adeno- og plateepitelkarsinom) (D)

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

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

Alle NSCC skal testes for PD-L1-uttrykk med validert immunhistokjemisk metode. Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk skal angis med minimum følgende kategorier: <1%, 1-49%, ≥50%.

Molekylærpatologisk undersøkelse for EGFR- og ALK-mutasjoner anbefales gitt for alle NSCC ikke-plateepitelkarsinom (A)

Det anbefales at IHC benyttes som primærscreening for ALK-rearrangement (A)

BRCA og ROS1 skal vurderes, dersom negative analyser for EGFR / ALK.

6.10 Solitær pulmonal nodulus (SPN)

6.10.1 Definisjon

Rund eller oval lesjon ≤ 30 mm omgitt av lunge [107] [108].

6.10.2 Deteksjon av pulmonale noduli

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 [109].

Årsaker til manglende deteksjon av noduli ved MDCT [110]:

- 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 små lungenoduli, og en studie fra 2009 viser at de er likeverdige [111]. Det skjer imidlertid stadig utvikling av CAD, også når det gjelder sub solide noduli.

6.10.3 Karakteristika ved lungelesjoner

6.10.3.1 Størrelse

Størrelse er en viktig faktor for å vurdere risiko for malignitet i en nodulus [109, 112, 113]:

Størrelse	Sannsynlighet for malignitet
<5 mm	0.1-1 % 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 (5-10 % som endobronkial tumor).

6.10.3.2 Tetthet

Pulmonale noduli kan på CT karakteriseres som enten solide eller subsolide

[114].

Solid nodulus består av bløtvev som helt utvisker lungeparenkymet

Subsolid nodulus inkluderer [112].

- 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 [115].

- Nye studier har vist at multifokale subsolide noduli mer sannsynlig representerer synkrone primære cancere enn intrapulmonal spredning [116].
- Ved kjent ekstrapulmonal malignitet er subsolide noduli mer sannsynlig primær lungekreft enn metastaser [117].

6.10.3.3 Avgrensning, form og lokalisasjon

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

Benigne noduli har oftest jevn avgrensning, men 21% av noduli med jevn avgrensning er maligne [118].

Lungekreft forekommer oftere i overlåpene med en predileksjon for høyre lunge. Adenocarcinom og metastaser er ofte lokalisert perifert, mens plateepitelcarcinom oftere er lokalisert hilusnært.

Perifissural noduli (PFN) er et begrep som beskriver små solide noduli som er et vanlig CT funn nær lappespalter og som en tror representerer intrapulmonale lymfeknuder. De er typisk trekantede eller ovale i aksialplanet, runde eller linseformede i sagittal eller koronal rekonstruksjon og har en fin lineær septal forbindelse til pleura (se Figure 16 Perifissurale lesjoner [116] side 84).

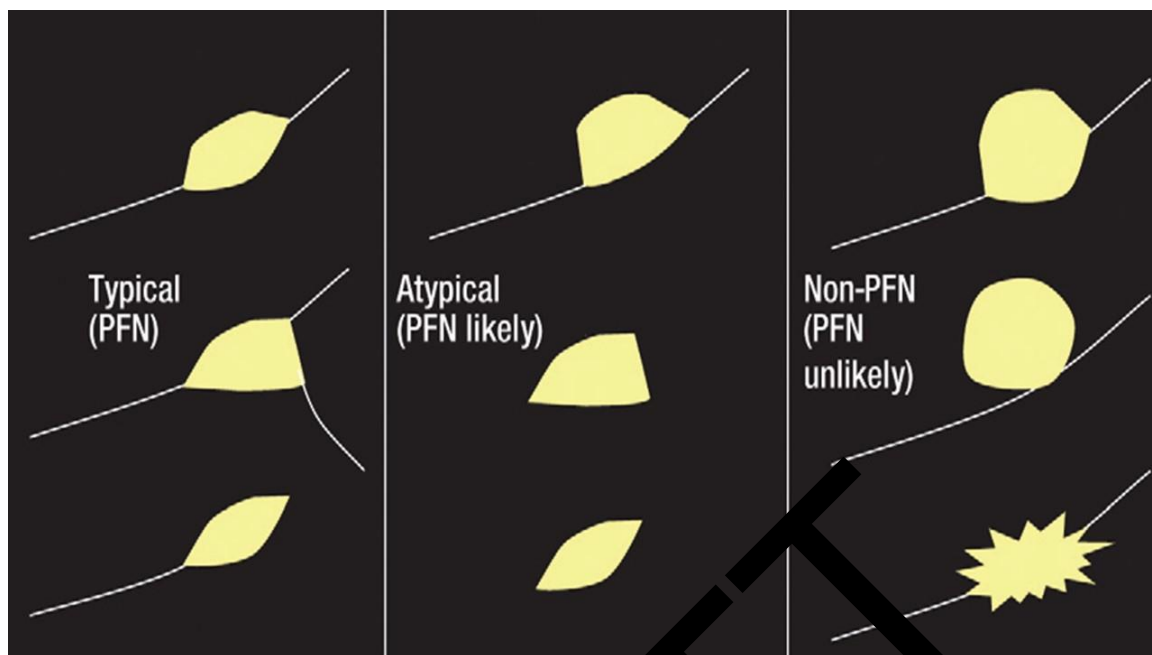


Figure 16 Perifissurale lesjoner [116]

6.10.3.4 Veksthastighet

Veksthastighet er i tillegg til størrelse et viktig kriterium i vurderingen av noduli. Volumet av en sfærisk lesjon blir doblet når diameteren har økt med 25 %, for eksempel ved økning av diameter fra 4 mm til 5 mm. Ved å bestemme volumdoblingsraten (VDT) kan man vurdere malignitetssannsynlighet av lunge noduli [112].

- Solide pulmonale noduli som representerer lungekreft har typisk en VDT mellom 20 og 100 dager.
- VDT under 20 dager representerer oftest inflammatoriske tilstander.
- VDT over 400 dager sannsynliggjør benign sykdom.

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

Bronkiale karsinoider kan ha doblingstid på over 400 dager.

Adenokarsinom in situ kan ha doblingstid i størrelsesorden 800 dager [28, 112].

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

Vekst kan også vurderes med CAD (computed-assisted image analysis) med volumetri, og det foregår mye forskning på dette feltet [119].

6.10.4 **Klassifikasjon av noduli**

Ut fra størrelse, vekst-hastighet og andre karakteristika kan lungenoduli grupperes i [112]:

Maligne	Utredees som primær lungekreft
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, og den representerer med stor sannsynlighet ikke et neoplasme [120].

6.10.4.1 *Malign nodulus*

Kriterier som definerer en solid nodulus som sterkt malignitetsuspekt (ett enkelt kriterium er tilstrekkelig) [28, 112]:

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

6.10.4.2 *Benign nodulus*

Kriterier som definerer en benign nodulus

- Diffus, tett forkalkninger
- Diagnostiske kriterier for pulmonal arteriovenøs malformasjon
- Diagnostiske kriterier for rundatelektase
 - subpleural lokalisasjon
 - pleurafortykkelse i kontakt med oppfylningen
 - rund, oval eller kileformet
 - jevne konturer bortsett fra der bronkier og kar går inn i lesjonen
 - bronkovaskulære strukturer som konvergerer mot den pleurale siden som en komethale
 - luftbronkogram
 - volumtap av den aktuelle lappen
- Diagnostiske kriterier for et hamartom (rund form, glatt og jevn kontur, innhold av fett, og/eller popcorn-forkalkninger)

- Benigne forkalkninger (sentral, target, laminert, konsentrisk)
- Solitær ren mattglasslesjon ≤ 6 mm

6.10.4.3 *Diagnostiske kriterier for perifissural nodulus (PFN) / intrapulmonal lymfeknute*

Se avsnittet over: 6.10.3.3 Avgrensning, form og lokalisasjon side 83

6.10.4.4 *Ikke kategoriserbar nodulus*

Fleischner society har i 2017 publisert en oppdatert versjon av anbefaling for utredning av ikke kategoriserbare noduli, dvs noduli som ikke faller inn under kategorien malign eller benign [108]. Denne erstatter tidligere Fleischner anbefalinger fra 2005. Anbefalingen gjelder for

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

6.10.5 *Anbefalinger for oppfølging av subsolide noduli*

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

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

Når eneste indikasjon for undersøkelsen er kontroll av en lungelesjon bør det tas lavdose CT med sammenhengende 1 mm snitt uten intravenøs kontrast [112].

British Thoracic Society (BTS) publiserte i 2015 anbefalinger for oppfølging av noduli [121]. Her er nedre grense for oppfølging satt til 5 mm (største diameter) mens Fleischner sine anbefalinger setter grensen på 6 mm (gjennomsnittlig diameter). BTS anbefalingene bruker flytskjema, to risikokalkulatorer og kalkulator for beregning av volumdoblingstid og åpner for bruk av volumberegning i stedet for diameter. BTS kan brukes som et supplement til anbefalingene fra Fleischner society, spesielt når det er tvil om nodulus skal utredes med intervensjon.

6.10.5.1 Flytskjema for oppfølging av solide og subsolide noduli

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

A: Solid Nodules*

Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Single				
Low risk†	No routine follow-up	CT at 6–12 months, then consider CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Nodules <6 mm do not require routine follow-up, but certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A). Nodules <6 mm do not require routine follow-up, but certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
High risk†	Optional CT at 12 months	CT at 6–12 months, then CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	
Multiple				
Low risk†	No routine follow-up	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
High risk†	Optional CT at 12 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
B: Subsolid Nodules*				
Nodule Type	Size		Comments	
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (>100 mm ³)		
Single				
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years	In case of suspicious nodules <6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).	
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.	In practice, part-solid nodules cannot be defined such until ≥6 mm, and nodules <6 mm that usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A–4C)	
Multiple	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).	Multiple pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 3A).	

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

Figure 17 Flytskjema for oppfølging av solide og subsolide noduli [105]

Fleischner society har også publisert anbefalinger for teknisk utførelse av diagnostikk og oppfølging av solitære pulmonale noduli [122].

ANBEFALING

SOLITÆRE PULMONALE NODULI

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

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

- maligne: Utredes som primær lungekreft
- benigne: Ingen kontroll nødvendig

Ved ikke kategoriserbare solide noduli <8 mm anbefales oppfølging i henhold til Figure 17. Fant ikke referansekilden.

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

6.11 Screening for lungekreft

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

6.11.1 *Generelle forutsetninger*

WHO utarbeidet i 1968 en liste med forutsetninger for screening [123]:

1. Tilstanden skal være et viktig helseproblem
2. Tiltak/behandling må være etablert og godt dokumentert
3. Det må være tilgjengelige fasiliteter for diagnose, screening og behandling av tilstanden
4. Tilstanden må ha en symptomfri fase som kan detekteres
5. Det må finnes en sikker, presis og valid test
6. Testmetoden må være akseptabel for målgruppen
7. Tilstandens naturlige forløp må være tilstrekkelig kjent
8. Kriterier og prosedyrer for videre oppfølging av testpositive må være definert
9. Kostnaden ved å detektere, diagnostisere og behandle screenede må være økonomisk balansert i forhold til totale helsetjenesteutgifter
10. Screeningprogrammet skal være en kontinuerlig prosess og ikke et «en gang for alle»-prosjekt

I dag foreligger det mer spesifikke krav til sensitivitet, spesifisitet og prediksjonsverdier for screeningmetoden, samt til grad av dokumenterbar overlevelsesgevinst. Videre må metoden kunne tilbys en predefinert og velinformert risikopopulasjon uavhengig av bosted og økonomi, innen trygge personprogrammer.

6.11.2 *Utfordringer ved lungekreft-screening*

Det er en rekke utfordringer ved en eventuell innføring av et screeningprogram for lungekreft. Blant annet er utvalgsriterier og kapasitet i utredning sentrale spørsmål. For en grundig drøfting av dette, vises til et nylig publisert nordisk protokoll-forslag [124].

6.11.3 *Lavdose CT-screening*

Lavdose CT har vist å være effektiv for å diagnostisere lungekreft i tidlig stadium [125]. Men pga. for eksempel lead-time og length-time bias er tidlig diagnostikk ikke alltid ensbetydende med at lungekreftdødeligheten også blir redusert. Der er derfor behov for studier som under randomiserte forhold undersøker om dødeligheten ved lungekreft blir redusert ved

screening med lavdose CT.

En rekke store internasjonale studier er utført i de senere år og flere studier pågår [126-130]. Disse studiene undersøker effekten av screening med lavdose CT på lungekreftdødeligheten. En stor randomisert amerikansk studie med over 50000 deltakere (NLST-studien) har vist redusert lungekreftmortalitet på 20% og reduksjon av totaldødelighet på 6,7%. NLST sammenlikner screening med enten lavdose-CT eller rtg. toraks av risikoindivid som har røykt minimum 30 pakkeår [127]. En lignende større europeisk randomisert studie fra Nederland og Belgia (NELSON-studien) med ca 16000 deltakere sammenligner lavdose CT med en kontrollgruppe. Oppdaterte mortalitetsdata fra NELSON studien og øvrige europeiske studier forventes i løpet av 2019 [131].

Hvis NELSON studien også viser en mortalitetsreduksjon som NLST forventes det at lungekreft-screening med lavdose CT også vil bli innført i Norge og øvrige del av Norden. European Respiratory Society (ERS) and European Society of Radiology (ESR) har allerede anbefalt screening med lavdose CT på bakgrunn av bla NLST studien [32].

Der er derfor nedsatt en nordisk arbeidsgruppe med deltakelse fra NLCC som har kartlagt og beskrevet hvordan et nordisk screeningprogram kan se ut. Det settes her fokus på screening av en høyrisiko-populasjon med lang røykehistorie (over 30 pakkeår), samtidig med anbefaling om at røykeavvenning blir en sentral del av et framtidig screeningsprogram. Evt. screening anbefales kun gjennomført på sykehus med mulighet for multidisiplinære team bestående av lungeleger, thoraxradiologer, patologer og thoraxkirurger [124].

6.11.4 Konklusjon

NLST har vist en signifikant reduksjon i lungekreftdødeligheten med lavdose CT. Imidlertid avventer man i flere nordiske land resultatene fra den store NELSON studien før et innføring av screening. De nordiske landene har publisert en oversiktsartikkel som anbefaler gjennomføring av implementerings-pilotstudier for å kartlegge de praktiske forhold omkring et nordisk lungekreft-screeningprogram [124].

6.12 Kretsløp

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. Det er også mulig å få tilgang til statistikk fra egen helseinstitusjon. Meldingsmodulene er:

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

2. Strålebehandling: Leveres av den kreftavdelingen som utfører strålebehandling, uansett type eller intensjon.
3. Medikamentell behandling: Leveres av den avdelingen som gir medikamentell behandling.
4. Kirurgi: Leveres av kirurgisk avdeling så snart operasjonen er gjennomført.

6.13 Oppsummering utredning av lungekreft

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

Utredningen består av:

- Anamnese inklusive røykeanamnese (angisigaretter, nr. dag og antall år) og klinisk undersøkelse
- Respirasjonsfysiologi: spirometri, DLCO (diffusjonskapasitet) og hjerte-lungefunksjon [19-22, 133].
- EKG og hjertefunksjon [25], [26].
- Performance status 0-4
- Komorbiditet som for eksempel KOLS og koronarsykdom (type / grad), og PS har (i tillegg til kreftstadiet) betydning for:
 - Vurdering av per- og post-operativ risiko for komplikasjoner
 - Pulmonal funksjon eller invaliditet (etter kurativ behandling)
- Orienterte blodprøver: Hb, hvite, granulocytter, trombocytter, CRP, Na, K, kreatinin, albumin, Ca, ALP, gGT, ALAT, bilirubin, LD, gir en generell oversikt og kan bidra til å indikere organpåvirkning og eventuelt grad av sykdomsutbredelse.
- Radiologisk undersøkelse for vurdering av utbredelse
 - Røntgen thoraks, CT thoraks, MR caput. PET-CT til alle som vurderes for kurativ behandling.
- Biopsi av tumor og/eller metastaser for histologisk/cytologisk diagnose
 - Bronkoskopi, EBUS, bildeveiledet biopsi

Tverrfaglig team 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.

For ytterligere informasjon om anbefalt utredning henvises til oppdaterte

internasjonale handlingsprogram

- ESTS [18]
- ACCP [134]
- NCCN [135]
- ESGE/ERS/ESTS [136]
- ESMO [24]
- Fleischner society [108]

UTGÅTT

7 Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

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

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

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

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

Pasienter med stadium III-sykdom og redusert allmenntilstand eller annen negativ prognostisk faktor er aktuelle for 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 torakskirurgi ved høy-volum senter. Ved kirurgi må en alltid sette sanering av kreft som høyeste mål, og således alltid tilstrebe R0 reseksjon. Alikevel bør en tilstrebe skånsomhet ved operasjonen slik at luftlekkasje og drenstid blir minst mulig [137].

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 tilliggende lungelapp [C]
- Resektabel tumor, N0 og kontralateral synkron tumor behandles som to primære lungekreft hvis begge er kurable [C]

7.1.2 Spesielle situasjoner

7.1.2.1 N2-sykdom

Spredning til N2-lymfeknuter forverrer prognosen. Randomiserte studier har vist liten nytte av operasjon ved preoperativt påvist spredning til N2-lymfeknuter [138, 139], noe som understreker behovet for grundig mediastinal utredning. cN2-sykdom bør derfor ikke rutinemessig opereres utenfor spesifikke studier. Likevel kan det utfra data på subgrupper i nevnte studier, og andre ikke-randomiserte studier, være indikasjon for operasjon av utvalgte pasienter etter grundig diskusjon i tverrfaglig møte. Singel, liten N2-lymfeknute (< 3 cm) ved liten primærtumor kan være et slikt unntak.

Peroperativt oppdaget N2 (pN2) bør tilbys adjuvant behandling med stråleterapi og kjemoterapi med start innen 8 uker. Rækkefølgen på strålebehandling og kjemoterapi er ikke sikkert avklart, men en nylig publisert retrospektiv studie viste signifikant bedret overlevelse hos pasienter med R0-reseksjon (og pN2) som fikk kjemoterapi før strålebehandling sammenlignet med konkomitant kjemoradiasjon [140]. Det var samme trend i gruppen med ufri rand (R1-2) og pN0, men her var forskjellen ikke signifikant. Individuelle hensyn i forhold til antall affiserte lymfeknuter, komorbiditet og allmenntilstand vil være avgjørende (Se også kapittel 7.2.2 og 7.3.1).

7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase

Solitær hjerne - eller binyremetastase som kan reseseres radikalt eller behandles med stereotaktisk stråleterapi bør ikke oppfattes som kontraindikasjon mot lungekirurgi [141] [D]

7.1.2.3 Sulcus superior-tumor

Se eget avsnitt 7.4.

7.1.2.4 Karsinoider

Atypiske og typiske karsinoider opereres som NSCLC. Se kapittel 13.4.2 Kirurgi side 159.

7.1.2.5 Residiv

Intratorakalt residiv av NSCLC har dårlig prognose, men reseksjonsinngrep kan bedre overlevelsen [142] [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].

ANBEFALING

KURATIV BEHANDLING NSCLC

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

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

Stadium III: ved N0-N1: kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet eller 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 Trossanger

Standard videoassistert torakoskopisk kirurgi (VATS) har blitt et foretrukket alternativ for lungekreft i stadium I-II, samt ved perifere svulster opp til 6 cm uten lymfeknute involvering. Den kirurgisk-onkologiske kvaliteten blir ikke kompromittert selv om inngrepet gjøres ved VATS [143]. 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 [144]. Reseksjon via median sternotomi er aktuelt dersom det samtidig skal utføres hjertekirurgi.

7.1.3.2 Reseksjoner

7.1.3.2.1 Parenkym:

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

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 tilgang (VATS vs. torakotomi) i forhold til resulterende morbiditet av volum lungevev fjernet (pneumonektomi vs. lobektomi vs sublobær reseksjon) [145]. Sublobære reseksjoner har kurativt potensiale og er et alternativ til lobektomi ved svært begrenset lungefunksjon [146] [C]. En reseksjon på mer enn 2 cm ved større svulster og mer enn svulstens diameter er å foretrekke ved kilereseksjon av primær lungekreft. Segmentreseksjon er vist i flere studier å være et bedre alternativ enn ikke-anatomisk kilereseksjon hos disse [147] [C]. Stereotaktisk strålebehandling kan også være et alternativ i disse situasjonene [148] [C]. Dersom radikalt 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 [149] [D].

7.1.3.2.2 Utvidet reseksjon:

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

7.1.3.2.3 Lymfeknutedisseksjon:

Ved lungekreftkirurgi bør en gjøre en reseksjon av hilære og mediastinale lymfeknuter. Dette kan gjøres som lymfeknute-sampling eller -disseksjon. Ved sampling henter en ut enkeltvis lymfeknuter fra hver ipsilaterale stasjon, mens en ved disseksjon tar bort alt vev, inkludert lymfeknuter, fettvev og bindevev, fra hver stasjon. Stasjonene må nøye nummereres etter IASLC sitt lymfeknutekart, 7. utgave [150].

Hovedmotivet for å ta ut lymfeknuter er for å sikrest mulig bestemme pTNM for å kunne vurdere om adjuvant behandling skal gis. I European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) guidelines [151] anbefaler man å alltid gjøre systematisk disseksjon av alle lymfeknute-stasjoner, så fremt det er mulig. Etter disse retningslinjene ble skrevet i 2006 har det også kommet flere reviewartikler som viser en trend mot bedret overlevelse ved lymfeknutedisseksjon sammenliknet med sampling. Det er også noen

studier som ikke viser noen forskjell ved de forskjellige teknikkene.

En kan si at en systematisk lymfeknutesampling er minstekrav ved lungekreftkirurgi. Systematisk lymfeknutedisseksjon gir derimot en sikrere stadielinndeling, og i visse analyser, en trend mot bedre overlevelse.

7.1.3.2.4 Ufri reseksjonsrand eller infiltrasjon i visceral pleura

Re-reseksjon bør diskuteres påny på MDT møtet, men erfaringsmessig er reoperasjon sjelden aktuelt [C]. Hvis det ikke ligger til rette for re-reseksjon, tilbys strålebehandling (se eget avsnitt) evt kombinert med kjemoterapi [140]. NB! Merking av antatt ufrie områder med metallklips kan være til stor nytte for definisjon av målvolument ved evt påfølgende strålebehandling.

Infiltrasjon i viscerale pleura er ikke ensbetydende med ufri rand, men kan gi økt risiko for lokalt residiv. Merk at infiltrasjon i viscerale pleura gir økt T-stadium, og kan gi grunnlag for adjuvant kjemoterapi. Store svulster (>5 cm) med dyp infiltrasjon (PL 2-3, se Figure 14 Tumors infiltrasjon i viscerale pleura side 71) kan indikere nytte av postoperativ stråleterapi [52].

ANBEFALING

KIRURGI NSCLC

Lobektomi foretrekkes fremfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon tilrådes ved invasjon i nabostrukturer.

Det bør gjøres systematiske disseksjon av, eventuelt sampling fra, alle tilgjengelige lymfeknuteestasjoner.

Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknutedisseksjon.

Ved fri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.

7.2 Strålebehandling

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

Det er ikke publisert randomiserte studier som har sammenlignet kirurgisk behandling med kurativ fraksjonert strålebehandling, men nylig er det publisert sammenslåtte data fra to små studier som randomiserte mellom lobektomi (n=27) og stereotaksi (n=31) [153]. 3-års overlevelse hos gruppen som fikk stereotaksi var 95%, mot 79% hos de opererte (p=0.037).

Omlag 40 % av alle NSCLC er lokalavansert (st III) ved diagnosetidspunktet, og ved begrenset sykdom og god 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 overlevelses effekt ved pN2 under forutsetning av at stråledosen ikke oversteg 54 Gy [154] (C).

Postoperativ strålebehandling reduserer risikoen for lokale residiver ved ufri reseksjon (mikroskopisk irradikalt, R1; makroskopisk irradikalt, R2 reseksjon; gjelder både innvekst i bronkier, mediastinum og pleura parietale) [155].

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

Kombinasjon av adjuvant postoperativ kjemoterapi og postoperativ strålebehandling kan være indisert hos noen pasienter med operert NSCLC se avsnitt 7.1.2.1 N2-sykdom side 93.

ANBEFALING

POSTOPERATIV 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, eventuelt konkomitant med kjemoterapi, som ved primær kjemoradiasjon.

Ved R0 og pN2 og muligens pN3, anbefales det postoperativ strålebehandling mot mediastinum med følgende fraksjonering (under forutsetning at lungefunksjonen tillater det): 2 Gy x 25-27 = 50-54 Gy.

Ved samtidig N2-3 og R1/R2 så er det R1/R2-doseringsnivået som gjelder.

Postoperativ strålebehandling anbefales ikke etter pneumonektomi.

7.2.3 Stereotaktisk strålebehandling

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

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

Flere studier med stereotaksi ved stadium I NSCLC har vist lokal kontroll hos ca 90 % og 3-års sykdomsfri overlevelse på 72-88 % av pasientene [156]. Uansett alder har behandlingen en lav toksisitet (RTOG grad 3 toksisitet < 10 %) og risikoen for alvorlig senskade er under 3 %. En viktig faktor i risikoen for senskade er tumorens beliggenhet. Det er større risiko ved sentrale tumorer, spesielt de som ligger nær hovedbronkus og øsofagus (fare for fisteldannelse). Stereotaksi er nå standardbehandling for ikke-operable stadium I NSCLC pasienter.

7.2.4 Radiofrekvensablasjon (RFA)

Ved denne teknikken benyttes vekselstrøm til å danne høyfrekvente mikrobølger. En elektrode som under CT-veiledning føres inn i tumor. Oppvarming fører til vevsnekrose. Metoden har vist seg å være trygg og effektiv ved primære lever- og hjernetumores. Det er foreløpig begrenset erfaring ved lungekreft, men flere sentra har tatt teknikken i bruk [157] (C). Aktuelle for RFA er pasienter med histologisk verifisert sykdom med kontraindikasjoner mot kirurgi og strålebehandling, for eksempel ved residiv i tidligere bestrålt område. Inklusjonskriteriene omfatter største tumordiameter <3 cm og >1 cm avstand til sentrale blodkar eller luftveier. Behandlingen kan også gjentas. Dårlig hjerte/ lungefunksjon eller gjennomgått pulmectomi er eksklusjonskriterium. Pneumotoraks etter inngrepet er rapportert hos ca 15-42 % av pasientene [158].

7.3 Kombinert onkologisk behandling

7.3.1 Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi

En rekke studier og metaanalyser har vist gevinst i overlevelse med kombinert kjemoterapi etter kirurgi sammenlignet med kirurgi alene [159, 160]. En studie av Intergroup JBR 10 [161] viste 5-års overlevelse på 69 % ved adjuvant cisplatin og vinorelbine mot 54 % ved kirurgi alene og danner grunnlaget for anbefalt kjemoterapiregime (A). Studiene inkluderte ikke stadium IA og subgruppeanalyser på stadium IB (svulststørrelse 3-5 cm) viser ingen sikker gevinst [162]. Dagens TNM8 er noe endret i forhold til TNM-systemet som ble benyttet da studiene ble gjennomført, men det anbefales likevel at adjuvant kjemoterapi tilbys pasienter som er i stadium IIA i henhold til TNM8 (svulststørrelse >4 cm, eller mindre svulster med infiltrasjon i viscerale pleura).

Generelt anbefales adjuvant kjemoterapi kun til pasienter <70 år, men det skal tas hensyn til pasientens biologiske alder [163]. Nyere data tyder på effekt også i høyere aldersklasser, karboplatin/vinorelbin kan da vurderes [164]. Det er lite evidens for nytte av vekstfaktorslette (G-CSF), men dette kan eventuelt vurderes ved nøytropeniprosblematikk som vanskeliggjør opprettholdelse av doseintensitet [165].

Ved storcellet nevroendokrint karsinom anbefales adjuvant kjemoterapi også ved stadium I, med cisplatin/etoposid (se kap. 7.3 Kjemoterapi side 162).

ANBEFALING

ADJUVANT KJEMOTERAPI

Kun aktuelt ved stadium II og IIIA (A).

Det gis 4 kurer cisplatin og vinorelbine.

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.

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

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

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 [161].

7.3.2 *Preoperativ kjemoterapi (st IIIA)*

Studier av neoadjuvant kjemoterapi angir økt overlevelse ved kombinasjonsbehandling [166], men ikke i en slik grad at neoadjuvant behandling kan anbefales utenfor kliniske studier og ikke bedre enn adjuvant kjemoterapi. Totalt sett er det derfor grunnlag for å anbefale adjuvant kjemoterapi framfor neoadjuvant kjemoterapi.

ANBEFALING

NEOAJUVANT KJEMOTERAPI

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

7.3.3 *Adjuvant (konsoliderende) kjemoterapi etter kurativ strålebehandling*

En fase III-studie der docetaxel monoterapi ble gitt som konsoliderende behandling etter konkomitant kjemoradioterapi viste redusert overlevelse og økt toksisitet i docetaxel-armen [167]. En tilsvarende studie der docetaxel ble testet mot + gefitinib, ga en betydelig negativ overlevelse i gefitinib-armen [168] (A). Det er ikke publisert studier med adjuvant behandling i st I og st II etter kurativ strålebehandling.

ANBEFALING

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 peroperativt påvist N2-sykdom er prognosen bedre enn om N2 er diagnostisert preoperativt. Pasienter med preoperativt påvist cN2- (og evt N3-) sykdom skal rutinemessig ikke tilbys kirurgi, men er ved positive prognostiske faktorer aktuelle for kurativ strålebehandling. Den store heterogeniteten i sykdomsgruppen gjør at det ikke finnes en bestemt behandlingstilnærming som kan anbefales alle. Optimal behandling krever derfor tett samarbeid i multidisiplinære team.

Ubehandlet er prognosen i stadium III dårlig med 2 års overlevelse på 0-4 %, mens en metaanalyse viste ca 15% 5-års overlevelse etter kombinert kjemoradioterapi [169] [A].

Den dystre prognosen gjør behovet for en bedre behandlingstilnærming stort. I fase III i PACIFIC-studien ble opp til 12 måneders konsoliderende behandling med immunterapi med PD-L1-hemmeren durvalumab gitt til pasienter med lokalavansert ikke-resektabel sykdom etter konkomitant kjemoradiasjon [170]. Median progresjonsfri overlevelse var signifikant bedre med durvalumab versus placebo, med henholdsvis 16,8 måneder versus 5,6 måneder, $p < 0.0001$. Antall og alvorlighetsgrad av bivirkninger var sammenlignbare i de to armene. Pneumonitt eller strålepneumonitt hos pasienter som mottok durvalumab var for det meste lavgradig med få og et sammenlignbart antall grad 3- eller 4-tilfeller i de to gruppene. 46,8 % hadde fortsatt respons på immunterapi etter 12 måneder. Dataene er lovende, men foreløpig ikke anbefalt som nye standard regime hos denne gruppen. Det avventes utfyllende overlevelsesdata.

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

Konkositant (samtidig) kjemoradioterapi er funnet mer effektiv enn sekvensiell behandling [171] [A]. Bivirkningene ved slik behandling kan være betydelige, og pasientene må derfor selekteres nøye. Ved tvil om pasienter er i stand til å gjennomføre konkositant behandling, bør heller sekvensiell behandling følges, alternativt stråleterapi alene [172].

7.2.4.1 Konkositant kjemoradioterapi

Ved konkositant behandling gis kjemoterapi samtidig med strålebehandling, 2 Gy x 30-33. Ved store svulster som ikke ligger i nærheten av kritiske strukturer (hjerte, 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 [171]. 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 fra strålebehandlingsdag 1 eller 2. 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 [173].

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

KJEMORADIOTERAPI VED STADIUM III

Konkomitant kjemoradioterapi anbefales: 2Gy x 30-32 med to platinumbaserte cellegiftkurer med tre ukers intervaller under strålebehandling.

Alternativt gis sekvensiell kjemoradioterapi. Platinumbasert kjemoterapi (2 kurer med 3 ukers intervaller) etterfulgt av 2 Gy x 33 – 35.

G-CSF anbefales ikke ved konkomitant kjemoradioterapi (A)

7.4 Sulcus superior tumor (Pancoast tumor) og lokalavanserte brystveggssvulster

Pasienter med Pancoast tumor (apical tumor) med affeksjon av sympatiske nerveganglion med eventuelt Horner's syndrom [174] har ofte lang overlevelse og mye smerte, og i tillegg i lokale strukturer og/eller nerveaffeksjon. Slike 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 [175].

Multimodalt behandlingsopplegg (se **Feil! Fant ikke referanseilden.**) anbefales i situasjoner hvor følgende kriterier er oppfylt:

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

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

7.4.1 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 [176]. Preoperativ utredning for øvrig som beskrevet tidligere. Diagnostisk CT og evt PET-CT må gjentas etter strålingen som en del av den preoperative vurderingen.

7.4.2 Konkomitant kjemoradioterapi

Kombinasjonsbehandling med konkomitant kjemoterapi og strålebehandling før kirurgi gir bedret lokal kontroll og overlevelse enn bi- eller monomodal behandling [177]. 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

Standard-fraksjonering (oppgitt som middeldose) i Norge er 2 Gy og det synes rimelig å gi 2 Gy x 25 over fem uker. Dersom PET-CT-undersøkelse er tatt bør bildene benyttes ved inntegning.

7.4.4 Medikamentell behandling

PV-kurer som brukt ved småcellet lungkreft anbefales ut fra norsk tradisjon.

Cisplatin 75 mg/kvm i.v. dag 1 og 21, 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.

7.4.4.1 Evaluering

Evaluering av behandlingseffekt med CT toraks og evt MR toraks /PET-CT anbefales 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. 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 [176]. Dersom pasienten finnes inoperabel anbefales videreført stråleterapi til 66 Gy, evt kombinert med ytterligere en 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 strålefraksjon. Dette krever tett samarbeid mellom onkologisk og torakskirurgisk avdeling

og bør kun utføres ved torakskirurgiske avdelinger med kompetanse på større inngrep.

7.4.6 Postoperativ behandling

Rutinemessig adjuvant kjemoterapi anbefales ikke, men kan være aktuelt hos svært spreke pasienter med vital tumor i uttatt preparat. To kurer ansees i så fall tilstrekkelig, grunnet to gitte kurer i kjemo-radio perioden.

ANBEFALING

PANCOAST-SVULSTER

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

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

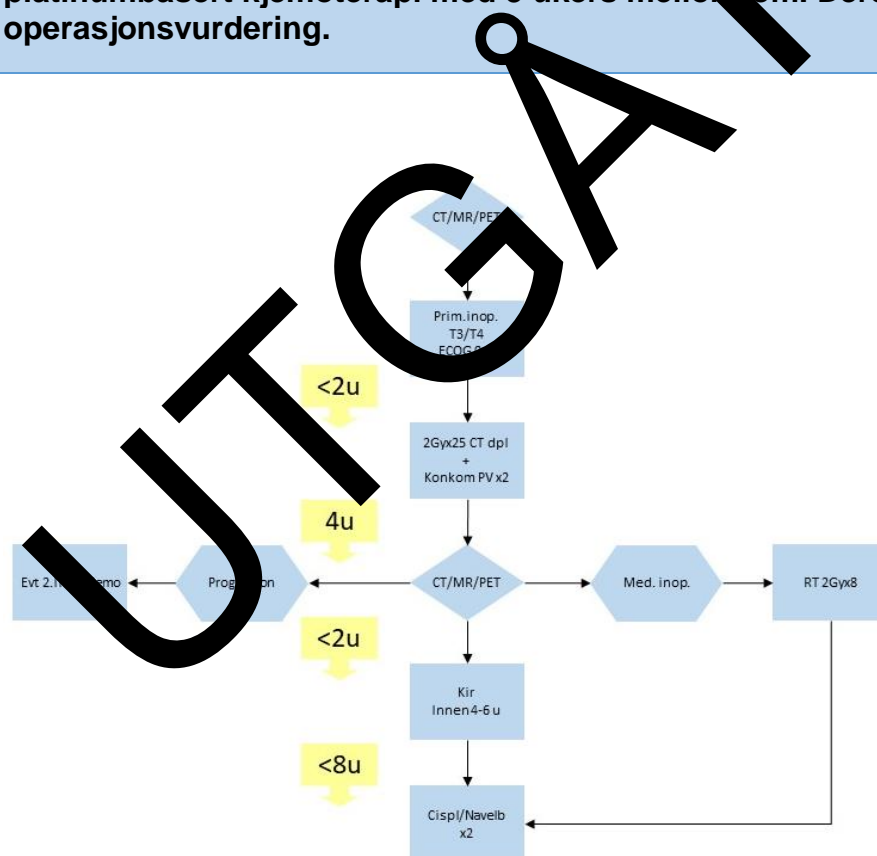


Figure 18 Flytskjema for multimodal behandling av Pancoast-tumor

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*

De vanligste komplikasjoner etter lungereseksjoner er redusert lungefunksjon og kroniske smerter [178].

7.5.1.2 *Strålebehandling*

Komplikasjoner etter stråleterapi kan komme i form av smerter, hud, øsofagus, medulla, eller muskulatur [179]. Sjeldnere kan man skade på pericard og hjerte. Skadene kan være både akutte og kroniske. De akutte bivirkningene (se [Nasjonalt program for strålebehandling](#)) er som regel forbigående. Lungetoksisitet kan variere. De øker med bestrålt volum og kumulative stråledose. Toksisiteten ved en gitt totaldose er større dess kortere behandlingstid [180].

Akutt strålepneumonitt inntreer typisk 4-12 uker etter oppstart strålebehandling, og kan ofte behandles vellykket med steroider, for eksempel prednisolon 1 mg/kg kroppsvekt daglig, deretter nedtrapping [179].

Sen strålepneumonitt i fibrotisk fase oppstår gjerne etter 3-24 måneder, og representerer ofte en irreversibel lungeskade. Tilstanden oppstår hos om lag 8 % av pasientene [181]. Strålebehandling kan føre til tap av lungefunksjon selv om pasienten ikke opplever symptomer på pneumonitt [182]. Med dagens CT-baserte 3D planlegging av strålefelt, eller med stereotaktisk teknikk (SBRT), kan en spare friskt vev og dermed også bevare lungefunksjonen i større grad enn med tidligere stråleteknikker [156, 183, 184].

7.5.1.3 *Medikamentell behandling*

De fleste bivirkninger av kjemoterapi inntreer under pågående behandling. Et unntak er perifer nevropati og oto- og nefrotoksisitet som kan oppstå også etter gjennomført behandling [185].

7.5.2 Oppfølging med hensyn til tumorresidiv

Residiv inntreffer hyppig og kommer oftest innen fire år etter behandlingen, men om lag 10 % kan påvises opptil fem år eller senere [186]. Pasienter som på behandlingstidspunktet hadde lymfeknutemetastaser, har høyere residivrater og tidligere residiv. De fleste residiv oppdages som følge av symptomer [187]. Internasjonale retningslinjer anbefaler CT toraks i oppfølgingen av pasienter [188].

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 eksisterer ingen gode prospektiv sammenliknende studier på det mest effektive kontroll-opplegg [189]. En del pasienter vil nå tilbys ny kirurgi ved begrenset tilbakefall eller ny tumor, med en rapportert 5-års overlevelse på henholdsvis mellom 8-40% og 20-53% [190, 191]. For pasienter som ikke er operable kan stereotaktisk bestråling være aktuelt, med god lokal kontroll [192].

De fleste av de nye svulstene vil være asymptomatiske [193]. 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 [188, 194].

Selv om PET-CT er mer sensitiv enn CT har studier med PET-CT i oppfølging etter behandling vist noen overlevelsesgevinst. PET-CT anbefales derfor fortsatt ikke for kontroll etter behandling, men kan være aktuell ved utredning av nye svulster [195, 196].

Blodprøver med tumormarkører og fluorescens-bronkoskopi har per i dag ingen dokumentert plass i oppfølgingen av pasienter med lungekreft [191].

Evidens for valg av intervall og varighet av CT-kontroller foreligger ikke. Norsk praksis har vært å kontrollere pasientene i 5 år.

ANBEFALING

KONTROLLER ETTER KURATIV BEHANDLING (D)

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 oppfordres til å ta kontakt ved nye symptomer eller forverring (D).

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

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

UTGÅTT

8 Ikke-kurativ 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%) [197, 198]. Fem-års overlevelse er lav, med ett-års overlevelse etter behandling på omkring 30 % [199-201]. Med moderne behandling kan målsetningen være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende.

Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Alle pasienter med NSCLC skal være testet for PD-L1-uttrykk. Dersom $\geq 50\%$ av tumorcellene uttrykker PD-L1 skal pasienten vurderes for immunterapi i første linje dersom EGFR eller ALK-mutasjoner ikke er påvist. Alle pasienter med ikke-plateepitelhistologi skal være testet for EGFR- og ALK-mutasjoner. Dersom slike påvises skal pasientene tilbys målrettet behandling i første linje. Ved PD-L1-uttrykk $< 50\%$ og ikke påvist EGFR- eller ALK-mutasjoner er platinum-basert cellegift førstevalg. Mange pasienter vil også kunne nytte av andrelinjes behandling, enten med immunterapi, målrettet behandling, eller cellegift. For noen pasienter vil flere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt.

Det er ønskelig at så mange pasienter som mulig får tilbud om inklusjon i kliniske studier, da det er vist at deltakelse i studier i seg selv gir bedre prognose [202].

Pasienter i stadium III med dårlige prognostiske faktorer behandles på samme måte som stadium IV-sykdom. Ved vurdering om pasienten er kandidat for palliativ tumorrettet behandling, må det legges vekt på prognose, livskvalitet, allmenntilstand, komorbiditet, alder og pasientens ønsker.

For generelle palliative 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 [203, 204] (A). Enkeltpasienter kan vurderes for mer høydosert fraksjonert palliativ

strålebehandling [205]. Strålebehandling til pasienter uten symptomer fra sentrale luftveier gir ingen tilleggsgevinst [206, 207] (A).

ANBEFALING

PALLIATIV STRÅLETERAPI

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

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

8.1.2 Hjernemetastaser

Hjernemetastaser kan behandles med kirurgi, stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling [208].

Kirurgisk cerebral metastasektomi er spesielt aktuelt ved store lesjoner (>4 cm), eller hvor det er ønskelig med biopsi. Etter kirurgi har anbefalingen så langt vært postoperativ helhjernebestråling. En fase III studie randomiserte mellom postoperativ gammaknivbehandling av reseksjonskavititet eller helhjernebestråling for ulike tumorgrupper, hvorav 59% lungekreftpasienter [209]. De konkluderte med at behandlingen var likeverdig når det gjaldt overlevelse i tillegg med funn i andre studier [210]. Imidlertid hadde de som ikke gjennomgikk postoperativ helhjernebestråling bedre kognitiv funksjon og bedre livskvalitet. Ved begrenset sykdom for øvrig og gode prognostiske faktorer kan stereotaksi av reseksjonskavititet være et godt alternativ til postoperativ helhjernebestråling. Hos eldre opererte pasienter eller pasienter med kognitiv svikt kan stereotaksi (eventuelt observasjon) også være et alternativ til helhjernebestråling.

Ved solitære hjernemetastaser gir stereotaktisk strålebehandling (Linac-basert eller med gammakniv) en overlevelsesgevinst sammenlignet med standard total helhjernebestråling. Solitær hjernemetastase kan behandles med kurativ intensjon med stereotaksi eller kirurgi ved samtidig operabel lungetumor [211].

Ved 2-4 metastaser er kortere behandlingstid og lavere risiko for kognitiv svikt et argument for stereotaksi, mens overlevelsen synes å være lik med begge teknikker [212] (B). Spesielt hos eldre bør stereotaksi foretrekkes framfor helhjernebestråling grunnet signifikant høyere toksisitet og lavere overlevelse med sistnevnte modalitet [213].

Dersom >4 metastaser og relativt god allmenntilstand (ECOG<3) gis total hjerne 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5 som sannsynligvis er likeverdig.

Ved residiv kan stereotaktisk rebestråling gjøres, eventuelt total

hjernebestråling [214].

Pasienter i dårlig allmentilstand (ECOG 3-4) vil ikke ha nytte av strålebehandling, men bør tilbys steroider og forøvrig god symptombehandling.

8.1.2.1 Kontroll etter gjennomført behandling for hjernemetastaser

For pasienter i god almentilstand, PS 0-1, og med god sykdomskontroll for øvrig anbefales MR-kontroller med 3 måneders intervall (D). Rasjonalet er at en høy andel av pasientene får nye hjernemetastaser, og at utsiktene til lokal tumorkontroll er bedre hvis nye metastaser behandles med stereotaksi mens de er små og asymptomatiske [215].

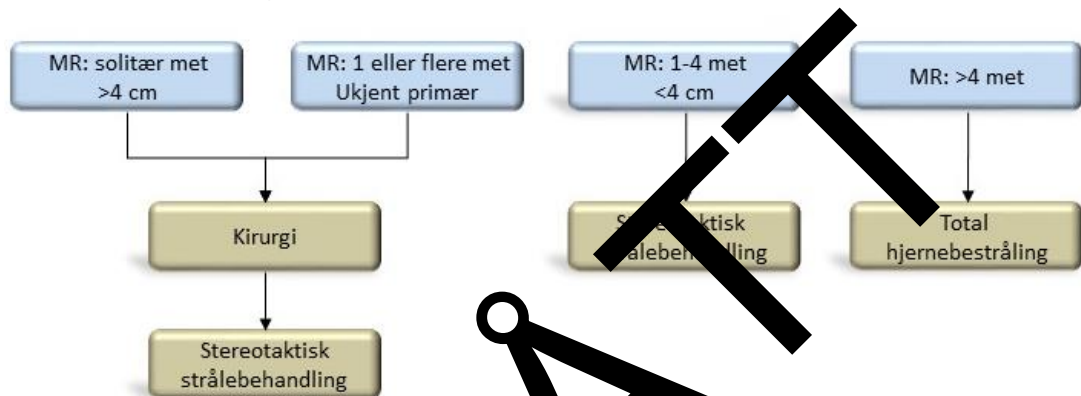


Figure 19 Algoritme for behandling av hjernemetastaser

ANBEFALING

HJERNEBESTRÅLING

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

Ved 1-4 hjernemetastaser bør stereotaktisk teknikk benyttes

Ved >4 hjernemetastaser og relativt god allmentilstand gis total hjernebestråling (3 Gy x10 eller 4 Gy x5)

Pasienter i dårlig allmentilstand (ECOG 3-4) har ikke nytte av hjernebestråling og bør tilbys steroider

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. Truende frakturer og truende tverrsnittslasjoner behandles med 3 Gy x10 ved god allmenntilstand. 4 Gy x5 eller 8 Gy x1 bør vurderes ved dårlig allmenntilstand eller kort forventet levetid. Stereotaktisk bestråling kan være aktuelt ved columnemetastaser uten affeksjon av spinalkanalen [216].

8.2 Palliativ lungekirurgi

Kirurgisk intervensjon i palliativ situasjon er sjelden aktuelt. Anleggelse av perikardiopleuralt vindu kan forsøkes ved store perikardialfusjoner, fortrinnsvis torakoskopisk. (D) Lungereseksjon 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 karyemutvikling (gjennombrudd til pleura) kan kirurgisk intervensjon bli aktuelt [D].

8.3 Palliativ/livsforlengende medikamentell behandling

Hos pasienter med PD-L1-uttrykk $<50\%$ og som ikke har ALK- eller EGFR-mutasjoner er konvensjonell kjemoterapi aktuelt. Slik behandling øker overlevelsen hos pasienter med avansert NSCLC [197]. Absolutt 1-års overlevelse ble i denne studien vist å øke med 8 % (fra 26 til 34 %) for pasienter med ECOG performance status 0 og 8 % (fra 18 til 26 %) ved ECOG 1 og 6 % (fra 8 til 14 %) ved ECOG 2 og 3. En norsk studie viste at effekten på livskvalitet var større hos pasienter i ECOG 2 enn pasienter i ECOG 0-1 [217].

Kombinasjonsbehandling med platinum (karboplatin eller cisplatin) samt et av 3. generasjonsstoffene (vinorelbin, gemcitabin, paclitaxel, docetaxel eller pemetrexed (ikke-plateepitel histologi)) er etablert som standardbehandling [218, 219] (A).

Dubletter med cisplatin gir noe bedre overlevelse enn dubletter med karboplatin [220, 221]. 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 og behandling med karboplatin-dublett er derfor ansett som akseptabel [222].

Dubletter uten platinum gir også god palliasjon, og til dels mindre bivirkninger [223, 224] (A).

Kjemoterapi er derfor etablert førstelinjes behandling ved stadium IV og bør tilbys alle aktuelle pasienter med PD-L1-uttrykk ≤ 50 uten ALK/EGFR-mutasjoner og som er i god nok allmenntilstand til å gjennomføre behandlingen (ECOG 0-2) [218]. Alder er ikke begrensende [221]. Median overlevelse hos pasienter med stadium IV NSCLC som inngår i fase III-

studier er 7-9 måneder, med omkring 30 % ett års overlevelse [199-201] (A). Behandlingsvarighet i Norge er 3-4 kurer [200, 201] (A). Pasienter med oligometastaser kan vurderes for mer aggressiv behandling (Se kapittel 7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase side 93).

Pasienter med PD-L1-uttrykk ≥ 50 % bør tilbys immunterapi i første linje, se kapittel 8.4. Pasienter med påvist EGFR- eller ALK-mutasjon bør tilbys tyrosinkinasehemmer i første linje, se kapittel 8.6.

Pasienter med neuroendokrint storcellet lungekreft bør behandles særskilt, se kapittel 13.5 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC) side 162. Adenoid cystisk karsinom er ansett lite kjemofølsom, men kombinasjonen cisplatin, epirubicin og syklofosamid som også benyttes ved thymus-svulster kan være aktuelt (se 15.6.1.1 EDP-kur side 182). Sarkomatoide svulster er også lite kjemofølsomme, man kan ha cMet-overekspressjoner og dermed være aktuelle for kliniske studier (se 6.9.3.6 Sarkomatoid karsinom side 72).

I sum ser dagens behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert NSCLC ut som i **Feil! Fant ikke referanse-kilden..**

Figure 20 Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert ikke-småcellet lungekreft

8.4 Førstelinjens 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 der armene kom likt ut [225].

Det er i Norge gjennomført tre større fase III-studier med dublettene karboplatin-vinorelbin [200, 201], karboplatin-gemcitabin [199, 200], og karboplatin-pemetreksed [199]. Alle studiene har hatt livskvalitet som et viktig endepunkt.

Karboplatin-vinorelbin versus karboplatin-gemcitabin viste lik overlevelse og

livskvalitet, men toksisitetsprofil i favør av vinorelbin-armen [200]. PEG-studien testet karboplatin-gemcitabin versus karboplatin-pemetreksed, med lik overlevelse og livskvalitet, men toksisitetsprofil i favør av pemetreksed-armen [199]. En fase 2-studie randomiserte non-plateepitelkarsinompasienter til cisplatin-pemetreksed eller cisplatin-oral vinorelbin [226]. Man fant her lik progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Bivirkningsprofilen var også temmelig lik.

En fase III-studie som testet kombinasjonen cisplatin-gemcitabin versus cisplatin-pemetreksed viser ingen overlevelsesforskjell i hele gruppen, men en bedre toksisitetsprofil i favør av pemetreksed-kombinasjonen [227]. Analyser av histologiske undergrupper viser en bedret overlevelse av pemetreksed-kombinasjonen i ikke-plateepitelgruppen, og omvendt en bedret overlevelse av gemcitabin-kombinasjonen i plateepitelgruppen [228-230]. På grunn av dette er indikasjonen for pemetreksed-basert kjemoterapi innsnevret til kun ikke-plateepitelgruppen (A).

Det foreligger ikke sammenlignende studier mellom pemetreksed og vinorelbin. På dette grunnlag synes det ikke å være grunnlag for å fravike anbefalingen om karboplatin-vinorelbin som førstevalg hos kjemonaive pasienter.

Bruk av pemetreksed betinger substitusjon med vitamin B12 og folinsyre for å redusere toksisitet.

Følgende kurer er aktuelle i første linje

8.4.1.1 Karboplatin-vinorelbin

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

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

Intravenøs vinorelbin kan erstattes med tabletted bruk av intravenøs infusjon ikke anses egnet. Anbefalt dosering vinorelbin 60 mg/m² p.o. Særlig kan dette være hensiktsmessig dag 8 slik at pasienten slipper én reise [231] (B).

8.4.1.2 Karboplatin-gemcitabin

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatin doseres AUC=5 etter Calverts formel. Gemcitabin skal unngås en uke før og en uke

etter strålebehandling pga økt bivirkningsrisiko.

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

8.4.1.3 Karboplatin-pemetreksed (kun non-plateepitelkarsinom)

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatin doseres AUC=5 etter Calverts formel. Folinsyre (daglig 350-1000 mg) og vitamin B12-supplement (1 mg i.m. hver 9. uke) startes minst 5 dager før første kur, og fortsetter 3 uker etter siste kur.

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

8.4.1.4 Karboplatin-docetaxel

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

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

Samlet sett anbefales karboplatin-vinorelbine som standard bl.a. pga. lav toksisitet og god erfaring i Norge.

ANBEFALING

FØRSTELINJEBEHANDLING VED PD-L1-UTTRYKK <50% UTEN ALK-ELLER EGFR-MUTASJONER

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

8.4.1.5 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.

I en av studiene som har undersøkt dette ble pasienter uten progresjon etter fire kurer platinbasert induksjonskjemo, og randomisert til enten vedlikeholdsbehandling med pemetreksed eller placebo [232]. I ikke-plateepitelgruppen var median totaloverlevelse 15,5 mnd versus 10,3 mnd i favør av pemetreksed armen. Studiepopulasjonen er selektert med lav median alder (60 år) og kun ECOG 0-1. Ingen i placebo-armen fikk pemetreksed ved progresjon.

I Paramount-studien ble pasienter uten progresjon etter fire kurer pemetreksed/cisplatin randomisert til enten vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, eller placebo til progresjon [233]. Totaloverlevelsen var 16,9 vs 14,0 måneder i hhv pemetreksed- og placeboarmen fra start av induksjonsbehandling. I pemetreksed-armen fikk 9 % grad 3-4-bivirkninger, mens <1 % i placeboarmen fikk dette. Heller ikke i denne studien fikk pasientene i placeboarmen pemetreksed ved progresjon.

Det er dermed fortsatt uklart om det å gi pemetreksed ved progresjon er et dårligere alternativ enn å gi pemetreksed direkte etter førstelinjes behandling.

ANBEFALING

VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

Vedlikeholdsbehandling med pemetreksed 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.

8.5 Immunterapi i første linje

Det er i løpet av 2016/17 publisert to store studier hvor immunterapi med PD-1-hemmere ble gitt som monoterapi i førstelinje ved ikke-småcellet lungekreft, randomisert mot standard kjemoterapi. Den ene studien med pembrolizumab i 200 mg (flat dose, uavhengig av kroppsvekt) inkluderte kun pasienter hvor minst 50% av tumorcellene uttrykte PD-L1 [234], mens den andre, med nivolumab, inkluderte pasienter med >1% PD-L1-uttrykk [235]. Den førstnevnte viste en klart bedre effekt av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi, mens den andre ikke fant noen forskjell mellom nivolumab og kjemoterapi. PD-L1-uttrykket har avgjørende betydning for behandlingsvalg i førstelinje, og PD-L1-analyse bør derfor foreligge før behandlingsoppstart. Internasjonale data indikerer at om lag 1/3 av pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft har PD-L1-uttrykk på minst 50%. Det er fra flere studier tydelig at pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner har bedre nytte av målrettet behandling enn immunterapi og pasienter med slike ble ikke inkludert i disse førstelinje-studiene. EGFR- eller ALK-positive pasienter bør følgelig ikke tilbys immunterapi i første linje.

Pembrolizumab ble i Keynote 024-studien vist å gi bedre progresjonsfri overlevelse enn standard platinumbasert kjemoterapi (10,3 måneder vs 6,0), bedre totaloverlevelse og høyere responsrate (46% vs 28%). Det var også færre grad 3-5 bivirkninger med pembrolizumab enn med platinum-dublett (27% vs 53%) [234]. Konklusjonen er derfor at monoterapi med pembrolizumab bør tilbys pasienter hvor minst 50% av tumorcellene uttrykker PD-L1. Behandlingen gis med 200 mg dosering uavhengig av kroppsvekt, hver tredje uke til progresjon eller til ikke-tolerable bivirkninger. Behandling utover to år er neppre indikert (se også avsnitt 8.9.1.5). Behandlingsvarighet ved immunterapi og kontrollopplegg etter avsluttet behandling side 26). CT- evaluering etter hver 3. kur.

Beslutningsforum vedtok 22. mai 2017 følgende:

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

ANBEFALING

FØRSTELINJEBEHANDLING VED PD-L1-UTTRYKK >50% UTEN ALK-ELLER EGFR-MUTASJONER

Pembrolizumab (200 mg flat dose hver 3. uke) tilbys inntil progresjon eller inntil to år (A)

8.6 Målstyrt behandling

8.6.1 EGFR-mutasjon

Den viktigste prediktor for effekt av EGFR-hemmende behandling med gefitinib, erlotinib, afatinib eller osimertinib er aktiverende EGFR-mutasjoner (Mut+) [236-243]. I norske materialer er frekvensen av Mut+ pasienter 7,5 % i NSCLC og 12,9% i non-plateepitelkarsinomer [244, 245]. De vanligste mutasjonene er delesjoner i ekson 19, og punktmutasjonen L858R i ekson 21. Men ca 10% av såkalte aktiverende mutasjoner forekommer som andre forandringer i eksonene 18, 19, 20 og 21.

EGFR-hemmere som monoterapi i første linje anbefales ikke til pasienter med negativ eller ukjent mutasjonsstatus [246] (B). TKI gitt samtidig med kjemoterapi gir ingen tilleggseffekt [247, 248] (A).

NLCG anbefaler testing for EGFR-mutasjon som rutine hos alle pasienter med ikke-småcellet ikke-plateepitelkarsinom (se 6.9.4 EGFR side 77). I situasjoner der behandling er påkrevet, og det tar tid med å klare Mut-status, bør primær kjemoterapi velges. I situasjoner der man kan vente, bør primær TKI behandling gis som førstelinjes behandling hos Mut+.

Gjennomgående er PFS med de ulike preparatene ca 10-12 måneder, og det er publisert få sammenlignende studier av første- og andregenerasjons EGFR-hemmerne gefitinib, erlotinib eller afatinib [249]. Det synes ikke grunnlag for å anbefale den ene TKI foran den andre basert på effekt, men i USA er det kun afatinib som har godkjenning for mutasjoner utover ekson 19-delesjoner og L858R, basert på effektdata fra tre kliniske studier [250]. I Norge har alle tre samme indikasjon. Pga prisforskjeller anbefales nå gefitinib som førstevalg, alternativt afatinib eller erlotinib.

En fase III-studie randomiserte behandlet EGFR-muterte pasienter til enten tredje-generasjons EGFR-hemmeren osimertinib, eller standardbehandling med enten gefitinib eller erlotinib [251]. Over-kryssing til osimertinib var vanlig for de som ble randomisert til standard behandling. Median PFS var signifikant bedre for osimertinib med 18,9 måneder versus 10,2 måneder for standard behandling. PFS for pasienter med hjernemetastaser ved studieinkludering var 15,2 måneder for osimertinib versus 9,6 måneder for standard behandling. CNS-progresjon tilkom hos 6 % i osimertinib-armen versus 15 % i standard-armen. Overlevelsesdataene er ufullstendige, og mekanismer og behandlingsstrategier for pasienter som progredierer på førstelinje osimertinib er uklar. Endelige overlevelsesdata fra denne og andre studier kan forhåpentligvis gi bedre innsikt i optimal rekkefølge av behandlingalternativene for disse pasientene. Osimertinib har ikke EMA-godkjenning til bruk hos tidligere ubehandlede EGFR-positive pasienter.

Gefitinib, erlotinib eller afatinib er standard førstelinjebehandling for pasienter med avansert EGFR positiv NSCLC. Under slik behandling er utviklingen av EGFR T790M resistens-mutasjon velkjent og sees hos over 50 %.

8.6.1.1 Behandling etter progresjon på EGFR-hemmere

Det er ikke grunnlag for å kontinuere EGFR-hemmer og legge til

kjemoterapi ved progresjon under EGFR-hemmerbehandling [252].

Osimertinib har markedsføringsgodkjennelse til bruk for pasienter med påvist T790M-mutasjon som har progrediert på minst en linje EGFR-hemmer. I en fase III-studie ble pasienter som hadde progrediert etter kun en linje EGFR-hemmer randomisert 2:1 til osimertinib eller cis- eller karboplatin med pemetreksed viste bedret median progresjonsfri overlevelse med osimertinib (10,1 måneder mot 4,4 måneder) [253]. Færre pasienter i osimertinib-gruppa fikk grad 3-5-bivirkninger (23% mot 47%). Denne behandlingsmuligheten er vurdert flere ganger i Beslutningsforum, sist 20. november 2017, med følgende konklusjon:

«Osimertinib (Tagrisso®) innføres ikke til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellelungkreft (NSCLC)»

Erlotinib (men ikke gefitinib/afatinib) er godkjent som residivbehandling uavhengig av EGFR-mutasjonsstatus [254]. Preparatet kan foreslås ved ukjent mutasjonsstatus og sannsynlighet for sensitivitet (adenokarsinom, aldri-/lite-røykere), men har dokumentert den lignende effekt enn kemoterapi hos mutasjons-negative [255].

I påvente av godkjenning av osimertinib ved progresjon på førstelinjes EGFR-TKI-behandling, anbefales kjemoterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-muterte [237-239].

Immunterapi kan forsøkes hos EGFR-muterte som har fått både EGFR-hemmer og kjemoterapi. Immunterapi i tillegg til EGFR-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lav responsrate, og eventuelt høyt PD-L1-uttrykk hos EGFR-muterte, og immunterapi er ikke studert hos pasienter som kun har fått EGFR-rettet behandling [256-257].

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

8.6.1.2 Bivirkninger ved EGFR-behandling

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 [259]. Hos noen er bivirkningene av en slik grad at dosereduksjon eller bytte til en annen EGFR-TKI kan være aktuelt.

ANBEFALING

PÅVIST AKTIVERENDE EGFR-MUTASJON

EGFR-TKI-behandling (gefitinib anbefales pga pris, alternativt afatinib eller erlotinib) bør gis i første linje inntil progresjon (A).

8.6.2 ALK-translokasjon

For biologi og test-anbefalinger, se 6.9.4.3 ALK side 78. Translokasjonen er påvist i 2-5 % av NSCLC pasienter, synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men kan forekomme i alle aldre og også hos røykere [93-95].

Flere medikamenter som spesifikt hemmer ALK-kinasen er nå tilgjengelige eller under utvikling [260]. NLCG anbefaler at alle NSCLC av ikke-plateepitelkarsinomtype testes med immunhistokjemi som primærskanning for ALK-rearrangering (se kapittel 6.9.4.3 ALK side 78). Alle tilgjengelige medikamenter kan brukes basert på IHC-svar uten FISH-bekreftelse.

Crizotinib (Xalkori®) var det første medikamentet i klassen og fikk markedsføringstillatelse i første linje basert på en studie hvor 343 ALK-positive pasienter ble randomisert til crizotinib eller pemetreksed med enten karbo- eller cisplatin. Progresjonsfri overlevelse var 10,9 mndr med crizotinib vs 7,0 mndr med kjemoterapi ($p < 0,001$) [261]. En tidligere fase III-studie ($n=347$) viste at crizotinib er overlegent kjemoterapi (pemetreksed eller docetaxel) i andrelinje [262]. Median progresjonsfri overlevelse var 7,7 mndr med crizotinib, og 3,0 mndr med kjemoterapi (HR 0.49; $P < 0.001$).

Crizotinib er vurdert av Beslutningsforum 27.5.17, med presisert tekst 23.4.18:

«1. Crizotinib (Xalkori®) skal med hensyn til ikke innføres til andrelinjebehandling til voksne pasienter med ALK-positive lungekreft som har progrediert på platinumbasert kjemoterapi.

2. Crizotinib (Xalkori®) kan innføres til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) selv om pasientene har startet opp med platinumbasert kjemoterapi mens de har vært på en avvisning av deres ALK-status.»

Ceritinib (Zykadia®) fikk i juni 2017 markedsføringstillatelse i førstelinje hos ALK-positive. Et randomisert fase III-studie i førstelinje viste betydelig lengre PFS med ceritinib (16,6 måneder) enn med karboplatin/cisplatin og pemetreksed (11 måneder) [263].

Ceritinib har også markedsføringstillatelse i andrelinje, etter terapivikt på crizotinib, basert på en fase I-studie med 130 pasienter [264]. I gruppen med progresjon etter initial effekt av crizotinib var responsraten 56 %.

Ceritinib ble innført til bruk i andre linje under blåreseptordningen, og ble direkte overført til H-reseptordningen fra 1/5-17. Inntil ny vurdering eventuelt gjøres i Beslutningsforum, kan medikamentet forskrives på H-resept til ALK-positive pasienter etter bruk av crizotinib.

Ceritinib til bruk i førstelinje har vært til vurdering i Nye metoder. Beslutningsforum fattet 27.8.18 følgende vedtak:

«Ceritinib (Zykadia®) kan innføres til førstelinjebehandling av voksne med

anaplastisk lymfomkinase-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft.»

Alektinib (Alecensa®) har markedsføringstillatelse til behandling av ALK- positive lungekreftpasienter både i første linje, og etter tidligere behandling med crizotinib [265, 266]. I førstelinjestudien var median progresjonsfri overlevelse for alektinib 25,7 måneder, mot 10,4 måneder for crizotinib [267]. I alektinib-gruppen fikk 12 % hjernemetastaser, mot 45% av de crizotinib-behandlede. Grad 3-5-bivirkninger var hyppigere hos de crizotinib-behandlede (50% mot 41%). Under ASCO 2018 ble en oppdatering av denne studien presentert, og progresjonsfri overlevelse for alektinib var nå 34,8 måneder, mot 10,9 måneder for crizotinib.

Beslutningsforum vedtok 25.6.18 følgende:

«Alektinib (Alecensa®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).»

Alektinib hos pasienter som tidligere er behandlet med crizotinib er til vurdering i Nye metoder, men beslutning er ikke tatt.

8.6.2.1 Bivirkninger ved ALK-behandling

Vanlige bivirkninger med crizotinib inkluderer synsforstyrrelser (lysglimt), mage-tarmproblematikk og stigning i leverenzymmer. Dosereduksjon kan være nødvendig.

Alvorlige bivirkninger under ceritinib 750 mg x1 er relativt hyppig, vanligst økning i leverenzymmer, diarree og kvalme [268]. Dosereduksjon er ofte nødvendig, og en nylig studie har vist at ceritinib 450 mg gitt med et lite måltid gir lik serum-konsentrasjon som 750 mg gitt uten mat, og betydelig mindre bivirkninger [269].

Alektinib har en gunstig bivirkningsprofil, men muskelsmerter er vanlig.

8.6.2.2 Behandling ved progresjon på ALK-hemmer

Ceritinib kan benyttes etter crizotinib (se over). Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, L1202R. Ingen av de tilgjengelige ALK-hemmerne har effekt mot denne mutasjonen. Innen godkjenning av flere ALK-hemmere foreligger, anbefales kjemoterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC etter ceritinib eller alektinib. Kombinert terapi direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

ANBEFALING

PÅVIST ALK-POSITIVITET

TKI-behandling med alektinib (600 mg x2) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Dersom crizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med ceritinib

(450 mg x1 med mat) gis etter tidligere behandling med crizotinib. Alektinib til bruk hos pasienter tidligere behandlet med ALK-hemmer er til vurdering i Nye metoder, men beslutning er ikke fattet.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

8.6.3 BRAF-mutasjon

For detaljer rundt biologi og test-rutiner, se 6.9.4.5 BRAF side 79 . Kombinasjonen av BRAF-hemmeren dabrafenib og MEK-hemmeren trametinib har nå markedsføringstillatelse ved BRAF^{V600}-positiv lungekreft. Dermed kan det være aktuelt å teste også for denne mutasjonen, spesielt hos yngre ikke-røykende pasienter med adenokarsinom uten EGFR- eller ALK-positivitet. Testen gjøres som EGFR på DNA.

I en ikke-randomisert fase II-studie ble 57 BRAF-muterte pasienter som hadde progrediert etter platinum-dublett behandlet med kombinasjonen dabrafenib og trametinib [270]. Man fant en responsrate på 63,2%, og progresjonsfri overlevelse på 9,7 måneder. Bivirkningsfrekvensen var relativt høy, med 49% grad 3-4. Pyreksi var hyppigst fulgt av kvalme/diarre, asteni og nedsatt appetitt. Grad 3-4 neutropeni ble sett hos 9%, og hyponatremi hos 7%.

En studie har også rapportert data på tidligere ubehandlede BRAF muterte pasienter med lokalavansert eller metastatisk sykdom som mottok kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib [271]. Responsraten var 64%, median PFS 11,9 måneder og median totaloverlevelse 24,6 måneder. Bivirkningsprofilen var som hos tidligere behandlede.

Dabrafenib kombinert med trametinib har markedsføringstillatelse ved BRAF-mutert NSCLC både første og senere linjer, og behandlingen er til vurdering i nye metoder.

8.6.3.1 Behandling ved progresjon på BRAF-hemmer

Kjemoterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC anbefales ved progresjon på BRAF-hemmer. Immunterapi direkte etter BRAF-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

8.6.4 ROS1

For detaljer rundt biologi og test-rutiner, se 6.9.4.4 ROS1 side 78. Som for EGFR og ALK forekommer ROS1 nærmest utelukkende i adenokarsinomer. Crizotinib hemmer aktivert ROS1, og har markedsføringstillatelse for førstelinjes-behandling eller etter annen behandling der denne aberrasjonen er påvist. I en ikke-randomisert studie med 50 pasienter med påvist ROS1-rearrangement som ble behandlet med crizotinib 250 mg x2 var responsvarighet 17,6 mndr og responsraten var 72 % [272]. Testing for ROS1 kan være aktuelt, spesielt hos yngre ikke-røykende pasienter med

adenokarsinom uten EGFR- eller ALK-positivitet.

Bruk av crizotinib ved denne indikasjon ble vurdert av Nye metoder 23.4.18 med følgende konklusjon:

«Krizotinib (Xalkori®) kan innføres til behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.»

Kjemoterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC anbefales ved progresjon på ROS1-hemmer. Immunterapi direkte etter ROS1-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk. Andre godkjente ALK-hemmere er ikke funnet å være virksomme ved ROS1-positiv sykdom, men nye ALK/ROS1-hemmere, blant dem lorlatinib, synes å være effektive også etter behandlingssvikt på crizotinib [273, 274].

ANBEFALING

PÅVIST ROS1-POSITIVITET

TKI-behandling med crizotinib (250 mg x2) bør gis som førstelinje inntil progresjon.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

8.7 Angiogenesehemmere

Bevacizumab (Avastin®) er testet i flere fase III-studier ved avansert NSCLC. På grunn av tilfeller med fatal blødning hos pasienter med plateepitelkarsinom ble behandlingen ikke til pasienter med predominant plateepitelkarsinom. Et amerikansk studie testet karboplatin-paclitaxel +/- bevacizumab der bevacizumab ble gitt inntil progresjon. Det ble funnet signifikant men moderat økt median OS i bevacizumab armen (12,3 vs 10,3 måneder) [275]. En europeisk studie med cisplatin-gemcitabin +/- bevacizumab viste ingen totaloverlevelse i begge armer [276]. Det er dermed lite evidens for at bevacizumab er nyttig ved ikke-småcellet lungekreft.

Den orale proteinkinase-hemmeren nintedanib (Vargatef®) har markedsføringstillatelse i kombinasjon med docetaxel til andrelinjes behandling av adenokarsinom. En fase III-studie randomiserte NSCLC-pasienter til enten docetaxel og nintedanib, eller docetaxel og placebo [277]. I totalgruppen var det ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse. I subgruppen med adenokarsinom var det en statistisk signifikant, men beskjeden forskjell på 12,6 mot 10,3 måneder ($p=0,036$) i favør av nintedanib. Det var noe mer bivirkninger i gruppen som fikk nintedanib. Nintedanib har ikke vært til vurdering i Nye metoder.

VEGF-R-hemmeren ramucirumab (Cyramza®), som er et antistoff, har

også markedsføringstillatelse i kombinasjon med docetaxsel til andrelinjes behandling av NSCLC. I en fase III-studie ble over 1253 NSCLC-pasienter randomisert til enten docetaxsel og ramucirumab, eller docetaxsel og placebo [278]. Det var en statistisk signifikant, men beskjeden forskjell i totaloverlevelsen på 10,5 mot 9,1 måneder i favør av ramucirumab (HR 0,86, $p=0,023$). Det var noe mer bivirkninger i gruppen som fikk ramucirumab. Ramucirumab har ikke vært til vurdering i Nye metoder.

ANBEFALING

ANGIOGENESEHEMMERE

Bevacizumab anbefales ikke ved NSCLC.

8.8 Bisfosfonater

Metastaser til skjelett fra lungekreft er hyppig forekommende og er forbundet med høy morbiditet [274]. Behandling med bisfosfonater ved avansert sykdom gir en viss reduksjon i skjeletthendelser som patologiske brudd, tverrsnittslesjoner, hyperkalsemi og smerter, men forlenger ikke overlevelse [280] (B). En oversiktsartikkel konkluderer at bruk av zoledronsyre kan være riktig i urdere visse noen, men generell anbefaling om bruk gis ikke [281]. Tilstedeværelse av skjelettmetastaser ved NSCLC er imidlertid et dårlig prognostisk tegn som tilsier en begrenset prognose. Effekten anses for liten så behandling med bisfosfonater er indisert ved avansert sykdom.

ANBEFALING

BEINRESORPSJONSEHEMMERE

Bisfosfonater anbefales ikke i rutinebehandlingen av avansert NSCLC.

8.9 Behandling ved progresjon

8.9.1 Immunterapi

8.9.1.1 Pembrolizumab

PD-1-hemmeren pembrolizumab i dose 2 mg/kg eller 10 mg/kg gitt hver 3. uke ble i en fase III-studie sammenlignet med docetaxsel ved PD-L1 positiv sykdom med progresjon etter platinum-basert kjemoterapi [257]. Totaloverlevelsen var forlenget i begge pembrolizumab-behandlede grupper

sammenlignet med docetaxel-gruppen. I gruppen som mottok pembrolizumab i dose 2 mg/kg var median OS 10,4 mnd og i docetaxelgruppen 8,5 mnd. Effekten var størst i gruppen av pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 (>50 %), med median OS 14,9 vs. 8,2 mnd ved dose 2 mg/kg.

Bivirkningsprofilen var i favør pembrolizumab, med 13 % grad 3-5 bivirkninger mot 35% grad 3-5 i docetaxel-gruppen.

Pembrolizumab har fått markedsføringstillatelse til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC med tumor som uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før pembrolizumab-behandling. Pembrolizumab har markedsføringsstillatelse kun for pasienter som uttrykker PD-L1.

Pembrolizumab gis hver 3. uke til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Evaluering med CT gjøres etter hver 3. kur.

Beslutningsforum vedtok 22.5.17 følgende:

«Pembrolizumab (Keytruda®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling. Behandlingen skal kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG status 0-1.»

8.9.1.2 Nivolumab

PD-1-hemmeren nivolumab dosert 3 mg og gitt hver 2. uke ble i to fase III-studier for henholdsvis plateepitelkarsinom (n=272) og ikke-plateepitelkarsinom (n=282) sammenlignet med docetaxel hos pasienter med progresjon etter platinumbaseret kjemoterapi [258, 282]. I disse studiene var også pasienter med PD-L1 uttrykk på 0 % inkludert. Ved plateepitelkarsinom var median totaloverlevelse 9,2 mndr med nivolumab mot 6,0 mndr med docetaxel [282], og ved non-plateepitelkarsinom var tilsvarende tall 12,2 og 11,4 mndr [258]. For pasienter med non-plateepitelkarsinom korrelerte PD-L1-uttrykk og effekt, mens tilsvarende sammenheng ikke ble sett i plateepitelkarsinomgruppen.

Bivirkningsprofilen var i favør nivolumab, med hhv 7 og 10 % grad 3-4-bivirkninger mot nivolumab mot 54 og 55% med docetaxel [258, 282].

Nivolumab har fått markedsføringstillatelse til behandling av lokalavansert eller eller metastatisk NSCLC som tidligere har mottatt minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før nivolumab-behandling. Nivolumab har markedsføringstillatelse uavhengig av PD-L1-uttrykk.

Nivolumab gis hver 2. uke til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Evaluering med CT gjøres etter hver 4. kur.

Beslutningsforum vedtok 9.6.17, revidert 28.12.17 følgende:

«Nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller

metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling. Behandlingen skal kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG-status 0-1».

8.9.1.3 Atezolizumab

PD-L1-hemmeren atezolizumab dosert 1200 mg gitt hver 3. uke ble i en fase III-studie sammenlignet med docetaxel hos pasienter med progresjon etter platinum-basert kjemoterapi [256]. Totaloverlevelsen var forlenget i atezolizumab-behandlet gruppe sammenlignet med docetaxel-gruppen, henholdsvis 13,8 versus 9,6 måneder. I gruppen av pasienter med >1% PD-L1-uttrykk på enten tumorceller eller immunceller var median OS 15,7 vs. 10,3 måneder, mens i gruppen uten PD-L1-uttrykk på verken tumor- eller immunceller var totaloverlevelsen henholdsvis 12,6 måneder med atezolizumab mot 8,9 måneder med docetaxel.

Bivirkningsprofilen var i favør atezolizumab, med 15% grad 3-4 bivirkninger mot 43% grad 3-4 i docetaxel-gruppen.

Atezolizumab har fått markedsføringstillatelse for behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere har mottatt minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før atezolizumab-behandling. Atezolizumab har markedsføringstillatelse uavhengig av PD-L1-uttrykk.

Atezolizumab gis hver 3. uke til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Evaluering med CT gjøres etter hver 3. uke.

Beslutningsforum vedto 2.2.18 følgende:

Atezolizumab (Tepcentric) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft - etter tidligere behandling med kjemoterapi.»

På grunn av prisforskjeller anbefales atezolizumab som førstevalg hos tidligere cytostatika-behandlede pasienter. Nivolumab er andrevalg, pembrolizumab er tredjevalg.

8.9.1.4 Bivirkninger ved immunterapi

Bivirkninger ved immunterapi er generelt milde, men kan være alvorlige. Spesielt bør man være oppmerksom på pneumonitter, kolitter og ulike endokrinopatiser (inkludert hypofysitt). Pasienter bør monitoreres med regelmessige blodprøver inkludert thyreoidea-status og leverparametre. I de kliniske studier som ligger til grunn for godkjenningen av preparatet har følgende pasientgrupper vært ekskludert: Pasienter med symptomgivende CNS-metastaser, HIV, hepatitt B eller hepatitt C infeksjon, aktiv systemisk autoimmun sykdom, interstitiell lungesykdom, tidligere pneumonitt som har krevd systemisk steroidbehandling, tidligere alvorlig hypersensitivitetsreaksjon på et annet antistoff og pasienter som får immunosuppressiv behandling (inkludert steroidbehandling). Behandling av slike pasienter må skje bare etter en nøye vurdering av risikoforholdene.

8.9.1.5 Behandlingsvarighet ved immunterapi, og kontrollopplegg etter avsluttet behandling

Det foreligger ingen gode data på hva som er riktig behandlingens lengde med immunterapi ved ikke-småcellet lungekreft. Ulike studier har hatt ulikt oppsett angående dette:

Studier med pembrolizumab:

- Keynote 001 (fase I-studie): ingen stopp [283]
- Keynote 010 (2. linje): inntil 24 mndr [257]
- Keynote 024 & 189 (1. linje) inntil 35 sykler (2 år) [234, 284]

Studier med nivolumab:

- CheckMate 003 (fase I-studie): inntil 2 år (96 uker) [285]
- CheckMate 017 & N 057 (2. linje): ingen stopp [258, 282]
- CheckMate 153: randomisert ved 1 års behandling til enten stopp (uansett respons-status) og evt rebehandling ved progresjon, eller kontinuering [286]

Studier med atezolizumab:

- Poplar/OAK (2. linje): ingen stopp [286, 287]
- IMpower150 (1. linje) ingen stopp [288]

Studier med avelumab:

- Javelin 200 (2. linje): ingen stopp [289]

Studier med durvalumab:

- Pacific (mulleholdsbehandling etter kjemoradiasjon stadium III): 1 år [290]

Ingen data fra disse studiene støtter at lengre enn 2 års behandlingens varighet gir bedre utkomme enn inntil 2 års varighet. Av de som var behandlet i CheckMate 003-studien hadde 75% av de som levde i 5 år etter studiestart ikke mottatt annen behandling etter studie-behandlingslutt [285]. Fra CheckMate 153 kan man få inntrykk av at 1 år er for kort, da de som kontinuerer behandling utover 1 år hadde bedre PFS (HR 0,42) mens OS ikke er rapportert statistisk signifikant forskjellig (OS HR = 0.63 (95% KI: 0,33-1,20)). Verdt å merke seg er at 56% av de som stoppet hadde enten komplett eller partiell respons, mot 70% av de som ble randomisert til kontinuasjons-behandling.

Toksisitet (og kostnader) øker med behandlingens lengde. Det er viktig å være klar over at det er en korrelasjon mellom respons og bivirkninger, og at man derfor ikke bør ha for høy terskel for å avslutte behandling ved bivirkninger [291]. I en slik situasjon er det neppe grunnlag for å starte immunterapi igjen før det ev. er tegn til progresjon.

Data fra pembrolizumab-behandlet malignt melanom viser at pasienter som avslutter behandling etter oppnådd komplett respons og en

behandlingsvarighet på minst 6 måneder, får en vedvarende respons [292]. Om dette kan ekstrapoleres til lungekreft er foreløpig ikke helt avklart, men erfaring fra klinisk praksis gjør at det ikke er usannsynlig.

Per i dag synes derfor en rimelig anbefaling å være at pasienter kan tilbys inntil 2 års behandling med immunterapi, men at kortere behandlingsvarighet kan være aktuelt både hos pasienter som oppnår komplett respons tidligere, og hos pasienter som utvikler vesentlige bivirkninger.

Immun-relaterte bivirkninger kan oppstå også i tiden etter avsluttet immunterapi. Pasienter bør også følges for tilbakefall. Et forslag til kontrollalgoritme kan derfor være klinisk kontroll inkludert endokrinologi-prøver 6 uker etter siste kur (dersom ikke spesifikke bivirkninger krever tidligere kontroll), og kontroll med CT (regioner med tidligere kjent sykdom) 3 måneder etter siste kur. Deretter kan klinisk kontroll for 3. måned og CT hver 6. måned være et aktuelt oppfølgingsregime.

8.9.2 Kjemoterapi

Pasienter i god allmenntilstand som progredierer etter immunterapi gitt i første linje, eller etter gjennomgått behandlingslinjer mot EGFR- eller ALK-translokasjon bør tilbys platinum-dublett som ved førstelinjes kjemoterapi, se kapittel 8.4.

Pasienter uten påvist PD-L1 som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for behandling med andre linjes kjemoterapi. Nivolumab og atezolizumab har markedsføringsgodkjenning for PD-L1-negative pasienter i andrelinje, men Beslutningsforum har gjort vedtak om at nivolumab kun skal tilbys til PD-L1-positive pasienter, og atezolizumab er ikke vurdert i beslutningsforum.

Pasienter i god allmenntilstand, med progresjon etter immunterapi i andrelinje, kan vurderes for kjemoterapi med docetaxel eller pemetreksed.

Effekten av konvensjonell cytostatikabehandling etter progresjon på platinum-dublett er generelt relativt begrenset, og bør forbeholdes pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og med respons på førstelinjes kjemoterapi. Pasienter som progredierer under pågående førstelinjes kjemoterapi har svært lav sannsynlighet for effekt av andrelinjes kjemoterapi [293-295] (A). Docetaxel og pemetreksed er godkjent som annenlinjes kjemoterapi ved progresjon eller residiv ved NSCLC. Studien som bekreftet effekt av andre linje docetaxel sammenlignet med symptomlindring (BSC) viste en gevinst i median OS fra 4,6 til 7,0 mnd og en 1-års overlevelse på 37 mot 11 % [296]. Studien er definert som en fase III, men kun 104 pasienter var inkludert. En fase III-studie sammenlignet docetaxel mot pemetreksed [297]. Studien viser lik overlevelse (8,3 versus 7,9 mnd, 1-års overlevelse 29,7 % i begge armer), men betydelig mindre toksisitet i pemetreksed-armen. Retrospektive analyser viste at pasienter med ikke-plateepitelcarcinom hadde best effekt av pemetreksed, mens plateepitelgruppen hadde best effekt av docetaxel [228].

Inndeling i sensitive og resistente pasienter basert på respons i første linje og tid fra siste kur til påvist progresjon i relasjon til residivbehandling er etablert ved SCLC, men er ikke studert ved NSCLC. Prinsippet om reinduksjon av primærbehandlingen er derfor ikke avklart [294]. En liten retrospektiv studie angir at dette kan være et riktig prinsipp også ved NSCLC [298] (C).

I første linje er dubletter bedre enn mono kjemoterapi [218]. En meta-analyse på monoterapi versus kombinasjonskjemoterapi i andre-linje viser økt toksisitet og ingen bedring i overlevelse [299]. Behandling gis til progresjon eller intolererbare bivirkninger.

ANBEFALING

PROGRESJON NSCLC

Pasienter med PD-L1 uttrykk i tumor og som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi med atezolizumab (1200 mg hver 3. uke). Et eventuelt valg av nivolumab (3 mg/kg hver 2. uke) eller pembrolizumab (2 mg/kg hver 3. uke) bør grunngis i journal (A).

- Immunterapi anbefales ikke gitt ut over 12 måneder
- Kortere behandling enn 24 måneder kan vurderes hos pasienter med komplett respons og/eller betydelige bivirkninger
Pasienter i god allmenntilstand uten påvist PD-L1 og som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for annenlinjes kjemoterapi.

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

Docetaxel (75 mg/m²) 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).

Pasienter i god allmenntilstand som progredierer etter førstelinjes immunterapi bør vurderes for kjemoterapi med platinum-dublett.

Vurder inklusjon i kliniske studier

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

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

8.10 Bronkoskopisk intervensjon

Tumorrettet behandling via bronkoskop 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 tiltrengende øyeblikkelig hjelp [300] (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 [301]. 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 øker effekten av ekstern stråling [302] og av behandling med Nd-YAG laser [303] (C).

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

8.10.1 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).

8.10.1.1 Intraluminalt voksende tumor

Ekstern 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 [304].

8.10.1.2 Tumorvekst i luftrørsveggen

Brakyterapi [305] 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. Denne teknikken tilbys kun ved Haukeland universitetssjukehus.

8.10.1.3 Ytre kompresjon

Kritisk luftveiskompresjon pga. ekstern tumor eller lymfeknutemasser (> 50 % obstruksjon) krever nedlegging av stent. Innleggelse av metallgitterstenter er en relativt enkel prosedyre, som vanligvis gjøres med fleksibelt bronkoskop under gjennomlysning. Innleggelse av silikonstenter krever instrumentering med stivt bronkoskop [306].

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

Udekkede metallgitterstenter blir etter hvert dekket av slimhinne og er vanskelige å fjerne når de har sittet noen måneder, mens dekkede (coated) metallgitterstenter eller hybridstenter, kan fjernes selv etter mange måneder.

Silikonstenter er billige, men er mer utsatt for dislokasjon, og pasientene må inhalere saltvann og evt. beta-2-agonister eller mucolytika på forstøver et par ganger daglig, fordi de ellers lett gis tet av innkørket sekret, siden det ikke skjer noen fukting av luftveier eller sekreter inne i stenten [304].

Stenting kan også være aktuelt ved obstruksjon av luftrørsveggen eller fistler til pleura eller spiserør. Ved transøsofagale 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.

8.10.1.4 Hemoptyse

Rundt 30 % av pasienter med lungekreft får hemoptyser i sykdomsforløpet [307]. 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, selv om den kun 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 [308] 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 [306] gjennom bronkoskopets arbeidskanal, som kan ligge nede mens blødningen håndteres på annen måte (bronkialarterieembolisering, kirurgi, strålebehandling).

8.10.2 Behandlingsresultater

Effekten av endoskopisk intervensjon er avhengig av tumors lokalisasjon og graden av obstruksjon. Sentral luftveisobstruksjon er vanskelig å diagnostisere, og pasientene kommer ofte til utredning og behandling når det allerede foreligger en kritisk sentral luftveisobstruksjon [306]. Effekten av endoskopisk intervensjon kan være god idet pasienter kan gå fra å være sengeliggende og surstofftrengende til å være oppegående innen få timer.

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

Endobronkial behandling gis før ekstratorakal stråling pga. grunn fare for endobronkialt ødem og inflammasjon [304].

8.10.3 Organisering av tilbudet i Norge

Et Senter for intervensjonsbronkologi bør kunne tilby behandling for indikasjonene listet i punkt 1, 3 og 4. For øyeblikket er det kun Rikshospitalet, Haukeland universitetssykehus og St. Olavs Hospital som tilbyr slik behandling. Disse avdelingene har noe forskjellig profil på tilbudet. Rikshospitalet legger ned silikon- og metallstenter ved luftveiskreft og benigne tilstander, mens Haukeland legger metallstenter hos pasienter med malign sykdom. Bronkyteopi gjøres både på Haukeland. Alle avdelinger tilbyr Nd-YAG-laserbehandling. Et Senter for intervensjonsbronkologi bør ha et stort nedslagsområde for å oppnå høyt nok volum av prosedyrer, og anbefales derfor ikke etablert utenom universitetssykehus.

8.10.4 Henvisning

8.10.4.1 Når skal pasienter henvises?

Pasienter med operabel lungekreft bør vurderes for endoskopisk intervensjon ved affeksjon av sentrale luftveier, det vil si trakea, hovedbronkier eller stammebronkus [307]. Pasienter med endoskopisk synlige kreftforandringer i overlappene bør også følges nøye. Svulster overlappen kan vokse raskt endobronkialt ut i hovedbronkus hvor det kan oppstå totalatektase. Disse pasientene bør kontrolleres med bronkoskopi, for å starte behandling før totalatektase er utviklet. Pasientene bør henvises til intervensjon før mer enn 50 % av lumen av hovedbronkus er obstruert. Når atelektase først har oppstått, er det teknisk vanskelig å gjenåpne luftveiene.

8.10.4.2 Hvilke pasienter skal henvises?

Pasienter med ikke småcellet lungekreft, og endobronkiale metastaser fra for eksempel nyre-, hypofarynx- eller colon-carcinomer eller fra malignt melanom kan være kandidater for intervensjonsbronkoskopi [307].

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

Endobronkiale karsinoider er i en særstilling, fordi behandlingen av disse kan ha et kurativt siktemål. Dette forutsetter at det ikke er tumorvekst utenfor bronkus [308]. Langtidsprognosen er god.

Adenoid cystisk karsinom er likeledes i en særstilling, ettersom disse pasientene har lang forventet levetid, ofte 10-20 år, og har god nytte av endoskopiske intervensjoner. Disse pasientene trenger ofte flere prosedyrer.

ANBEFALING

BRONKOSKOPISK INTERVENSJON

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

CT toraks og bronkoskopi bør alltid inngå i evalueringen av pasientene med tanke på anamnese og kliniske forhold som lengde og type av lesjon, motakkeforhold i distale luftveier, og intakt pulmonal sirkulasjon.

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

8.11 Kontrollopplegg etter ikke-kurerende behandling

Det foreligger begrenset litteratur og ingen klare anbefalinger for hvor tett oppfølgingen skal være ved ikke kurerbar sykdom [309]. Alder, allmenntilstand, progresjonshastighet, symptomer og pasientens preferanser vil variere, derfor må kontrollopplegget tilpasses individuelt. Som hovedregel bør pasientene henvises til lokalt palliativt team og de bør oppfordres til kontakt med fastlege, kreftkoordinator og kommunale sykepleietjenester.

Målet for kontrollene er

- Bidra til god livskvalitet og god symptomlindring
- Sørge for rask innsetting av palliative tiltak
- Sørge for god samhandling på tvers av profesjoner og nivå i helsetjenesten
- Identifisere pasienter som kan ha nytte av ytterligere behandlingslinjer

8.11.1 Kontroll etter 1. linje

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

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

Ved kontrollene ellers er det vanlig å veksle mellom CT og røntgen toraks avhengig av tumors beliggenhet og behandlingsstrategi (D). Hos pasienter med ECOG ≥ 2 foreligger generelt ikke evidens for nytte av andrelinjes behandling, og formodentlig ingen nytte av rutinemessige bildeundersøkelser (D).

8.11.2 Kontroll etter ytterligere behandlingslinjer

Radiologisk kontroll vurderes individuelt hver 6-12 uke hos dem med god behandlingsrespons og god allmenntilstand (ECOG 0-1), med tanke på rask iverksetting av neste linjes behandling (D).

Valg av bildemodalitet vurderes individuelt, avhengig av symptomer, tumorvekst og beliggenhet (D).

8.11.3 Inge aktiv behandling:

Individuell oppfølging.

ANBEFALING

KONTROLLOPPLEGG ETTER IKKE-KURATIV BEHANDLING

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

Etter førstelinjes behandling anbefales individuelt tilpasset relativt tett kontrollopplegg

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

Andel småcellet lungekreft (SCLC) har gått tilbake, sammenliknet med ikke-småcellet lungekreft, og utgjør ca. 15-19% av all lungekreft [4]. 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 nå brukes rutinemessig [310]. Dog er betegnelsene *begrenset sykdom (LD)* og *utbredt sykdom (ED)* fortsatt i bruk i internasjonale retningslinjer.

9.1 Definisjon begrenset sykdom (SCLC-LD), behandlingsmodaliteter og behandlingseffekt

SCLC T1-4N0-3M0 innebærer en tumorutslettelse som begrenses til en hemitoraks, men kan maksimalt inkludere regionale lymfeknutemetastaser til hilære, mediastinale og supraclaviculære regioner både ipsi- og kontralateralt.

SCLC T1-4N0-3M0 er potensielt kurert. Responrater etter konkomitant kjemoterapi er 70-80% og 2- års og 5-års overlevelse er respektive 40% og 20-25% i store randomiserte studier og meta-analyser. Den kurative behandlingen er multimedial og innebærer platinumbasert kjemoterapi, konkomitant stråleterapi og påfølgende profylaktisk hjernebestråling [311]. I tillegg skal pasienter med T1-2N0 svulster vurderes for primær lungekirurgi [112].

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

9.2 Kirurgisk behandling

Pasienter i stadium I (cT1-2N0) skal utredes mht mulighet for kirurgisk reseksjon med kurativt siktemål. Muligheten for okkult nodal sykdom må utelukkes [313-316]. Kun ca. 5 % av pasienter med SCLC er i stadium I [317, 318]. I tillegg indikerer norske kreftregisterdata at for få SCLC pasienter får tilbud om kirurgi [11].

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

- Ekstratorakale metastaser må være utelukket ved MR caput og PET-CT

- Okkult nodal sykdom (N+) i toraks må utelukkes ved PET-CT. Ved positive funn følges dette opp med negativ staging i mediastinum (EBUS/EUS/mediastinoskopi)

Komplett kirurgisk reseksjon, helst lobektomi, bør etterfølges av følgende behandling [319]

- Postoperativ kjemoterapi, 4 kurer cisplatin/etoposid (B)
- Profylaktisk hjernebestråling, 2,5 Gy x 10 (A).
- Om det peroperativt 1) påvises patologiske mediastinale (N1/N2) lymfeknuter eller 2) det ikke er utført systematisk nodal disseksjon bør mediastinal stråleterapi [320] 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 49,7% 5-års overlevelse [319].

ANBEFALING

KIRURGISK BEHANDLING AV SVULSTER

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

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

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

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

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

9.3 Onkologisk behandling

9.3.1 Medikamentell behandling

Cellegift er en viktig behandling ved SCLC-LD. Det anbefales cellegift i form av 4 kurer etoposid/platinum, fortrinnsvis etoposid/cisplatin [314] (A).

Vedlikeholdsbehandling er ikke anbefalt [321] (A).

I likhet med andre studier, viste en norsk randomisert multisenterstudie at kombinasjonen cisplatin og etoposid gir signifikant bedre, og oftere varig overlevelse, enn ikke-platinumkombinasjon [322].

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. Karboplatin kan doseres enten AUC 5 eller 6 avhengig av toksisitet.

9.3.1.1 PV-regime

Det gis fire kurer. Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate.

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Cisplatin	75 mg/m ² i.v.
Dag 1-3	Etoposid	100 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

Siden behandlingsmålet er kurativ, etterbehandles optimal behandlingsintensitet. G-CSF anbefales ikke, pga manglende evidens for økt overlevelse, og betydelig økt toksisitetsrisiko ved bruk av vekstfaktor kombinert med kjemoterapi ved SCLC [173]. Om det tilkommer lave nøytrofile- og trombocytter, utsettes og eventuelt reduseres kur i henhold til følgende skjema:

Dosering i % av full dose		
Nøytrofile	Trombocytter	Cytostatika dose
≥1,5	≥100	100%
<1.5	<100	Utsett kur 1 uke

Dersom kur må utsettes mer enn en uke bør neste kur vurderes redusert med 20%.

ANBEFALING

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).

9.3.2 Strålebehandling

9.3.2.1 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 for pasienter yngre enn 60 år (A) [323].

Kliniske studier og en Cochrane gjennomgang har vist at tidlig strålebehandling (konkomitant med kjemoterapi) gir bedre effekt enn strålebehandling gitt etter avsluttet kjemoterapi (A) [324]. Det anbefales konkomitant TRT og kjemoterapi, med TRT oppstart med/like etter 2. kur (B) [314].

Konkomitant akselerert hyperfraksjonert TRT resulterte i økt 5-års overlevelse (26 % vs 16 %), men også i mer grad 3-4 øsofagitt enn normofraksjonert TRT [325]. Andre studier, inkludert en norsk har imidlertid ikke vist forskjell i overlevelse mellom normo- og hyperfraksjonert TRT [326] [327]. Den norske studien viste en trend mot økt median overlevelse ved hyperfraksjonert (1,5 Gy x 2 x 15) sammenlignet med standard akselerert (2,8 Gy x 15) bestråling, og bivirkningene var ikke høyere i den hyperfraksjonerte armen.

Utenom kliniske studier anbefales hyperfraksjonert torakal bestråling (1,5 Gy x 2 i 14 dager) til pasienter i akseptabel almenntilstand [314].

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

ANBEFALING

STRÅLETERAPI VED SCLC-LD

Konkomitant torakal stråleterapi (TRT) skal i utgangspunktet tilbys alle pasienter med SCLC-LD (unntak: reseserte stadium 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 (B). Alternativt 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.

9.3.2.2 Profylaktisk hjernebestråling (PCI)

Risiko for hjernemetastaser er >50 % for pasienter med SCLC. Fase III-studier har vist at PCI gir 25 % redusert 3-års insidens for hjernemetastaser [328]. Dette gir 5-6 % økt overlevelse etter PCI ved SCLC-LD.

En publisert retrospektiv studie fra Kina har sett på PCI som ledd i behandlingen av SCLC begrenset sykdom [329]. I tross for en multivariat analyse viste at PCI var en uavhengig gunstig faktor for overlevelse, kunne en ikke finne at PCI økte overlevelsen hos pasienter med mest begrenset sykdom (patologisk stadium I). Men studien var retrospektiv og antallet med stadium I var kun 17. På den annen side er det solide data som viser lokal og overlevelseseffekt av PCI. Inntil ytterligere data foreligger anbefales PCI også til pasienter med operert stadium I SCLC [314].

PCI tilbys SCLC-LD pasienter i relativt god PS med minimum partiell respons (A). Det anbefales PCI med fraksjonering 25 Gy/10 fraksjoner [330]. Høyere PCI dose (>36 Gy) medfører økt toksisitet og skal unngås (A) [330]. PCI bør ikke gis samtidig med systemisk kjemoterapi. Pasienter >65 år og/eller med alvorlig vaskulær sykdom kan ha økt risiko for å utvikle nevrokognitive effekter [331, 332].

ANBEFALING

PROFYLAKTISK HJERNEBESTRÅLING, SCLC-LD

SCLC pasienter som har gjennomgått kirurgi for stadium I SCLC og er radikalt reseverte tilbys PCI (D).

Øvrige SCLC-LD pasienter med minimum partiell respons etter kjemo- og stråleterapi tilbys 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).

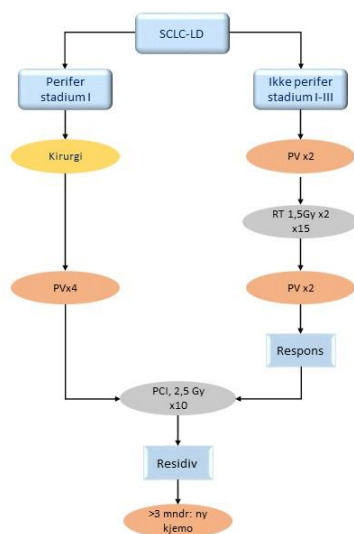


Figure 21 Algoritme for behandling av SCLC-LD

9.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand

Pasientens allmenntilstand og fysiske status bør være veiledende for behandlingsvalg i stedet for pasientens kronologiske alder. Eldre pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-1) og normal organfunksjon har tilsvarende effekt av behandling som yngre og bør få optimal multimodal behandling [333] (A). Ved redusert allmenntilstand som skyldes sykdomsbyrde bør pasienter få adekvat kurativ behandling til tross for redusert allmenntilstand (D).

Hos eldre pasienter med redusert allmenntilstand (ECOG >2), uavhengig av tumorbyrde eller redusert organfunksjon bør en vurdere å utelate kjemoterapi, gi enkeltstoffbehandling (oral etoposid) eller kombinasjonsbehandling med reduserte doser [314, 334].

ANBEFALING

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).

9.5 Kontroll etter behandling

For pasienter som er i god allmenntilstand, og som har hatt god respons på primærbehandling, anbefales CT toraks med 4-6 måneders intervall i 2 år, deretter lengre intervall (D) [314].

9.6 Behandling ved residiv og plagsomme symptomer

Til tross for god responsrate ved SCLC begrenset sykdom (ORR 70-90%) vil de fleste progrediere eller residivere.

Pasienter i god almenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling, forutsatt respons av platinumbasert behandling i første linje, siden dette bedrer overlevelsen [314, 334] (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 [335]. ACO er aktuell som 2. linjebehandling. Karboplatin-irinotecan har ingen dokumentasjon i 2. linje, men siden det er effektivt i 1. linje kan denne kombinasjonen vurderes brukt i 2. linje.

Oral topotecan har i en fase III studie vist seg å være likt effektiv som best supportive care (BSC), vist effekt med hensyn til respons og overlevelse [336]. I en fase III studie ga iv topotecan tilsvarende overlevelse, men mer grad 4 toksisitet i form av anemi og trombocytopeni sammenlignet med ACO [337]. Peroral topotecan er funnet likeverdig med iv topotecan [338].

Palliativ strålebehandling bør vurderes ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tungbrassosittiske smerter i toraks [319] (D).

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

ANBEFALING

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).

UTGÅTT

10 Palliativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - utbredt sykdom

Ved utbredt SCLC kan behandlingsmålet være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Gjennomførbarhet av behandlingen og pasientens livskvalitet og preferanser/ønsker er dermed viktigst. Selv pasienter i redusert almenntilstand (ECOG >2), der denne er betinget i sykdomsbyrde, kan få en god og meningsfull behandlingseffekt. Prognosen ved utbredt sykdom er, til tross for responsrater opp mot 70 %, relativt dårlig med PFS på kun 5,5 mnd, median overlevelse på 9-11 mnd og 2-års overlevelsesrate 10% [331]. Langtidsoverlevelse er sjeldne.

10.1 Definisjon utbredt sykdom

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

For generelle palliative tiltak vises det til

- <https://helseforetakets.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen>

10.2 Kjemoterapi

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

En norsk randomisert studie viste ingen forskjell i overlevelse eller livskvalitet mellom platinumbasert eller antracyclinbasert kjemoterapi ved SCLC-ED [329]. Etoposid/karboplatin er sidestilt med doksorubicin/syklofosamid/vinkristin (ACO) ved utbredt sykdom [339] (A). Det anbefales 4 kurer (A). Det er ingen økt effekt av å fortsette behandlingen utover 4-6 kurer [314].

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 [340]. 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% [341]. Livskvalitetsdata viste en trend for

forlenget palliasjon i irinotecanarmen. Denne studien reproducerer tidligere japanske data i favør av karboplatin/irinotecan [342]. Det er senere publisert to større studier som ikke viser noen bedret overlevelse etter irinotecan kombinasjonen [343, 344]. 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. Ergo er det ingen kjemoterapidublett som har vist sikkert bedre effekt enn iv karboplatin/etoposid ved SCLC-ED.

Vedlikeholdsbehandling har ikke vist noen effekt ved utbredt SCLC [321] (A).

10.2.1 **Karboplatin-etoposid**

Det administreres totalt fire kurer. Etoposid dosen beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Karboplatindosen beregnes etter halverts formel for AUC=5.

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

10.2.2 **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	Doksorubicin	50 mg/m ² i.v.
	Syklofosamid	1000 mg/m ² i.v.
	Vinkristin	2 mg i.v.
Ny kur gis dag 22		

10.2.3 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 avhengig av grad av 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

ANBEFALING

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 (ECOG 0-2) (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)

10.3 Strålebehandling

10.3.1 Torakal strålebehandling

Torakal strålebehandling (TRT) har generelt sett ingen plass i rutinebehandling av utbredt SCLC [314].

En fase III-studie som randomiserte pasienter med utbredt SCLC med respons på kjemoterapi til enten torakal strålebehandling eller kontroll viste ingen signifikant overlevelsesforskjell mellom gruppene [345].

TRT er imidlertid ofte aktuell som symptomrettet behandling, for eksempel ved truede luftveier, hemoptyse, skjelettsmerter etc [204] (A).

Hypofraksjonert stråling, eks 8,5 Gy x 2, evt engangsfraksjoner er oftest adekvat (A). Se "[Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer](#)".

ANBEFALING

STRÅLETERAPI SCLC-ED

Rutinemessig torakal stråleterapi anbefales ikke ved SCLC-ED.

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

10.3.2 Hjernebestråling

10.3.2.1 Forebyggende hjernebestråling (PCI)

En europeisk studie fra 2007 randomiserte pasienter med SCLC utbredt sykdom uten symptomer på hjernemetastaser til enten PCI eller ingen hjernebestråling [346]. Pasientene som fikk PCI hadde signifikant sjeldnere symptomatiske hjernemetastaser (14,6 vs. 40,4 % etter 1 år), samt forlenget total overlevelse (1-års overlevelse 27% versus 13%). Nylig ble det publisert et japansk fase III-studie med tilsvarende design, men til forskjell fra den europeiske studien ble alle her vurdert med MR caput etter gjennomført kjemoterapi, og fulgt med regelmessige MR-undersøkelser [347]. Her tenderte gruppen som fikk PCI til dårligere totaloverlevelse (11,6 mndr med PCI mot 13,7 mndr i observasjonsarmen, $p=0,094$), mens insidensen av hjernemetastaser var redusert. På bakgrunn av disse resultatene synes det ikke opplagt at pasienter med SCLC utbredt sykdom rutinemessig bør tilbys forebyggende helhjernebestråling såfremt de følges med MR [348]. Problemstillingen bør diskuteres med pasienter, der toksisitet og andre ulemper ved helhjernebestråling veies mot en redusert risiko for hjernemetastaser. Dersom PCI velges anbefales 25 Gy i 10 fraksjoner på grunn av fare for nevrotoksistet ved høye doser, og behandlingsstart innen 6 uker etter avsluttet kjemoterapi [331].

10.3.2.2 Manifeste primære hjernemetastaser

Ved hjernemetastaser påvist i primærsituasjonen antas blod-hjernebarrieren å være skadet/lekk. Hos kjemonaive pasienter bør derfor kjemoterapi være førstevalg, strålebehandling sekundært [349] (B). Ca 50% av pasienter med hjernemetastaser responderer godt på kjemoterapi og skal i så fall ikke rutinemessig henvises for hjernebestråling.

ANBEFALING

HJERNEBESTRÅLING SCLC-ED

SCLC-ED-pasienter kan tilbys profylaktisk hjernebestråling etter diskusjon.

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

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

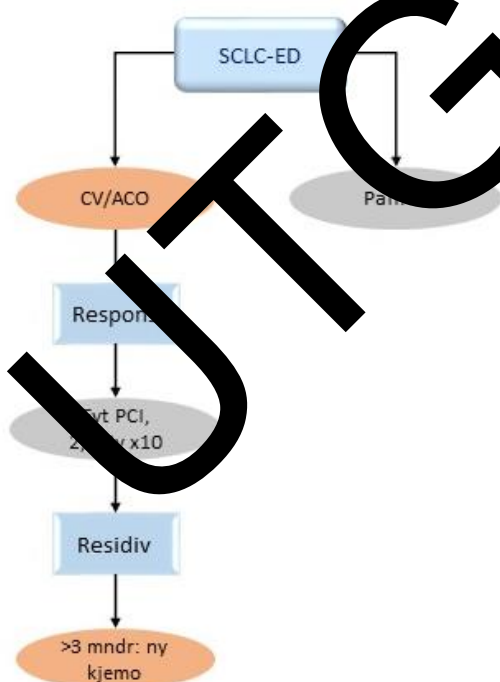


Figure 22 Algoritme for behandling av SCLC-ED.

10.4 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 almenntilstand (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) [311]. Er redusert allmenntilstand relatert til sykdomsbyrde bør pasienten likevel tilbys adekvat palliativ tumorrettet behandling (D).

ANBEFALING

BEHANDLING AV ELDRE PASIENTER MED SCLC

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

Hos eldre pasienter med reelt svært allmenntilstand bør en vurdere å gi bedre tolerert behandling (eksperimentell monoterapi) eller utelate kjemoterapi (D).

10.5 Kontroll etter gjennomført primærbehandling

Det anbefales CT-vurdering av respons etter primærbehandling. Pasienter som er i god allmenntilstand, med god respons på førstelinjebehandling og som er aktuelle for 2. linjebehandling ved progresjon, kontrolleres deretter med CT foraks med 3 måneders mellomrom (D). For øvrige pasienter er det ikke innført med regelmessig bildemessig oppfølging.

10.6 Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer

En Cochrane-oversikt publisert i 2009 [350] 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 [351] (A). Blant behandlingsrefraktære (ingen respons eller progresjon på initial kjemoterapi) og resistente pasienter med tidlig recidiv (<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, etoposid 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 trombocytomi) enn ACO [336, 337]. Peroral topotecan er funnet likeverdig med iv topotecan [338]. Medikamentet er godkjent i Norge.

Palliativ strålebehandling er klart indisert ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i toraks [319] (D).

ANBEFALING

RESIDIV, SCLC-ED

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

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

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

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

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

11 Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner

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

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

Alle disse kliniske situasjoner krever rask medisinsk behandling og det vil ikke alltid være mulig å stille en sikker diagnose før behandlingsstart [352].

Intervensjoner i ulike øyeblikkelig hjelp situasjoner forutsetter følgende overveielser:

Ved kjent lungekreftdiagnose fra tidligere
Dersom residiv/progresjon skjer mindre enn 6 måneder etter tidligere behandling av lungekreft, vil man kunne basere alle behandlingen 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.

11.1 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 [353].

11.1.1 **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 miose, 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.

11.1.2 **Diagnostikk**

Det er viktig med rask klinisk undersøkelse og uredning med rgt toraks og CT toraks. Hvis mulig bør histologi/cytologi sikres (bronkoskopi, lymfeknutebiopsi eller lignende) før behandling start.

11.1.3 **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 anbefales med høydose dexamethason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (Medrol 16 mg x 4).

Ved bekreftet eller mistenkt SCLC gis primær kjemoterapi dersom pasienten er kjemonaiv. Ved kjent eksisterende SCLC, ukjent histologi eller bekreftet NSCLC-histologi skal pasienten tilbys øyeblikkelig hjelp stenting av vena cava og/eller strålebehandling [354]. Stenting gjøres forut for strålebehandling ved betydelig klinikk for å oppnå en raskt forbedret blodsirkulasjon i området, deretter gis det strålebehandling. Ved lite symptomer tross betydelige rgt funn kan strålebehandling gjøres direkte uten forutgående stenting.

Strålefraksjonering ved vena cava superior kompresjon er 3 Gy x 10 eller 2,5 Gy x 15. De to første fraksjonene gis på to påfølgende dager.

Ved avansert sykdom med negative prognostiske faktorer og/eller sykdom utenom torax kan hypofraksjonert behandling 8,5 Gy x 2 velges [204].

ANBEFALING

VENA CAVA SUPERIOR-SYNDROM

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

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

(D).

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

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

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

11.2 Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier

Tumorforandringer i mediastinum kan også komprimere sentrale luftveier (trakea, bronkier). Vel så ofte vil tumorvekst i sentrale luftveiene føre til en okklusjon og dermed plagsomme symptomer for pasienten.

11.2.1 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 forvekslet som en forverring av obstruktiv lungesykdom.

11.2.2 Diagnostikk

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

11.2.3 Behandling

Det startes med høydose dexamethason (4 mg x 4) eller methylprednisolon (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. Olav 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 [204]. 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 [355].

ANBEFALING

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).

11.3 Truende tverrsnittlesjon

Dette skyldes malign sykdom i virvelkroppa 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. Livet og prognose endres dramatisk [356].

11.3.1 Symptomer

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

11.3.2 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.

11.3.3 Behandling

Det startes med høydose deksametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (Medrol 16 mg x 4) [357]. Henvi som øyeblikkelig hjelp til sykehus med multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) for vurdering av de ulike behandlingalternativ. Dersom steroidbehandling gir bedring av

symptomene (mindre parese), eller hvis pasienten ikke oppfattes som operabel, velges strålebehandling som primærbehandling med oppstart innen 24 t [356, 358]. 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

TRUENDE TVERRSNITTSLESJON

Deksametason (4 mg x 4) eller metylprednisolon (2 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).

11.4 Hyperkalsemi

Hyperkalsemi opptrer hos 1,5 % av alle pasienter med maligne sykdommer, også uten åpenbare skjelettmetastaser (paraneoplasi). Tilstanden er vanskelig å diagnostisere idet den kan arte seg som generell sykdomsprogresjon. Ubehandlet kan hyperkalsemi være livstruende.

11.4.1 Kliniske symptomer

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

11.4.2 Diagnostikk

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

11.4.3 Differensialdiagnose

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

11.4.4 **Behandling**

Rehydrering med 2000 ml NaCl/24t. Etter rehydrering administreres et av bisfosfonatene zoledronsyre (Zometa®) 4 mg, eventuelt pamidronat (Aredia®) 90 mg. Biokjemisk respons sees etter 2-4 dager, med laveste verdi 7-10 dager etter bisfosfanat behandling. 90 % av de som behandles blir normokalsemiske, og effekten opprettholdes i opp til 3 uker. Ved manglende respons kan en ny dose bifosfanat gis etter 7-10 dager etter forrige dose [359].

ANBEFALING

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)

11.5 Tromboembolisk sykdom hos kreftpasienter

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, istedenfor de vanlige 6 måneder. Se f.eks.

<http://www.update.com/contents/treatment-of-venous-thromboembolism-in-patients-with-malignancy> [360].

12 Støttebehandling

Støttebehandling er behandling som ikke er rettet direkte mot selve kreftsvulsten(e). Begrepet støttebehandling (engelsk "supportive, palliative and hospice care") er vidt og omfatter blant annet palliativ omsorg, ernæring, fysisk aktivitet, smertelindring, røykeslutt, lungerehabilitering, psykososial og eksistensiell støtte samt terminal pleie [361]. Støttebehandling er aktuelt både ved kurativt og palliativt rettet kirurgisk- og onkologisk terapi.

12.1 Vaksinerings

Pasienter med lungekreft bør anbefales årlig influensavaksine, også under pågående kjemo- eller immunterapi. En lite svensk studie som inkluderte 26 individer viste at pasienter som ble behandlet med immunterapi hadde god effekt av influensavaksine, men at det syntes å forekomme noe mer immunrelaterte bivirkninger enn forvaktet [362]. Større studier er nødvendige før man evt kan fraråde influensavaksinering hos pasienter på immunterapi.

Pneumokokkvaksine (23-valent, polysakkarid-basert) bør tilbys ved diagnose eller senere, og kan vurderes repetert hvert 2. år (www.fhi.no). Levende vaksiner bør unngås under pågående kjemo- eller immunterapi pga risiko for vaksine-indusert infeksjon [363].

12.2 Ernæring

Anoreksi og kakeksi er vanlig ved lungekreft. Begge tilstandene er negative prognostiske faktorer både ved kirurgi og kjemoterapi. Studier på dette feltet er små og inkonsistente. Men det foreligger noe kunnskap som tilsier at ernæringsintervensjon kan ha en positiv effekt på vekt, muskelmasse og livskvalitet [364]. Det anbefales tidlig kartlegging av ernæringsstatus med tilførsel av nødvendige næringsstoffer og at dette gjentas utover i forløpet [365].

12.3 Fysisk aktivitet

I en norsk studie ble det funnet at fysisk trening etter kirurgisk behandling av lungekreft førte til bedre kondisjon, muskelmasse og livskvalitet [366]. For pasienter med avansert lungekreft er det også funnet bedring av livskvalitet og at fysisk aktivitet er assosiert med bedre prognose. Denne effekten ser ut til å være størst ved tidlig igangsetting. Studier på dette feltet er få, små og med kort oppfølgingstid [364, 365].

12.4 Røykeslutt

I en rapport fra Surgeon General i 2014 slås det fast at fortsatt røyking etter diagnosetidspunkt reduserer behandlingseffekten og gir mer bivirkninger av både cytostatika og strålebehandling. Fortsatt røyking fører også til dårligere prognose og større risiko for tilbakefall ved alle behandlingsmodaliteter. Det anbefales derfor å oppmuntre til røykeslutt hos alle pasienter med nyoppdaget lungekreft [367] (A).

12.5 Palliativ omsorg

Palliativ omsorg fokuserer på lindring av fysiske og psykiske symptomer hos pasienten samt å gi støtte til familie og omsorgspersoner. Tidlig oppstart (fra dag 1) av god palliativ behandling parallelt med tumorrettet behandling, kan øke både overlevelse og livskvalitet ved lungekreft. Dette ble vist i en egen studie i 2010 [368]. Livskvaliteten er vist å være generelt lavere hos pasienter med lungekreft enn ved annen kreft [369]. En fersk oversiktsartikkel understreker betydningen av et palliative team i kreftomsorgen [370].

12.6 Smertelindring

Smerte er det vanligste symptomet ved lungekreft. Årsaken er multifaktoriell og behandlingen deretter. Høyt stråledose som gir god smertelindring.

12.7 Seneffekter

Dette defineres som helseproblemer som starter under eller etter kreftbehandling som varer mer enn et år etter at behandlingen sluttet. Kunnskapen på dette feltet er mangelfull men med flere langtids overlevende ved lungekreft er det økende fokus på disse pasientene. Det er opprettet en Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter etter kreftbehandling ved Oslo universitetssykehus (www.oslo-universitetssykehus.no)

13 Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet neuroendokrint karsinom)

Under neuroendokrine lungesvulster hører de lavgradig maligne typiske karsinoidene (TC), de intermedieært maligne atypiske karsinoidene (AC), og de høygradig maligne storcellede neuroendokrine tumorene (LCNEC) samt småcellet lungekreft (SCLC). De har til felles evnen til å syntetisere neuropeptider og tilstedeværelsen av neuroendokrine korn ved elektronmikroskopi av cellene. De skiller seg fra hverandre klinisk, epidemiologisk, og ved sine molekylære og histomorfologiske karakteristika. Karsinoidene har sannsynligvis annen opprinnelse enn de høygradige variantene [371].

Karsinoidene som gruppe utgjør ca 2 % av alle lungekreft, og typiske karsinoider er 8-10 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 egne kapitler i handlingsprogrammet (9 Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - *begynnelsen*, side 134 og 10 Palliativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - *utbredt sykdom* side 142).

Det ble nylig publisert europeiske retningslinjer for håndtering av pulmonale karsinoider, som et ekspert konsensusdokument. Disse retningslinjene oppfattes i hovedsak å ha evidensgrad D [372]. Dette gjenspeiler at det er svært få gode studier som demonstrerer overbevisende behandlingseffekt hos denne pasientgruppen.

13.1 Patologi

Neuroendokrine svulster er definert som epiteliale neoplasmer med neuroendokrin morfologi [77]

13.2 Neuroendokrine lungesvulster (WHO 2015)

- A. Typisk karsinoid: tumor med karsinoid morfologi og < 2 mitoser pr 2 mm² (10 HPF)*, ikke nekroser. Ki67 ≤5 %.
- B. Atypisk karsinoid: tumor med karsinoid morfologi og med 2 – 10 mitoser pr 2 mm² og/eller områder med nekrose. Ki67 ≤20 %.
- C. Storcellet neuroendokrint karsinom/storcellet neuroendokrint karsinom med blandet morfologi: tumor med neuroendokrin morfologi (organoid nesting, palisadering, rosetter, trabekler). Høy mitosehastighet: >10 pr 2 mm², 70 per 2 mm² i median. Ofte uttalt

nekrose. Ki67 40-80%.

- D. Småcellet karsinom: Små celler med lite cytoplasma, finfordelt kromatin uten tydelige nukleoli. Høy mitotisk aktivitet (>10 pr 2 mm², ofte ≥ 80 pr 2 mm²). Ki67 50-90 %.

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

13.3 Histologisk undersøkelse

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

Histologisk vurdering: Å skille typiske og atypiske karsinomer på små biopsier kan være vanskelig hvis man ikke ser nekroser eller områder med hyppige nekroser [77, 373, 374].

I tillegg skal følgende angis for resektater: tumorsørrelse (dimensjonalt), invasjon i serosa/peritoneum, andre organer eller strukturer, TNM-stadium [77].

Det skal alltid angis proliferasjonsindeks, tradisjonelt brukes mitoseindeks (antall mitoser per 2 mm² (10 high power field (HPF))). Proliferasjonsmarkøren Ki67 bør også angis. Denne markøren kommer trolig til å overta for mitoseindeks som standard mål på proliferasjonsindeks.

Obligatorisk immunhistokjemi: nevroendokrine markører (synaptofysin, kromogranin A, TTF-1, evt. peptidhormon og CD56), samt Ki67. Det synes ikke å være grunnlag for å sjekke EGFR, ALK eller PD-L1 på nevroendokrine svulster (se 6.2.2 Storcellet nevroendokrint karsinom (LCNEC) 73).

Det ses flere former for kombinerte storcellede nevroendokrine karsinomer. Undergruppene bør da nevnes og det bør konkluderes med at det dreier seg om en storcellet nevroendokrin tumor.

13.4 Typiske og atypiske karsinoide svulster

Karsinoide svulster er sjeldne, men forekomsten er økende med ca 1,2 nye tilfeller per 100 000 i Norge [375]. De fleste karsinoide svulster oppstår i GI-traktus mens ca 17 % har opprinnelse i lungene [376]. Lungekarsinoider utgjør ca 2 % av primær lungekreftsykdom [377] og det skilles mellom typiske og atypiske karsinoide svulster. De typiske karsinoide svulstene er høyt differensierte og har vanligvis god prognose. Omtrent 10 % av lungekarsinoidene er atypiske [378], disse har høyere risiko for å utvikle metastaser og for tilbakefall etter kirurgi. Karsinoidene har ingen klar sammenheng med røyking, imidlertid er det sett mulig sammenheng mellom røyking og utvikling av atypiske karsinoider [378].

Vel 30 % av lungekarsinoidene er lokaliserte til trakea og hovedbronkiene,

og i ca 10 % av tilfellene ses metastaser til mediastinale lymfeknuter. Hemoptyse ses hos 10 – 20 % av pasientene. I motsetning til de gastrointestinale karsinoidene, ses typisk karsinoid syndrom med flushing, diare og asthmaliknende symptomer svært sjelden, forekomsten er angitt til 2 % [378]. Lungekarsinoider kan også produsere ACTH og gi Cushings syndrom.

13.4.1 Utredning

I utgangspunktet håndteres karsinoider som ved utredning av lungesvulster generelt, men i det diagnosen karsinoid bekreftes, kan andre undersøkelser være indiserte. Stadieninndelingen 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 stadieninndelingen. Karsinoidene har oftest overekspressjon av somatostatinreseptorer (ca 80% av de typiske og ca 60% av de atypiske), og somatostatinreseptor-bildedagnostikk (oktredoid/tectrotyd-scintigrafi) kan gi tilleggsinformasjon. Andelen av lungekarsinoider med spredning er lav, 2-10 %. Dette gjør at bruk av oktredoid/tectrotydscintigrafi ikke kan anbefales som rutine i utredningen men bør vurderes ved lokalavansert og metastatisk sykdom samt for alle med atypisk lungekarsinoid [379]. PET med FDG tracer har liten sensitivitet for typiske carcinoider, bedre for atypiske, men anbefales ikke som rutineutredning. Ki-67 er nyttig ved valg av type PET-tracer. Typiske karsinoider kan med fordel undersøkes med Dota-peptid PET. Atypiske karsinoider kan undersøkes med Dota-peptid PET og i tillegg FDG-PET, da de med høy Ki-67-indeks ofte også er FDG-avide. Ved tvil om typisk eller atypisk carcinoid kan Ki-67 være veiledende for valg av type PET-tracer. Nye ⁶⁸Gallium- og ⁶⁴Kobber-baserte PET-tracere har meget høy sensitivitet og spesifisitet for nevroendokrine svulster. Ved Haukeland universitetssjukehus er ⁶⁸Gallium-DOTA-TOC-PET nå tilgjengelig og kan være aktuell undersøkelse ved uklarhet rundt operabilitet ved karsinoider.

Tumor markøren chromogranin A kan være forhøyet i blod hos noen pasienter med karsinoider, men nivåene overlapper med den friske befolkning og kan være forhøyet ved en rekke medisinske tilstander [380]. ProGRP er beskrevet å ha en viss prognostisk verdi men er ikke i rutinebruk [380]. Ved mistanke om det karsinoide syndrom bør urin-5HIAA måles i morgenurin.

13.4.2 Kirurgi

Primærbehandling for lungekarsinoider er kirurgi. Som hovedregel skal karsinoide svulster opereres etter samme prinsipp som annen primær lungekreft. Preoperativt har en som regel ikke nok vev til å skille mellom typisk og atypisk karsinoid. Sublobar reseksjon med inntil 5 mm margin kan være akseptabelt ved typiske karsinoider pga liten tendens til submukosal

spredning [381]. Ved sublobær reseksjon av svulst som viser seg å være typisk karsinoid kan en avstå fra restlobektomi, men dette bør gjøres ved atypisk karsinoid. Overlevelsen etter 5- og 10 år for opererte pasienter med typiske karsinoider er mer enn 90 %, mens den for de atypiske er hhv 70 % og 50-60 % [376, 382, 383]. 5-20% av typiske, og 30-70% av atypiske karsinoider har spredning til lymfeknuter, og lymfeknutedisseksjon må derfor gjøres. For atypiske karsinoider er lymfeknutestatus, reseksjonsgrad og residiv faktorer forbundet med dårligere prognose [384]. Det er ikke holdepunkter for at adjuvant medikamentell behandling har effekt, og dette anbefales ikke.

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

Laserbehandling er også beskrevet som en behandlingstilgang med kurativt potensiale [385].

13.4.3 Medikamentell behandling

Både typiske og atypiske karsinoider er mindre kjemofølsomme enn SCLC. I motsetning til gastrointestinale karsinoider, er det sparsomme data vedrørende effekt av medikamentell behandling på karsinoider med utgangspunkt i lungene.

Basert på en rekke små studier, hver med 1-5 pasienter synes somatostatinanaloger å ha en veksthemmende effekt hos 30-70% av de behandlede. Somatostatinanaloger har også en meget god effekt på hormoninduserte symptomer som diaré og flushing. Interferon-alfa kan stoppe vekst [386], men disse preparatene tolereres ofte svært dårlig. mTOR hemmeren everolimus har også vist veksthemmende effekt på lungecarcinoider med en median progresjonsfri overlevelse på 11 mnd [387]. (ref 1) Disse biologiske behandlingene er per i dag mest aktuelle for pasienter med lungecarcinoider med lav proliferasjon, Ki 67 <10 / mitoseindeks < 20.

For mer hurtig voksende karsinoider har kjemoterapi med kombinasjonen temozolomid monoterapi, eller i kombinasjon med kapecitabin, erfaring med viss effekt på en del pasienter [388]. Også sunitinib er beskrevet med effekt ved lungecarcinoider [389]. Alternativt kan cisplatin / etoposid prøves [390]. Grunnet betydelige bivirkninger anbefales dette først etter svikt på andre behandlinger eller ved svært rask veksthastighet, gjerne confirmert ved en ny vevsprøve med proliferasjonsindeks estimering da særlig atypiske karsinoider kan endre aggressivitetsgrad. Etablert behandling for gastrointestinale karsinoider med streptozotocin og syklofosamid eller 5FU har tvilsom effekt ved karsinoider i luftveiene [391].

13.4.4 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 [392].

13.4.5 Kontroller

Det finnes ingen studier som kan brukes til å skissere et evidensbasert oppfølgingsopplegg. Det er ikke uvanlig at pasienter med antatt kurativt behandlede lungekarsinoider kan få påvist residiv etter 5-15 år. Således vil et pragmatisk oppfølgingsopplegg kunne være: 6 mnd., 1 år, 2 år, 3 år, 4 år, 5 år, 7 år, 9 år, 12, år og 15 år etter kirurgi for et typisk karsinoid og 6 mnd. 1 år, 1.5 år 2. år, 2.5 år, 3 år, 4 år, 5 år, 7 år, og 10 år etter kirurgi for et atypisk karsinoid. Det anbefales da CT toraks/abdomen med arteriell og portovenøs fase, evt. MR-abdomen hos pasienter under 50 år for å redusere strålebelastningen [372].

Somatostatinreseptor bildediagnostikk anbefales ikke for rutinekontroller. Samtidig kromogranin A analyse gir erfaringsmessig liten/ingen tilleggsgevinst utover bildediagnostikk. Kontrollfrekvens justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose og behandlingsalternativer ved evt. progresjon.

For pasienter som ikke er radikalt operert vil det avhenge av behandlingsmodalitet som velges ved behov for kontroller med 3-6 mnd. intervaller

13.4.6 Behandlingsansvar

Behandlingen av pasienter med utbredt sykdom som ikke kan kureres ved kirurgi er i prinsippet som for neuroendokrine svulster utgått fra GI-traktus. Det anbefales derfor kontakt med avdelinger som behandler disse for råd og eventuelt overføring av videre behandling.

ANBEFALING

KARSINOIDER

Karsinoider utredes og stadiesettes som lungesvulster for øvrig.

Ved typiske karsinoider stadium I og II og atypiske karsinoider anbefales somatostatinreseptor bildediagnostikk

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

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

kirurgi (B)

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 inoperabel karsinoid skal medikamentell behandling vurderes (D).

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

13.5 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC)

LCNEC utgjør rundt 3 % av de opererte lungekræfttilfellene og er forbundet med røyking [393]. Diagnostikken kan være vanskelig, og sykdommen er trolig underdiagnostisert. 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 karsinom. Kjemoterapiens respons på både kjemoterapi og strålebehandling er betydelig dårligere. Paraneoplastiske syndromer er ikke beskrevet og hjernemetastaser oppkommer angivelig sjeldent [394]. Overlevelsen er lavere enn for NSCLC, det er angitt at den for opererte pasienter i tidlig stadium er 15 – 57 % etter 5 år [393].

Det er ikke publisert prospektive randomiserte studier som definerer optimal behandling av denne pasientgruppen. Studiene som foreligger er ofte retrospektive, har få pasienter og omhandler i stor grad opererte pasienter.

13.5.1 Utredning

Stadiumdeling og utredning før behandling er som ved NSCLC.

13.5.2 Kirurgi

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

13.5.3 Kjemoterapi

LCNEC er aggressive på linje med SCLC og har samme neuroendokrine differensiering. Kjemoterapi som ved SCLC er best dokumentert [395-397].

Det er publisert studier som støtter adjuvant kjemoterapi til pasienter med LCNEC, også ved sykdom i stadium I [398, 399]. Fire kurer cisplatin/etoposid vil være aktuell behandling.

Ved inoperabel sykdom foreligger det lite litteratur å støtte seg til. Et vanlig behandlingsvalg er platinumbasert kjemoterapi og det er beskrevet responsrater og effekt på linje med utbredt SCLC [400, 401]. Pemetreksed har trolig ingen plass ved LCNEC [402].

13.5.4 Strålebehandling

Effekt av strålebehandling ved lokalavansert sykdom er ikke avklart [77, 403].

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 [404].

13.5.5 Kontroller

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

ANBEFALING

STORCELLET NEVROENDOKRIN KARSINOM

Operable pasienter bør tilbys kirurgi (C)

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

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

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

14 Malignt pleuralt mesoteliom (C45)

14.1 Årsak og insidens

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

Sammenhengen mellom mesoteliom og asbest ble første gang påvist på 60-tallet. Importen av asbest til Norge skjød fart etter 2. verdenskrig. I 1977 ble import av asbest regulert, og i 1982 forbudt.

Fra eksponering til klinisk sykdom er latenstiden 30-50 år [405, 406]. Tradisjonelt har arbeidere i industri der asbest har vært brukt litt oftest og hardest rammet. Høy forekomst er observert hos arbeidere i bygningsindustrien (eternittplater), i smelteverkindustrien (isolasjon), sjøfolk og fiskere (maskinrom), og i bilverksteder (remsebånd).

De siste årene har insidensen vært ca 60-80 tilfeller per menn, og ca 15 tilfeller blant kvinner. Det ser ut til at insidensen nå har kulminert [407]. Kjønnforskjellen forklares med ulik yrkeseksponering.

14.2 Sykdomsutvikling

Typisk presentasjon er langsomt økende brystmerter og/eller dyspné. I tidlige stadier er dyspné oftest forårsaket av pleuravæske. Mistanken styrkes ved radiologisk pleural fortykkelse/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% [407]. Pasienter med epiteloïd histologi (utgjør 70 % av MPM) har bedre prognose enn de med blandet (bifasisk) eller sarkomatoid histologi [408]. De få som lever >3 år har som regel mesoteliom av epiteloïd type [409]. 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.

14.3 Arbeidsmedisinsk vurdering

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

og Lov om yrkesskadeborsikring. NAV behandler vanligvis saker om mesoteliom meget raskt når pasienten har rettet krav om yrkesskadeerstatning og avgitt opplysninger om asbestbruk i arbeidslivet, og diagnosen er bekreftet ved epikrise eller liknende. Noen særskilt vurdering i form av spesialisterklæring fra yrkesmedisiner er normalt ikke nødvendig. Det er viktig å informere at pasienten selv må sette i gang prosessen med å kreve yrkesskadeytelser fra trygd og arbeidsgivers forsikring. Dersom dette gjøres først etter pasientens død bortfaller vanligvis retten til erstatning.

14.4 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 [410-413]

- 1) CT toraks og abdomen med kontrast er best for utredningen. Angir lokal utbredning av primærtumor, og eventuelle nærværelse av patologiske lymfeknuter og/eller fjernmetastaser
- 2) Cytologi fra pleuraeffusjon. NB! Kan være negativ tross MPM-årsak. NB! Diagnosen kan ikke baseres på cytologi alene.
- 3) Pleural biopsiering. Anbefales torakoskopisk siden metoden tillater undersøkelse av pleura og tumoreksponisjon med multiple dype og store biopsier. Gir best diagnostisk presisjon.

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

Løselig mesoteliom-relatert perleprotein serum (SMRP) kan evt. undersøkes; nivåene kan korrelere med sykdomsstatus [414].

Det kan være vanskelig å skille MPM fra både benign pleural sykdom og annen malignitet som metastatisk adenocarcinom, sarkom eller andre metastaser til pleura [415, 416]. Cytologiske prøver fra pleuravæske kan ofte være falsk negative [410]. For histopatologiske vurderinger henvises til kapittel 9.3.10.

14.5 TNM-8 klassifisering for malignt mesoteliom

T1	Tumor limited to the ipsilateral parietal ± visceral ± mediastinal ± diaphragmatic pleura
T2	Tumor involving each of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> •involvement of diaphragmatic muscle

	<ul style="list-style-type: none"> •extension of tumor from visceral pleura into the underlying pulmonary parenchyma
T3	<p>Describes locally advanced but potentially resectable tumor. Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features:</p> <ul style="list-style-type: none"> •involvement of the endothoracic fascia •extension into the mediastinal fat •solitary, completely resectable focus of tumor extending into the soft tissues of the chest wall •nontransmural involvement of the pericardium
T4	<p>Describes locally advanced technically unresectable tumor. Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features:</p> <ul style="list-style-type: none"> •diffuse extension or multifocal masses of tumor in the chest wall, with or without associated rib destruction •direct transdiaphragmatic extension of tumor to the peritoneum •direct extension of tumor to the contralateral pleura •direct extension of tumor to mediastinal organs •direct extension of tumor into the spine •tumor extending through to the internal surface of the pericardium with or without a pericardial effusion, or tumor involving the myocardium
N1	Metastases in the ipsilateral bronchopulmonary, hilar, or mediastinal (including the internal mammary, peridiaphragmatic, pericardial fat pad, or intercostal lymph nodes) lymph nodes
N2	Metastases in the contralateral mediastinal, ipsilateral, or contralateral supraclavicular lymph nodes
M1	Distant metastasis present

Stadium	N0	N1	N2
T1	IA	II	IIIB
T2	IB	II	IIIB
T3	IB	IIIA	IIIB

T4	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV

IASLC/UICC Mesothelioma Staging Manual, 8th edition, 2016 [417]

ANBEFALING

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 til et 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 etterstrebese. Siden negativ cytologi/pleural biopsi ikke utelukker mesoteliom bør videre utredning gjøres (D).

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

14.6 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 [413], men kan også være nyttig for å skille malignt mesoteliom fra godartede

tilstander [418]. Sørensen og medarbeidere [419] 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 [413].

- 3) Om kirurgi fortsatt vurderes bør det gjøres mediastinoskopi med biopsing eller endoskopisk UL-veiledet FNA av mediastinale lymfeknuter [420].
- 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 understager MPM.

14.7 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 adekvate kompetent tverrfaglige team.

Kjemoterapi nyttes neoadjuvant i henhold til å nedstages tumor før kirurgi. Postoperativ stråleterapi er kun anbefalt der et er sikker, gjenværende tumorvev (forutsatt at lite lungevolum må stråles). Kirurgien skal gjøres på grundig selekterte pasienter av erfarne torakskirurger (del av multidisiplinære team) som del i en klinisk studie (A) [421].

14.7.1 Kirurgi

Sugerbaker et al publiserte i 1999 resultater fra 176 pasienter operert med ekstrapleural pneumonektomi (EPP) en-bloc reseksjon av involvert pleura, lunge, ipsilateral diafragma, og ofte perikard) for MPM [422]. 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 fri reseksjonsrevider 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 [423]. Nesten alle 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 i tvil pga lav gjennomførbarhet samt høy morbiditet og mortalitet blant EPP-opererte pasienter i den britiske studien. Valg av kirurgi for MPM er kontroversielt, spesielt siden data fra adekvate randomiserte studier ikke finnes.

Nytten av radikal kirurgisk behandling av malignt pleuralt mesoteliom har

ikke vært dokumentert i randomiserte studier. I Skandinavia gjøres nå kun mindre omfattende inngrep; partiell pleurektomi og dekortikering (PD), som må oppfattes å være tumorreduserende, ikke-kurative inngrep, på selekterte pasienter.

14.7.1.1 Mesoteliomkirurgi sentralisert til Rigshospitalet, København

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

14.7.1.2 Seleksjon for henvisning til Rigshospitalet, København

Neoadjuvant kjemoterapi gis med inntil 6, men helst kun 4 kurer platinum-/pemetreksed-kombinasjon. PET-CT bør være gjort både ved behandlingsstart og etter 3 kurer. For mange kurer øker risiko for fibrosering som gjør pasienten teknisk inoperabel. Følgende kriterier må være oppfylt før operasjon ansees aktuelt:

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

14.7.1.3 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

14.7.1.4 Operativt inngrep

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

Partiell pleurektomi og dekortikering er teknisk og anesiologisk vanskelig og tar 4- 5 timer. Gjennomsnittlig postoperativ liggetid er 12 dager (luftlekkasje er vanlig problem), og ca 3% må reopereres pga diafragmaruptur eller blødning.

14.7.1.5 Postoperativt opplegg

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

14.7.2 Postoperativ strålebehandling

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

14.7.3 Adjuvant kjemoterapi

Ingen randomiserte studier har undersøkt effekten av neoadjuvant versus adjuvant kjemoterapi. I tre fase 2 studier (n=60-77) av trimodal behandling av MPM fant en at gjennomførbarene av neoadjuvant cisplatinbasert kombinasjonskjemoterapi var god nok for stor andel av pasientene [424-426]. I en systematisk oversikt over 3 av 5 relevante studier, fant en at pasienter med MPM profiterte på radikal kirurgi, spesielt i kombinasjon med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi og adjuvant stråleterapi [427].

Det anbefales at pasienter som vurderes for kirurgi behandles med 3-6 kurer platinum-pemetreksed kjemoterapi, og ved god toleranse og effekt kan også to adjuvante kurer vurderes.

ANBEFALING

KIRURGI AV MESOTELIOM

Neoadjuvant og/evt adjuvant platinum/pemetreksed-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).

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

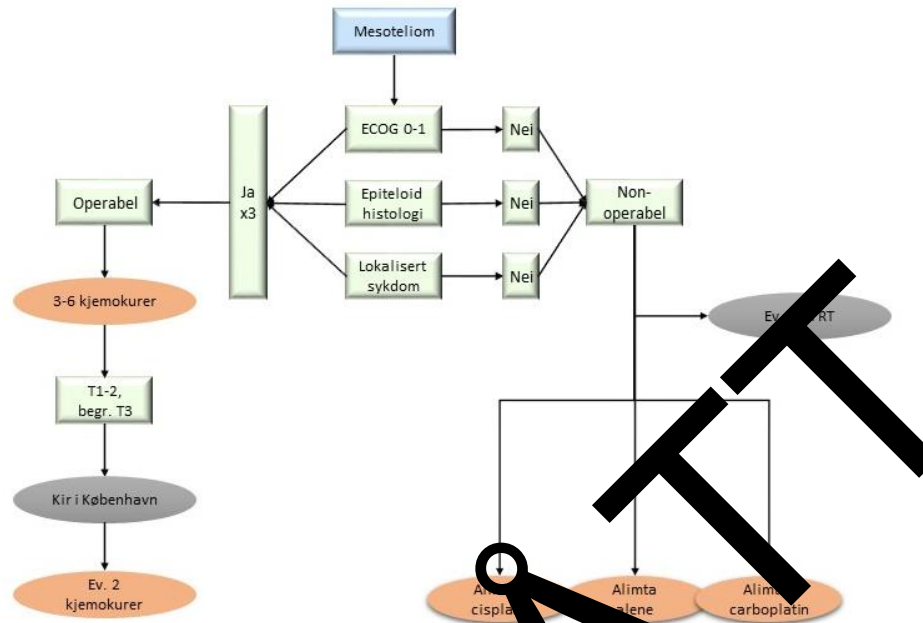


Figure 23 Algoritme for behandling av mesoteliom

14.8 Aktuell behandling med direkte palliativt mål

De aller fleste mesoteliom pasienter er kandidater for palliativ tumorrettet terapi eller rent lindrende behandling (A). Således vil strålebehandling i palliativ hensikt ofte kunne avvikle plagsomme symptomer med lindring hos 50-70 % (C) [424, 428]. Kjemoterapi kan også ha en god palliativ effekt i tillegg til livsforlengelse.

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

14.9 Strålebehandling

14.9.1 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 [429]. 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 [430].

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) [431], men optimal stråledose er uavnkart [432, 433]. Til pasienter i rimelig god allmenntilstand anbefales generelt fraksjonering 20 Gy/5 fraksjoner eller 30 Gy/10 fraksjoner. Ved svekket allmenntilstand og kort forventet levetid vil man tilby en engangsfraksjon på 8 Gy.

ANBEFALING

PALLIATIV BEHANDLING MESOTELIOM

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

14.9.2 Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler

Implantasjonsmetastaser etter torakale prosedyrer som biopsi og pleuratapping er et hyppig problem (20-40 %) ved MPM. Randomiserte studier har ikke påvist redusert frekvens av implantasjonsmetastaser mellom pasienter som fikk strålebehandling (10 Gy x 1 eller 7 Gy x3) mot innstikkstedet versus ubehandlede pasienter [434, 435].

ANBEFALING

PROFYLAKTISK STRÅLEBEHANDLING MOT STIKKANALER

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

14.10 Medikamentell behandling

14.10.1 Kjemoterapi

Kjemoterapi alene er anbefalt: a) pasienter med inoperabel MPM, b) medisinsk inoperable stadium I-IV MPM, og c) pasienter med sarkomatoid

histologi [436, 437]. 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 [438] og van Meerbeek et al [439] viste at cisplatin kombinert med et antifolat (pemetreksed eller raltitreksed) 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 [440].

Cisplatin kan i palliativ tumorrettet sammenheng erstattes med karboplatin. Behandling i store pasientserier har vist at karboplatin-pemetreksed gir tilsvarende effekt som cisplatin-pemetreksed [441, 442].

En randomisert fase III-studie sammenlignet standardkombinasjonen cisplatin og pemetreksed med cisplatin og pemetreksed pluss bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke i inntil seks sykler [443]. Totaloverlevelse var signifikant bedre i bevacizumab-armen (18,8 vs 16,1 mndr), men denne behandlingen medførte noe mer grad 3-4 bivirkninger (71 % vs 62 %). Spesielt for pasienter i god allmenntilstand kan kombinasjonen cisplatin/pemetreksed/bevacizumab være et godt alternativ.

Når bør kjemoterapi starte? En randomisert studie på umiddelbar versus forsinket kjemoterapi ved symptomdebut fra mesoteliom viste en signifikant lengre overlevelse ved raskt oppstart av behandling (A) [442].

I en randomisert fase-II studie med cisplatin/pemetreksed med eller uten nintedanib vedlikeholdsbehandling var totaloverlevelsen hos pasienter med epiteliale svulster 20,6 mndr i gruppen som fikk nintedanib mot 15,2 måneder i placebo-gruppen [444]. En pågående tilsvarende fase III-studie inkluderer kun epitelial type, og resultatene herfra vil bidra til vurderingen av hvorvidt dette er et tillegg til dagens standard behandling.

Det foreligger så langt ingen klare anbefaling om andre linjes behandling ved mesoteliom, og dersom det er tilgjengelige studier bør pasientene vurderes henvisning for dette. Immunterapi gitt som monoterapi ved mesoteliom etter første-linjes behandling har så langt hatt varierende resultater [445], men dette ble på ESMO 2017 presentert lovende resultater i fra en studie som randomiserte mellom nivolumab som monoterapi og nivolumab kombinert med ipilimumab. Ikke uventet var toksisiteten bedre for monoterapiarmen, og det var 5% fatale toksisiteter i kombinasjonsarmen. Median progresjonsfri overlevelse var 4,0 mnd for nivolumab og 5,6 mnd for kombinasjonsbehandling. Median OS for nivolumab 13,6 mnd, og ennå ikke nådd for kombinasjonsbehandling.

En nordisk fase-II studie som benyttet en trippelkombinasjon av liposomalt doksorubicin (Caelyx®), karboplatin og gemcitabin (CCG-studien), viste en responsrate på ca 32 % og median overlevelse 17 måneder [446].

ANBEFALING

MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV MESOTELIOM

Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG ≤ 2) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi (cisplatin/karboplatin og pemetreksed evt med tillegg av bevacizumab) inntil progresjon eller uønsket toksistet (B).

Monoterapi med pemetreksed kan også velges om det oppstår behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av cisplatin/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 kan inklusjon i kliniske studier være aktuelt.

14.11 Pleurodese

Mange pasienter med MPM opplever symptomgivende pleuraeffusjon med betydelige dyspnøproblemer. Pleurodese har derfor lenge vært anbefalt som en prosedyre som gjøres tidlig i pasientforløpet for å oppnå best mulig lindring, og samtidig færrest mulig stikkkanal 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 Steptalkum (A [411]). Drenet stenges av i 60 minutter og seponeres etter 24-48 timer når væskeproduksjonen er under 250ml/døgn [447].

ANBEFALING

PLEURODESE VED MESOTELIOM

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

Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes (A).

14.12 Kirurgi

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

UTGÅTT

15 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 [448]. 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-benevnelsen benyttes vanligvis for de mindre aggressive svulstene, mens de mer aggressive kalles thymus-karsinomer – men i henhold til formell klassifikasjon brukes betegnelsen thymom type C [449]. 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 70%, mens den er i størrelsesorden 40% for thymus-karsinomer [450]. En tredel av thymussvulst-pasientene har metastaser [451].

15.1 Stadielinndeling

Masaokas (også kalt Masaoka-Koga) stadielinndeling av thymomer er den mest brukte [452].

Stadium	Beskrivelse
<i>Stadium I</i>	Makroskopisk og mikroskopisk komplett innkapslet
<i>Stadium II</i>	A) Mikroskopisk transkapsulær invasjon B) Makroskopisk invasjon til omgivende 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
	A) Pleural eller perikardiell disseminering

15.2 Utredning

Diagnostikk og behandlingsstrategi bør foregå i et tverrfaglig samarbeid mellom kirurg, onkolog, radiolog og patolog [453]. 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, brystsmerter, 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 (henger ned øyelokk). Motsatt finner man hos ca 15 % av myasteni-pasientene en thymus-svulst [451].

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

Radiologisk utredning inkluderer CT med intravenøs kontrast, som er førstevalg ved utredning av oppfyllinger i nivå med thymus. MR toraks og PET-CT kan vurderes for å avklare eventuelle problemsvingler som vurdering av innvekst i naboorganer, eller utredning av mulige fjernmetastaser. MR toraks kan også utføres for å avgjøre om tumor representerer en cyste [454].

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

15.3 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 60 år tyder på tilstedeværelse av thymus-svulst, mens fravær av disse antistoffene nærmest ekskluderer et thymus-neoplasma [455].

Pasienter med thymom-assosiert myastenia gravis blir vanligvis ikke helbredet for sin myasteni selv etter komplett reseksjon av thymomet. Videre synes thymomer som er kombinert med myastenia gravis å være mindre aggressive enn thymomer uten myasteni [456]. Preoperativ plasmaferese eller intravenøs immunoglobulin-behandling kan benyttes for å redusere risikoen for postoperativ myasten krise [451].

15.4 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 [457, 458].

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

Biopsirapporten skal inneholde følgende: diagnose, tumor type og subtype og immunhistokjemiske funn i hht. WHO klassifikasjonene [77, 459], type preparat, tumor lokalisasjon (radiologisk angivelse), tumor største diameter og utbredelse, evt. stadium [450, 452], samt om svulsten er radikalt fjernet med frie reseksjonsreuder (R0) eller med mikroskopisk (R1) eller makroskopisk restsykdom (R2-reseksjon).

Thymussvulster – thymomer og thymuskarsinomer – er organotypiske, epiteliale svulster med opphav i thymusepitel. 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 mengder lymfocytter, og videre er lymfocyttopulasjonene ulike slik at de speiler differensieringen av thymusepitelet i de ulike svulsttypene. Dette prinsippet har vist seg å korrelere godt med svulstenes biologiske potensiale og med prognosen [459].

15.4.1.1 Klassifikasjon

WHO klassifikasjon deler svulstene inn i følgende kategorier rangert etter stigende malignitetsgrad: A, AB, B1, B2, B3 og thymus-karsinom [77]. Thymus-karsinom er synonymt med thymom type C, men thymus-karsinom er nå anbefalt term.

A: Utgjør 17 %. Medullært differensierte, små ovale eller polformete epitelceller, assosiert med få lymfocytter av 'moden' T- og B-celletepe. Tumor er som regel kapselkledd, men kan ved noen anledninger vokse inn i kapselen. Meget sjeldent vokser tumor inn i lungevev.

- AB: Utgjør 28 – 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 bilde likt vanlig thymuskorteks. Det består av kortikalt differensierte epitelceller assosiert med kortikalt differensierte lymfocytter, dvs. thymocytter (T-lymfoblaste), som er så tallrike at de epiteliale cellene kan være vanskelig å identifisere i vanlig histologisk snitt.

- B2: Utgjør 20 - 36 %. Kortikalt differensierte, mellomstore polygonale epitelceller med mindre tilblending av kortikale lymfocytter, slik at de epiteliale cellene er godt synlige histologisk.
- B3: Utgjør 10 – 14 %. Består av kortikalt differensiert thymusepitel med fåtallige kortikale lymfocytter.
- Thymus-karsinom (thymom type C). 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.

15.4.2 Immunhistokjemi

Thymussvulster uttrykker cytokeratiner, alltid AE1 subtype, oftest subtyper 5/6 og 7, varierende subtyper 14 og 19. Ekspresjonsmønstrene av subtyper korrelerer i noen grad med type thymom. Thymuskarsinomer er ofte positive for CD5 og CD117. Lymfocyttopulasjonen 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 svulsttype. Viktigste differensialdiagnose ved thymom type B1 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 overvåges metastase, først og fremst fra lungekarsinom.

Anbefalte immunhistokjemiske undersøkelser er et panel med pancytokeratin, 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 og andre).

15.5 Kirurgisk behandling

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

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

Den nye TNM-8 klassifikasjonen bidrar til en klarere inndeling av hvilke

thymussvulster som er tilgjengelig for reseksjon [460]. T1–3 ansees resektabelt, mens T4 inkluderer ikke-resektable strukturer. Klassifikasjonen har også en anbefaling om lokoregional lymfadenektomi ved alle typer thymussvulster.

15.5.1 Behandlingsstrategi

Oftest er preoperativ kjemoterapi og postoperativ stråleterapi indisert for thymomer i Masaokas stadium III og IV. I en oversiktsartikkel anbefales følgende behandlingsstrategi [456], 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.
IV	Kirurgi, hvis mulig etter preoperativ kjemoterapi.
IVb	Kjemoterapi.

Dersom det ikke er mulig med radikal reseksjon av et thymom (WHO grad B1 eller høyere), er det rapportert at inkomplett reseksjon (debulking) kan bedre overlevelse [461].

Ved residiv anbefaler Fujii at det skal opereres dersom residivet ser ut til å kunne fjernes kirurgisk [456].

15.6 Onkologisk behandling

For radikalt opererte stadium III-IV kan postoperativ stråleterapi vurderes, men evidensgrunnlaget for dette er tynt [462]. 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 [463]. Thymomer, selv i stadium IV, har ofte et indolent forløp, og 5-års totaloverlevelse er rundt 65% (men kun halvparten av denne mortaliteten kan tilskrives thymomet) [464]. 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 målvolument (CTV), men ikke normalt utseende («elektive») lymfeknuter. Aktuell stråledose er 2 Gy x25, og 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 klart om dette øker overlevelsen [464]. Spesielt aktuelt kan det være ved R2 og thymuskarsinom, og her kan man vurdere konkomitant kjemoradiasjon (2 Gy x30 med cisplatin-holdig kjemoterapi, eventuelt selvsamme PV-regime som benyttes ved stadium III NSCLC). Slivradjuvant behandling bør igangsettes innen 3 måneder etter operasjonen.

Ved store, primært inoperable svulster kan neoadjuvant behandling med kjemoradiasjon vurderes [464]. Det bør da anbefalt cisplatin-holdig kjemoterapi, så PV-kurer kombinert med 2 Gy x25 kan være et alternativ også her [465]. Dersom fortsatt inoperabel etter denne stråledose, kan man vurdere å gå opp til totalt 50-66Gy under forutsetning av tilfredsstillende hjertedose. Debulking kan være et alternativ i selekterte tilfeller av thymom etter kjemoterapi, hvor en for eksempel ønsker å gjøre evt øvrige restlesjoner tilgjengelig for definitiv strålebehandling, men er ikke ansett aktuelt ved thymus-karsinom [465].

ANBEFALING

ADJUVANT BEHANDLING AV THYMOM

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

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

Neoadjuvant kjemoradioterapi kan vurderes ved primært inoperable svulster

15.6.1 Palliativ behandling

Ved avansert sykdom eller metastaser kan cisplatin-holdig kjemoterapi forsøkes, og de fleste vil også inkludere et antracyklin [467]. En rekke regimer er forsøkt, men siden det ikke foreligger randomiserte studier kan man ikke anbefale ett regime over et annet. I Norge har man bl.a. benyttet EDP-kurer (etoposid, doksorubicin og cisplatin), men det såkalte ADOC-regimet (doksorubicin, cisplatin, vinkristin og syklofosfamid) er også en kombinasjon som er brukt internasjonalt, alternativt uten vinkristin. Siden antracykliner er hjertetoksisk, bør man vurdere å utelate dette om strålebehandling som involverer hjertet er gitt. Standard PV-kurer kan da være et alternativ. CT-basert evaluering bør gjøres etter 3 kurer, og antall kurer bestemmes av respons, toksistet, og evt. kumulativ cardiotoxisk dose for antracykliner.

15.6.1.1 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		

15.6.1.1 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	Syklofosfamid	700 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 29		

Ved residiv kan monoterapi med pemetreksed (500 mg/kvm hver 3. uke) eller paklitaxel (175 mg/kvm hver 3. uke) forsøkes [468]. 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%) [469]. Det er også lovende studier med antistoff-basert terapi, blant annet mot insulin-lignende vekstfaktor [470].

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 [468].

15.7 Oppfølging

Etter radikaloperasjon med frie reseksjonsrekanter (R0) av stadium I/II-svulster er prognosen svært god, med 10-års overlevelse fra 70-90% for thymomer, lavere for thymuskarsinomer [450]. 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 er det trolig være fornuftig med en viss sentralisering også av kontrollvirksomheten.

ANBEFALING

OPPFØLGNING ETTER BEHANDLING FOR THYOMOM

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

16 Proses og metode for utarbeiding av retningslinjene

16.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007-2010) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenestene.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har ønsket varierende tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av

virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

16.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

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.

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

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

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 faggruppen, ved søk på følgende nettsteder:

Søk etter retningslinjer:

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

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

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

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

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

Søk etter systematiske oversikter:

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

Cochrane Library:

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

Clinical evidence:

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

Det er også gjort litteratursøk etter primærstudier i PubMed og Medline.

16.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

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

I dette handlingsprogrammet er det anvendt gradering av evidensnivå (A–D) for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst et godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke-eksperimentelle beskrivende studier, 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

Kunnskapsgrunnlaget i disse retningslinjene er gradert i henhold til tabellen over. I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes, (for

eksempel ved bruk av GRADE-systemet¹, 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.

For å indikere kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene, er det brukt gradering A–D. En anbefaling som er anført med D behøver derfor ikke å være en svakere anbefaling enn en som er anført A, B eller C. Det henspiller kun til kunnskapsgrunnlaget anbefalingen er basert på. I enkelte sammenhenger vil klinisk erfaring og gjeldende praksis være et godt grunnlag for anbefalingen. I andre sammenhenger er det uttrykk for at det ikke finnes tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for anbefalingen, selv om det hadde vært ønskelig.

16.4 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (03/2011)

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftbehandling 2006–2009 (forlenget til 2011)*. Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft- Nasjonal Kreftstrategi 2013-2017*. Nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilknyttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med – og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet har hatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet i juni 2009 i en henvendelse til Norsk Lunge Cancer Gruppe og fikk inn forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av ledespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppenes sammensetning. RHF-ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningsgjøringsarbeidet, i henhold til tidligere Oppdragsdokument fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Kunnskapssenteret har bistått gruppen med metodestøtte, søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

Norsk Lunge Cancer Grupperuppe har hatt handlingsprogrammet til vurdering og gitt innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til

¹ (www.gradeworkinggroup.org) - The Grading of Recommendations assessment,

Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet og Kunnskapscenteret ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen i 2013 et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeförening og Kreftforeningen og Norsk Lunge Cancer Gruppe primo 2013 Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helsedirektoratet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet i mars 2013.

1.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St Olavs Hospital
Bach-Gansmo, Tore, Haukeland Universitetssykehus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringvike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål
Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital
Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Richardsen, Finn, Universitetssykehuset Nord-Norge
Rostad, Hans, Kreftregisteret
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital
Sörenson, Sverre, Linköping Universitetssjukhus, Sverige
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

Redaksjonskomite:

Frem til 31.12.11:

Christian von Plessen (leder)

Kjersti Hornslie

Stein Sundstrøm

Anne Naalsund

Ulf Aasebø

Roy Bremnes

Paal Brunsvig

Nina Helbekkmo

01.01.12-30.06.17:

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

Fra 01.07.17:

Odd Terje Brustugun (leder)
Sveinung Sørhaug
Terje Tollåli
Nina Helbekkmo
Mette Sprauten
Sverre Fluge
Sissel Wahl
Per Magnus Haram
Haseem Ashraf
Mohammad Moda Saad Al-Zubaydi
Anne Kari Knudsen
Ellen Anita Fagerberg
Line Cecilie Christiansen

Lene Juvet fra daværende Nasjonale kunnskapssenteret for helsetjenesten bistod gruppen med metodestøtte, literatursøk og gradering av kunnskapsgrunnlaget ved den første utgivelsen av handlingsprogrammet. Espen Thiis-Evensen ga verdifulle bidrag til kapitlet om karsinoider.

16.5 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (01/2014)

16.5.1 Arbeidsgruppen ved andre utgave av handlingsprogrammet

Arundsen, Tor, St Olavs Hospital
Bach-Gansmo, Rune, Haukeland Universitetssykehus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål
Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus

Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital
Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset Nord-Norge
Rostad, Hans, Kreftregisteret
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital
Sörenson, Sverre, Linkjøping Universitetsjukehus, Sverige
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

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

16.6 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (09/2014)

16.6.1 Arbeidsgruppe tredje utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St Olavs Hospital
Bach-Gansmo, Tor, Haukeland Universitetssykehus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Fiild, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Rigmor Henning, St Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål
Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital
Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset Nord-Norge
Rostad, Hans, Kreftregisteret
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital

Sörenson, Sverre, Linkjøping Universistetsjukehus, Sverige
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

Redaksjonskomite:

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

16.7 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 4. utgave (12/2014)

16.7.1 *Arbeidsgruppe – fjerde utgave av Handlingsprogrammet*

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital
Bach-Gansmo, Tore, Oslo Universitetssykehus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Hornslien, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål
Johnsen, Børge, Haukeland Universitetssykehus
Lemmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Solberg, Christian Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital
Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)
Kristian Bartnes
Roy Bremnes
Lars Fjellbirkeland
Øystein Fløtten

Ellinor Heitmann
Kristin Nesgård
Elin Richardsen
Tore Amundsen

16.8 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 5. utgave (05/2015)

16.8.1 Arbeidsgruppe – femte utgave av handlingsprogrammet

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

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)
Haseem Ashraf
Roy Bremnes
Lars Fjellbirkeland
Øystein Fløtten
Per Magnus Haram
Ellinor Heitmann
Rene van Helvoirt
Ellen Richardsen

16.9 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 6. utgave (06/2016)

16.9.1 Arbeidsgruppe – sjette utgave av handlingsprogrammet

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital
Ashraf, Haseem, Ahus
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus
Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital
Haram, Per Magnus, St. Olavs Hospital
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Helvoirt, Rene van, Sørlandet Sykehus
Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital
Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

Redkasjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)
Haseem Ashraf
Roy Bremnes
Lars Fjellbirkeland
Øystein Fløtten
Per Magnus Haram
Ellinor Heitmann
Rene van Helvoirt
Elin Richardsen

16.10 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 7. utgave (10/2016)

16.10.1 Arbeidsgruppe sjuende utgave av handlingsprogrammet

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

Redaksjonskomite:
Odd Terje Brustugun (leder)
Haseem Ashraf
Roy Bremnes
Lars Fjellbirkeland
Øystein Fløtten
Per Magnus Haram
Ellinor Heitmann
Rene van Helvoirt
Elin Richardsen

16.11 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 8. utgave (08/2017)

16.11.1 Arbeidsgruppe – åttende utgave av handlingsprogrammet

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

Redaksjonskomite:
Odd Terje Brustugun (leder)
Mohamed Mowar Saad Al-Zubaydi
Haseem Ashraf
Line Cecilie Christiansen
Ellen Anita Fagerberg
Sverre Fluge
Per Magnus Haram
Nina Helbekkmo
Anne Kari Knudsen
Mette Sprauten
Sveinung Sørhaug
Terje Tollåli
Sissel Gyrid Freim Wahl

16.12 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 9. utgave (02/2018)

16.12.1 Arbeidsgruppe – niende utgave av handlingsprogrammet

Odd Terje Brustugun (leder)
Mohammed Modar Saad Al-Zubaydi
Haseem Ashraf
Line Cecilie Christiansen
Ellen Anita Fagerberg
Sverre Fluge
Per Magnus Haram
Nina Helbekkmo
Anne Kari Knudsen
Mette Sprauten
Sveinung Sørhaug
Terje Tollåli
Sissel Gyrid Freim Wahl

16.13 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 10. utgave (05/2018)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende 1: godkjenning av crizotinib til pasienter med ROS1-positiv sykdom, og 2: godkjenning av crizotinib til pasienter som av ulike grunner startet med kjemoterapi i påvente av ALK-kinasehemmer.

16.14 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 11. utgave (07/2018)

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende om alectinib (Alecensa®) kan innføres til førstelinjehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

16.15 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 12. utgave (12/2018)

Handlingsprogrammet ble 07.12.2018 oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum om at ceritinib (Zykadia®) kan innføres til førstelinjehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft. I tillegg er det i denne oppdateringen gitt anbefalinger om behandlingsvarighet av immunterapi og kontroll-opplegg etter avsluttet immunterapi.

16.16 Habilitet

Arbeidsgruppens medlemmer har i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til arbeid med dette nasjonale handlingsprogrammet.

16.17 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene og Helsedirektoratet. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeid med oppdatering av handlingsprogrammet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på helsedirektoratet.no og helsebiblioteket.no (web-versjon).

UTGÅTT

17 Referanser

1. *Cancer in Norway, 2016*, in *Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2017, Cancer Registry of Norway: Oslo.
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *Int J Cancer*, 2015. **136**(5): p. E359-86.
3. Brustugun, O.T., B. Møller, and A. Helland, *Years of life lost as a measure of cancer burden on a national level*. *Br J Cancer*, 2014. **111**(5): p. 1014-20.
4. Sagerup, C.M., et al., *Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases*. *Thorax*, 2011. **66**(4): p. 301-7.
5. Devesa, S.S., et al., *International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising*. *Int J Cancer*, 2005. **117**(2): p. 294-9.
6. Sagerup, C.M., et al., *Increasing age-specific incidence of adenocarcinoma not otherwise specified: a 20-year population-based study of 40,118 lung cancer patients*. *J Thorac Oncol*, 2012. **7**(1): p. 57-64.
7. Haldorsen, T., A. Andersen, and P. Hoffetta, *Smoking-adjusted incidence of lung cancer by occupation among Norwegian men*. *Cancer Causes Control*, 2004. **15**(2): p. 141-47.
8. Helland, A. and O.T. Brustugun, *[Lung cancer in smokers and never-smokers]*. *Tidsskrift for Lægeforen*, 2009. **129**(18): p. 1859-62.
9. Sagerup, C.M., et al., *Human papilloma virus detection and typing in 334 lung cancer patients*. *Acta Oncol*, 2014. **53**(7): p. 952-7.
10. Strand, T.E., et al., *Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients*. *Thorax*, 2006. **61**(8): p. 710-5.
11. Rostad, H., et al., *Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. **26**(4): p. 782-6.
12. Schoser, B., et al., *Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer*. *J Neurol*, 2017. **264**(9): p. 1854-1863.
13. Lee, J.W., et al., *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): p. 627-33.

14. Oh, J.R., 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): p. 925-35.
15. de Langen, A.J., et al., *The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(1): p. 26-9.
16. Gunluoglu, M.Z., et al., *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): p. 287-90.
17. Vansteenkiste, J., 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**: p. vi89-98.
18. De Leyn, P., et al., *Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(5): p. 787-98.
19. Brunelli, A., et al., *Minute ventilation-to-carbon dioxide output ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(6): p. 1802-6.
20. Salati, M. and A. Brunelli, *Preoperative assessment of patients for lung cancer surgery*. Curr Opin Pulm Med, 2011. **18**(4): p. 289-94.
21. Adabag, A.S., et al., *Preoperative pulmonary function and mortality after cardiac surgery*. Am Heart J, 2010. **159**(4): p. 691-7.
22. Brunelli, A., et al., *ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)*. Eur Respir J, 2009. **27**(1): p. 37-41.
23. Lim, E., et al., *Cardiopulmonary exercise testing for the selection of patients undergoing surgery for lung cancer: friend or foe?* Thorax, 2010. **65**(10): p. 847-9.
24. Postmus, P.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, 2017. **28**(suppl_4): p. iv1-iv21.
25. Fleisher, L.A., 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): p. e418-99.
26. Poldermans, D., 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): p. 92-137.*
27. Alberts, W.M. and A.C.o.C. Physicians, *Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 1S-19S.
 28. Naidich, D.P., et al., *Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society*. Radiology, 2013. **266**(1): p. 304-17.
 29. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
 30. Leroy, V., et al., *Pembrolizumab-induced pneumonitis*. ERJ Open Res, 2017. **3**(2).
 31. Herder, G.J., et al., *Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Chest, 2005. **128**(4): p. 2490-4.
 32. De Wever, W., et al., *Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration*. Eur Respir J, 2009. **33**(1): p. 201-12.
 33. Ambrosini, V., et al., *PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview*. Eur J Radiol, 2012. **81**(5): p. 988-1001.
 34. Gilman, M.D. and S.L. Aquino, *State-of-the-Art FDG-PET imaging of lung cancer*. Semin Roentgenol, 2005. **40**(2): p. 143-153.
 35. Truong, M., 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): p. 205-209.
 36. Guerra, L., 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): p. 1381-90.
 37. Bastarrika, G., et al., *Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(12): p. 1378-83.
 38. Kim, B.T., et al., *Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **170**(4): p. 935-9.
 39. Bunyaviroch, T. and R.E. Coleman, *PET evaluation of lung cancer*. J Nucl Med, 2006. **47**(3): p. 451-69.
 40. Silvestri, G.A., et al., *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 178S-201S.

41. Takamochi, K., et al., *Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients*. Lung Cancer, 2005. **47**(2): p. 235-42.
42. Perigaud, C., 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): p. 731-6.
43. Fischer, B., et al., *Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT*. N Engl J Med, 2009. **361**(1): p. 32-39.
44. Sogaard, R., et al., *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): p. 802-9.
45. 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**: p. 283.
46. MacManus, M., et al., *Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007*. Radiother Oncol, 2009. **91**(1): p. 85-94.
47. Shirvani, S.M., et al., *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): p. e91-7.
48. van Loon, J., 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): p. 329-36.
49. Evans, A.L. and J.V. Gosseson, *Radiology in pleural disease: state of the art*. Respirology, 2004. **9**(1): p. 20-12.
50. Adams, R., et al., *Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma*. Chest, 2001. **120**(6): p. 798-802.
51. Goeckjan, M., 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): p. 39-59.
52. Johnson, P.R., K.M. Horton, and E.K. Fishman, *Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls*. Radiographics, 2009. **29**(5): p. 1333-51.
53. Nishino, M., et al., *Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements*. Clin Cancer Res, 2013. **19**(14): p. 3936-43.
54. Chalian, H., et al., *Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0*. Radiographics, 2011. **31**(7): p. 2093-105.
55. Schneider, J., *Tumor markers in detection of lung cancer*. Adv Clin Chem, 2006. **42**: p. 1-41.

56. Stovold, R., et al., *Biomarkers for small cell lung cancer: neuroendocrine, epithelial and circulating tumour cells*. Lung Cancer, 2012. **76**(3): p. 263-8.
57. D'Urso, V., et al., *Sputum analysis: non-invasive early lung cancer detection*. J Cell Physiol, 2013. **228**(5): p. 945-51.
58. Roth, K., et al., *Cost minimization analysis for combinations of sampling techniques in bronchoscopy of endobronchial lesions*. Respir Med, 2009. **103**(6): p. 888-94.
59. Roth, K., et al., *Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques*. BMC Pulm Med, 2008. **8**: p. 2.
60. Tan, B.B., et al., *The solitary pulmonary nodule*. Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 89S-96S.
61. Herth, F., H.D. Becker, and A. Ernst, *Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial*. Chest, 2004. **125**(1): p. 322-5.
62. Du Rand, I.A., et al., *British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults*. Thorax, 2011. **66 Suppl 3**: p. iii1-21.
63. Herth, F.J., et al., *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer*. Chest, 2008. **133**(4): p. 887-91.
64. Herth, F.J., et al., *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum*. Eur Respir J, 2006. **27**(5): p. 910-4.
65. Rivera, M.P., S. Mehta, and A.C.C. Physicians, *Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2006. **132**(3 Suppl): p. 131S-148S.
66. Lee, H.S., 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, 2009. **134**(2): p. 368-74.
67. Griffin, A., L.E. Schwartz, and Z.W. Baloch, *Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens*. Cytojournal, 2011. **8**: p. 20.
68. Konge, L., et al., *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): p. 928-33.
69. Manhire, A.R., C.M. Richardson, and F.V. Gleeson, *Lung biopsy guidelines--for the obedience of fools and guidance of wise men*. Thorax, 2003. **58**(11): p. 913-4.
70. Manhire, A., et al., *Guidelines for radiologically guided lung biopsy*. Thorax, 2003. **58**(11): p. 920-36.

71. Cardella, J.F., et al., *Society of Interventional Radiology position statement on radiation safety*. J Vasc Interv Radiol, 2003. **14**(9 Pt 2): p. S387.
72. Sharples, L.D., 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): p. 1-75, iii-iv.
73. Milano, M.T., et al., *Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(3): p. 878-86.
74. Annema, J.T., et al., *Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial*. JAMA, 2010. **304**(20): p. 2245-52.
75. Munavvar, M., et al., *The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease?* Eur Respir J, 2007. **29**(5): p. 71-4.
76. Bhattacharya, S., et al., *Closed pleural biopsy is still useful in the evaluation of malignant pleural effusion*. J Lung Physicians, 2014. **4**(1): p. 35-8.
77. Travis, W.D., et al., *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 2015, Lyon: International Agency for Research on Cancer.
78. Travis, W.D., 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, 2016. **137**(5): p. 685-705.
79. Travis, W.D., 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, 2014. **9**(2): p. 244-85.
80. Travis, W.D., et al., *Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(9): p. 1240-2.
81. Liu, Y., et al., *Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations*. J Clin Oncol, 2015.
82. Makino, T., et al., *Comprehensive Biomarkers for Personalized Treatment in Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: A Comparative Analysis With Adenocarcinoma*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(5): p. 1694-1701.
83. Le, X., et al., *De novo pulmonary small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas harboring EGFR mutations: Lack of response to EGFR inhibitors*. Lung Cancer, 2015. **88**(1): p. 70-3.
84. Karlsson, A., et al., *Mutational and gene fusion analyses of primary large cell and large cell neuroendocrine lung cancer*. Oncotarget, 2015. **6**(26): p.

- 22028-37.
85. Tsuruoka, K., et al., *PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung*. Lung Cancer, 2017. **108**: p. 115-120.
 86. Lund-Iversen, M., et al., *NUT expression in primary lung tumours*. Diagn Pathol, 2015. **10**: p. 156.
 87. Mukhopadhyay, S. and A.L. Katzenstein, *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): p. 15-25.
 88. Betta, P.G., et al., *Immunohistochemistry and molecular diagnostics of pleural malignant mesothelioma*. Arch Pathol Lab Med, 2012. **136**(3): p. 253-61.
 89. Foster, M.R., et al., *Immunohistochemical analysis of nuclear versus cytoplasmic staining of WT1 in malignant mesotheliomas and primary pulmonary adenocarcinomas*. Arch Pathol Lab Med, 2001. **125**(10): p. 1316-20.
 90. Rekhtman, N., et 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): p. 1348-59.
 91. Warth, A., et al., *Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies*. Histopathology, 2012. **61**(6): p. 1017-23.
 92. Soda, M., et al., *Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer*. Nature, 2007. **448**(7153): p. 561-6.
 93. Vidal, J., et al., *Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients*. J Thorac Oncol, 2014. **9**(12): p. 1816-20.
 94. Blackhall, F.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): p. 2780-7.
 95. Rodig, S.J., et al., *Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(16): p. 5216-23.
 96. Hallberg, B. and R.H. Palmer, *Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology*. Nat Rev Cancer, 2013. **13**(10): p. 685-700.
 97. Kobayashi, S., et al., *Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors*. J Thorac Oncol, 2013. **8**(1): p. 45-51.
 98. Kwak, E.L., et al., *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(18): p. 1693-703.
 99. Cutz, J.C., 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): p. 1255-63.
100. Wynes, M.W., 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): p. 631-8.
 101. McLeer-Florin, A., 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): p. 348-54.
 102. Bergethon, K., et al., *ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.* J Clin Oncol, 2012. **30**(8): p. 863-70.
 103. Gold, K.A., *ROS1--targeting the one percent in lung cancer.* N Engl J Med, 2014. **371**(21): p. 2030-1.
 104. Brustugun, O.T., et al., *BRAF-mutations in non-small cell lung cancer.* Lung Cancer, 2014. **84**(1): p. 36-8.
 105. Roberts, P.J., et al., *Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy?* J Clin Oncol, 2010. **28**(30): p. 4769-77.
 106. Jackman, D.M., 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 a prospective tumor registry of clinical trials.* Clin Cancer Res, 2009. **15**(16): p. 5267-73.
 107. Hansell, D.M., et al., *Fleischner Society glossary of terms for thoracic imaging.* Radiology, 2008. **246**(3): p. 697-722.
 108. MacMahon, H., et al., *Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Imaging. From the Fleischner Society 2017.* Radiology, 2017. **184**(1): p. 228-243.
 109. Fischbacher, F., et al., *Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness.* Eur Radiol, 2003. **13**(10): p. 2378-83.
 110. Koo, P., et al., *Wavelet compression of low-dose chest CT data: effect on lung nodule detection.* Radiology, 2003. **228**(1): p. 70-5.
 111. Park, E.A., 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): p. 105-13.
 112. Truong, M.T., et al., *Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule.* Radiographics, 2014. **34**(6): p. 1658-79.
 113. Gould, M.K., 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): p. e93S-120S.

114. Godoy, M.C. and D.P. Naidich, *Overview and strategic management of subsolid pulmonary nodules*. J Thorac Imaging, 2012. **27**(4): p. 240-8.
115. Travis, W.D., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer*. J Thorac Oncol, 2016. **11**(8): p. 1204-1223.
116. Chung, J.H., 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): p. 1490-5.
117. Park, C.M., 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): p. 1402-9.
118. Siegelman, S.S., et al., *CT of the solitary pulmonary nodule*. AJR Am J Roentgenol, 1980. **135**(1): p. 1-13.
119. Ashraf, 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): p. 315-9.
120. MacMahon, H., et al., *Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society*. Radiology, 2005. **237**(2): p. 395-400.
121. Callister, M.E., et al., *British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules*. Thorax, 2015. **70** Suppl 2: p. ii1-ii5.
122. Bankier, A.A., et al., *Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society*. Radiology, 2017. **285**(2): p. 584-600.
123. Wilson, J.M. and Y.G. Jungner, *[Principles and practice of mass screening for disease]*. Bol Oficina Sanit Panam, 1968. **65**(4): p. 281-393.
124. Pedersen, J.H., et al., *Implementation of Lung Cancer CT Screening in the Nordic Countries*. Acta Oncol, 2017: p. in press.
125. Spiro, S., *Screening for lung cancer: we still need to know more*. Thorax, 2012. **67**(4): p. 283-5.
126. Saghir, Z., 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): p. 296-301.
127. Aberle, D.R., et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med, 2011. **365**(5): p. 395-409.
128. Aberle, D.R., et al., *Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial*. N Engl J Med, 2013. **369**(10): p. 920-31.

129. Dominioni, L., et al., *A population-based cohort study of chest x-ray screening in smokers: lung cancer detection findings and follow-up*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 18.
130. Oken, M.M., et al., *Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial*. JAMA, 2011. **306**(17): p. 1865-73.
131. Field, J.K., et al., *European randomized lung cancer screening trials: Post NLST*. J Surg Oncol, 2013. **108**(5): p. 280-6.
132. Kauczor, H.U., et al., *ESR/ERS white paper on lung cancer screening*. Eur Respir J, 2015. **46**(1): p. 28-39.
133. Brunelli, A., C. Pompili, and M. Salati, *Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates*. Minerva Arch Chest Dis, 2010. **73**(2): p. 72-8.
134. Silvestri, G.A., et al., *Methods for staging non-small cell 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): p. e211S-e250S.
135. Ettinger, D.S., et al., *Non-Small Cell Lung Cancer, version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2017. **15**(4): p. 504-535.
136. Vilmann, P., et al., *Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)*. Endoscopy, 2015. **47**(6): p. c1.
137. Refai, M., et al., *Efficacy of endoscopic fissureless technique for right upper lobectomy: a case-matched analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **39**(6): p. 1043-6.
138. Albain, K.S., et al., *Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9687): p. 379-86.
139. van Meerbeek, J.P., et al., *Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(6): p. 442-50.
140. Francis, S., et al., *Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol, 2017: p. JCO2017744771.
141. Weichselbaum, R.R. and S. Hellman, *Oligometastases revisited*. Nat Rev Clin Oncol, 2011. **8**(6): p. 378-82.
142. Hishida, T., et al., *Is surgical resection indicated for a solitary non-small cell lung cancer recurrence?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(4): p. 838-842.
143. Berry, M.F., et al., *Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer*

- does not compromise oncologic efficacy. *Ann Thorac Surg*, 2014. **98**(1): p. 197-202.
144. Falcoz, P.E., 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.
 145. McKenna, R.J., et al., *Wedge resection and brachytherapy for lung cancer in patients with poor pulmonary function*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **85**(2): p. 733-736.
 146. Errett, L.E., et al., *Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patients*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. **90**(5): p. 656-661.
 147. Kodama, K., et al., *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): p. 347-353.
 148. De Ruyscher, D., K. Nakagawa, and H. Asamura, *Surgical and nonsurgical approaches to small-size non-small-cell lung cancer*. *Eur Respir J*, 2014. **44**(2): p. 483-94.
 149. Ferguson, M.K. and A.G. Lehman, *Wedge lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques*. *Ann Thorac Surg*, 2003. **76**(6): p. 1782-1788.
 150. Rusch, V.W., 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): p. 568-77.
 151. Lardinois, D., et al., *ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small-cell lung cancer*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. **30**(5): p. 787-92.
 152. Lakha, S., et al., *Prognostic significance of visceral pleural involvement in early-stage lung cancer*. *Chest*, 2014. **146**(6): p. 1619-1626.
 153. Chung, J.Y., et al., *Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials*. *Lancet Oncol*, 2015.
 154. Corso, C.D., et al., *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): p. 148-55.
 155. Wang, E.H., et al., *Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(25): p. 2727-34.
 156. Baumann, P., 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): p. 3290-3296.
 157. Haasbeek, C.J.A., et al., *Critical review of nonsurgical treatment options*

- for stage I non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2008. **13**(3): p. 309-319.
158. von Meyenfeldt, E.M., et al., *Local progression after radiofrequency ablation for pulmonary metastases*. *Cancer*, 2011. **117**(16): p. 3781-7.
 159. Arriagada, R., et al., *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(4): p. 351-60.
 160. Sedrakyan, A., et al., *Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. 2004. p. 414-419.
 161. Winton, T., et al., *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(25): p. 2589-97.
 162. Butts, C.A., 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 E3140*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(1): p. 29-34.
 163. Fruh, M., et al., *Pooled analysis of the effect of stage on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3573-3581.
 164. Cuffe, S., 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): p. 1813-21.
 165. Genova, C., E. Rijavec, and F. Grossi, *Hematopoietic growth factors in lung cancer*. *Curr Opin Oncol*, 2016. **24**(2): p. 135-44.
 166. Song, W.A., et al., *Survival benefit of the adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials*. *J Thorac Oncol*, 2010. **5**(4): p. 510-6.
 167. Hanna, N., 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 the S. Oncology*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(35): p. 5755-60.
 168. Kelly, K., 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): p. 2450-6.
 169. Aupérin, A., et al., *Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(13): p. 2181-90.
 170. Antonia, S.J., et al., *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(20): p. 1919-1929.
 171. Bi, N. and L. Wang, *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): p. 122-32.

172. De Ruyscher, D., et al., *Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(1): p. 98-102.
173. Bunn, P.A., 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): p. 1632-41.
174. Pancoast, H., *Superior pulmonary sulcus tumor*. *JAMA*, 1932. **99**: p. 1391-6.
175. Narayan, S. and C.R. Thomas, Jr., *Multimodality therapy for Pancoast tumor*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006. **3**(9): p. 484-91.
176. Rusch, V.W., 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): p. 313-8.
177. Rusch, V.W., *Management of Pancoast tumors*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(12): p. 997-1005.
178. Nezu, K., et al., *Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer*. *Chest*, 2003. **113**(6): p. 1511-1516.
179. Fogh, S. and S.S. Yom, *Symptom management during the radiation oncology treatment course: a practical guide for the oncology clinician*. *Semin Oncol*, 2014. **41**(6): p. 664-75.
180. Vogelius, I.R. and S.M. Bentzen, *Literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis*. *Acta Oncol*, 2012. **51**(1): p. 55-83.
181. Cannon, D.M., et al., *Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(34): p. 4343-8.
182. 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): p. 5-24.
183. Stamm, S., et al., *No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **88**(5): p. 1092-9.
184. Baumann, P., 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/CVD in a non-randomized prospective phase II study*. *Radiother Oncol*, 2008. **88**(3): p. 359-67.
185. Mao, 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): p. 1360-9.
186. Bugge, A.S., et al., *Cause-specific death after surgical resection for early-*

- stage non-small-cell lung cancer.* Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(1): p. 221-227.
187. Chiu, C.H., 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): p. 1300-5.
 188. Colt, H.G., et al., *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): p. e437S-54S.
 189. Schmidt-Hansen, M., D.R. Baldwin, and E. Hasler, *What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review.* J Thorac Oncol, 2012. **7**(5): p. 821-4.
 190. Mollberg, N.M. and M.K. Ferguson, *Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach.* Ann Thorac Surg, 2013. **95**(3): p. 1112-11.
 191. Rubins, J., et al., *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): p. 355S-367S.
 192. Sonobe, M., 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): p. 2746-53.
 193. Lou, F., et al., *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): p. 75-81; discussion 81-2.
 194. Vansteenkiste, J., 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): p. 1462-74.
 195. Gorenberg, M., R. Bar-Shalom, and O. Israel, *Patterns of FDG uptake in post-thoracotomy surgical scars in patients with lung cancer.* Br J Radiol, 2008. **81**(970): p. 821-5.
 196. Takekuma, D., et al., *Integrated FDG-PET/CT vs. standard radiological examination: comparison of capability for assessment of postoperative recurrence in non-small cell lung cancer patients.* Eur J Radiol, 2010. **74**(3): p. 458-64.
 197. *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): p. 899-909.
 198. Groome, P.A., 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): p. 694-705.

199. Gronberg, B.H., 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): p. 3217-3224.
200. Helbekkmo, N., et al., *Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity*. *Br J Cancer*, 2007. **97**(3): p. 283-9.
201. von Plessen, C., 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): p. 966-73.
202. Janni, W., et al., *Study participation improves treatment strategies and individual patient care in participating centers*. *Anticancer Res*, 2006. **26**(5B): p. 3661-7.
203. Fairchild, A., et al., *Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(24): p. 4001-4011.
204. Sundstrom, S., 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): p. 801-10.
205. Strøm, H.H., et al., *Concurrent palliative chemotherapy and radiation 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): p. 1467-75.
206. Falk, S.J., 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): p. 455-465.
207. Sundstrom, S., et al., *Immediate or delayed radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? Data from a prospective randomised study*. *Radiation Oncol*, 2005. **75**(2): p. 141-148.
208. Yamamoto, M, et al., *Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases - authors' reply*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(7): p. e248.
209. Brown, P.D, et al., *Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(8): p. 1049-1060.
210. Lamba, N., et al., *Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis*. *Radiat Oncol*, 2017. **12**(1): p. 106.
211. Yang, S.Y., et al., *Pulmonary resection in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with gamma-knife radiosurgery for synchronous brain metastases*. *Cancer*, 2008. **112**(8): p. 1780-6.
212. Suh, J.H., *Stereotactic radiosurgery for the management of brain*

- metastases*. N Engl J Med, 2010. **362**(12): p. 1119-27.
213. Chen, L., et al., *Use of Stereotactic Radiosurgery in Elderly and Very Elderly Patients With Brain Metastases to Limit Toxicity Associated With Whole Brain Radiation Therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **98**(4): p. 939-947.
 214. Sadikov, E., et al., *Value of whole brain re-irradiation for brain metastases-single centre experience*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007. **19**(7): p. 532-8.
 215. Patel, S.H., et al., *ACR Appropriateness Criteria® follow-up and retreatment of brain metastases*. Am J Clin Oncol, 2012. **35**(3): p. 302-6.
 216. Guckenberger, M., et al., *Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis*. Radiat Oncol, 2014. **9**: p. 226.
 217. Helbekkmo, N., et al., *Treatment outcome in performance status 2 advanced NSCLC patients administered platinum-based combination chemotherapy*. Lung Cancer, 2008. **62**(2): p. 53-60.
 218. Azzoli, C.G., 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): p. 6251-6266.
 219. Goffin, J., et al., *First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review*. J Thorac Oncol, 2010. **5**(2): p. 260-7.
 220. Ardizzoni, A., et al., *Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(11): p. 847-857.
 221. Hotta, K., et al., *Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer*. 2004. p. 3852-3859.
 222. Le Chevalier, T., 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): p. 69-80.
 223. Barlesi, F. and J.-L. Pujol, *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): p. 289-298.
 224. Rajeswaran, A., et al., *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): p. 1-11.
 225. Schiller, J.H., et al., *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2002. **346**(2): p. 92-

- 98.
226. Bennouna, J., et al., *Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in nonsquamous non-small-cell lung cancer: final results of an International randomized phase II study (NAVotrial 01)*. Clin Lung Cancer, 2014. **15**(4): p. 258-65.
227. Scagliotti, G.V., et al., *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3543-51.
228. Scagliotti, G., et al., *The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies*. Oncologist, 2009. **14**(3): p. 253-263.
229. Syrigos, K.N., 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): p. 556-61.
230. Zinner, R.G., et al., *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): p. 126-31.
231. Jensen, L.H., K. Osterlind, and C. Ryebo, *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): p. 85-91.
232. Ciuleanu, T., et al., *Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Lancet, 2009. **374**(9699): p. 1432-1440.
233. Paz-Ares, L.G., 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): p. 2893-902.
234. Reck, M., et al., *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
235. Carbone, D.P., et al., *First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2017. **376**(25): p. 2415-2426.
236. Lynch, T.J., et al., *Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2129-39.
237. Mok, T.S., et al., *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. N Engl J Med, 2009. **361**(10): p. 947-57.
238. Rosell, R., et al., *Screening for epidermal growth factor receptor mutations*

- in lung cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(10): p. 958-967.
239. Sequist, L.V., 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): p. 3327-34.
 240. Wu, Y.L., 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): p. 213-22.
 241. Mitsudomi, T., 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): p. 121-8.
 242. Maemondo, M., et al., *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. N Engl J Med, 2010. **362**(25): p. 2380-8.
 243. Inoue, A., 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): p. 1394-1400.
 244. Brustugun, O.T., et al., *Mutasjonsstatus ved ikke-småcellet lungekreft*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2012. **132**(9): p. 1029-5.
 245. Helland, Å., et al., *EGFR gene alteration in a Norwegian cohort of lung cancer patients selected for surgery*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(5): p. 947-50.
 246. Lilenbaum, R., 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): p. 863-869.
 247. Gatzemeier, U., 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): p. 1545-1552.
 248. Herbst, R.S., 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): p. 785-794.
 249. Park, K., et al., *Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2016.
 250. Yang, J.C., et al., *Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6*. Lancet Oncol, 2015. **16**(7): p. 830-8.
 251. Soria, J.C., et al., *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2017.
 252. Soria, J.C., et al., *Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus*

- chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(8): p. 990-8.
253. Mok, T.S., et al., *Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer.* N Engl J Med, 2017. **376**(7): p. 629-640.
254. Shepherd, F.A., et al., *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med, 2005. **353**(2): p. 123-32.
255. Garassino, M.C., 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): p. 981-8.
256. Rittmeyer, A., et al., *Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial.* Lancet, 2017. **389**(10066): p. 255-265.
257. Herbst, R.S., et al., *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial.* Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1540-50.
258. Borghaei, H., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.* N Engl J Med, 2015. **373**(17): p. 1627-39.
259. Thatcher, N., et al., *Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the u.k.* Oncologist, 2009. **14**(8): p. 840-847.
260. Gridelli, C., et al., *ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC.* Cancer Treat Rev, 2014. **40**(2): p. 600-6.
261. Solomon, D.J., et al., *First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.* N Engl J Med, 2014. **371**(23): p. 2167-77.
262. Shaw, A.T., et al., *Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.* N Engl J Med, 2013. **368**(25): p. 2385-94.
263. Solomon, J.C., et al., *First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study.* Lancet, 2017. **389**(10072): p. 917-929.
264. Shaw, A.T., et al., *Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med, 2014. **370**(13): p. 1189-97.
265. Shaw, A.T., et al., *Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial.* Lancet Oncol, 2016. **17**(2): p. 234-242.
266. Ou, S.H., et al., *Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study.* J Clin Oncol, 2016. **34**(7): p. 661-8.

267. Peters, S., et al., *Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2017.
268. Kim, D.W., et al., *Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial*. Lancet Oncol, 2016.
269. Cho, B.C., et al., *ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. J Thorac Oncol, 2017. **12**(9): p. 1357-1367.
270. Planchard, D., et al., *Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(7): p. 984-93.
271. Planchard, D., et al., *Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(10): p. 1307-1316.
272. Shaw, A.T., et al., *Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2014. **371**(21): p. 1963-71.
273. Shaw, A.T., et al., *Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(12): p. 1590-1599.
274. Lin, J.J. and A.T. Shaw, *Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer*. J Thorac Oncol, 2017. **12**(11): p. 1611-1625.
275. Sandler, A., et al., *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(24): p. 2542-2550.
276. Reck, M., 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): p. 1804-9.
277. Reck, M., et al., *Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(2): p. 143-55.
278. Garon, E.B., et al., *Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial*. Lancet, 2014. **384**(9944): p. 665-73.
279. Tsuya, A., et al., *Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study*. Lung Cancer, 2007. **57**(2): p. 229-232.
280. Coleman, R., A. Heidenreich, and R. Bell, *Managing metastatic bone disease: three case studies*. Semin Oncol, 2004. **31**(5 Suppl 10): p. 83-6.
281. Al Husaini, H., et al., *Prevention and management of bone metastases in*

- lung cancer: a review.* J Thorac Oncol, 2009. **4**(2): p. 251-9.
282. Brahmer, J., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.* N Engl J Med, 2015. **373**(2): p. 123-35.
283. Garon, E.B., et al., *Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med, 2015. **372**(21): p. 2018-28.
284. Gandhi, L. and M.C. Garassino, *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Lung Cancer.* N Engl J Med, 2018. **379**(11): p. e18.
285. Gettinger, S., et al., *Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study.* J Clin Oncol, 2018. **36**(17): p. 1675-1684.
286. Spigel, D., et al., *Randomized results of fixed-duration (16w) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).* Ann Oncol, 2017. **28**: p. v460-v496.
287. Fehrenbacher, L., et al., *Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial.* Lancet, 2016. **387**(10030): p. 1837-46.
288. Socinski, M.A., et al., *Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC.* N Engl J Med, 2018. **378**(24): p. 2288-2301.
289. Barlesi, F., et al., *Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised phase 3 study.* Lancet Oncol, 2018.
290. Antonia, S.J., et al., *Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC.* N Engl J Med, 2018.
291. Teraoka, S., et al., *Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study.* J Thorac Oncol, 2017. **12**(12): p. 1798-1805.
292. Robert, C., et al., *Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma.* J Clin Oncol, 2018. **36**(7): p. 1668-1674.
293. Ciuleanu, T., 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): p. 300-8.
294. Gridelli, C., et al., *Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer.* J Thorac Oncol, 2008. **3**(4): p. 430-440.
295. Tassinari, D., 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): p. 1596-1609.
296. Shepherd, F.A., 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): p. 2095-2103.*
297. Hanna, N., 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): p. 1589-1597.*
 298. Nagano, T., et al., *Re-challenge chemotherapy for relapsed non-small-cell lung cancer. Lung Cancer, 2010. 69(3): p. 315-8.*
 299. Di Maio, M., 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): p. 1836-1843.*
 300. Desai, S.J., et al., *Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. Chest, 1988. 94(5): p. 939-44.*
 301. Bolliger, C.T., et al., *Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. Eur Respir J, 2006. 27(6): p. 1258-1271.*
 302. Huber, R.M., et al., *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): p. 533-540.*
 303. Chella, A., et al., *Combined Nd-YAG laser and ¹²⁵I brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. Lung Cancer, 2000. 27(3): p. 169-175.*
 304. Wahidi, M.M., et al., *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): p. 94S-107S.*
 305. Vergnon, J.M., R.M. Huber, and R.K. Moghissi, *Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. Eur Respir J, 2006. 28(1): p. 200-218.*
 306. Ernst, A., et al., *Central airway obstruction. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 169(12): p. 1278-1297.*
 307. Castliere, S., et al., *Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. Chest, 1996. 110(6): p. 1536-42.*
 308. Brokx, H.A.P., et al., *Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 133(4): p. 973-978.*
 309. Reck, M., 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: p. iii27-39.*
 310. Vallieres, E., 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): p. 1049-1059.*

311. Simon, G.R., A. Turrisi, and A.C.o.C. Physicians, *Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 324S-339S.
312. Schreiber, D., 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): p. 1350-7.
313. Lad, T., et al., *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): p. 320S-323S.
314. Früh, M., et al., *Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2013. **24 Suppl 6**: p. vi99-105.
315. Sørensen, M., et al., *Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v120-5.
316. Schneider, B.J., A. Saxena, and R.J. Downey, *Surgery for early-stage small cell lung cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2011. **9**(10): p. 1132-9.
317. Ignatius Ou, S.H. and J.A. Zell, *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): p. 300-10.
318. Yu, J.B., et al., *Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2010. **5**(2): p. 215-9.
319. Bischof, M., et al., *Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-II with or without radiotherapy*. Strahlenther Onkol, 2007. **183**(12): p. 679-684.
320. Brock, M.V., 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): p. 64-72.
321. Soulier, J.P., et al., *Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature*. Lung Cancer, 1998. **19**(2): p. 141-51.
322. Sundstrom, B., 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): p. 4665-4672.
323. Pignon, J.P., et al., *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 1992. **327**(23): p. 1618-1624.
324. Pijls-Johannesma, M.C.G., et al., *Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1).
325. Turrisi, A.T., 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): p. 265-271.
326. Schild, S.E., 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): p. 943-951.
327. Grønberg, B.H., et al., *Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer*. Acta Oncol, 2016. **55**(5): p. 591-7.
328. Auperin, A., 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): p. 476-84.
329. Zhu, H., 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): p. 334-8.
330. Le Péchoux, 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): p. 467-74.
331. Wolfson, A.H., et al., *Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(1): p. 77-84.
332. Le Péchoux, C., et al., *Clinical neurotoxicological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01)*. Ann Oncol, 2011. **22**(5): p. 1154-63.
333. Yuen, A., 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): p. 1953-1960.
334. Rudin, S.M., et al., *Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline*. J Clin Oncol, 2015. **33**(34): p. 4106-11.
335. Cheng, S., et al., *Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(4): p. 348-354.
336. O'Brien, M.E., 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): p. 5441-7.
337. von Pawel, J., et al., *Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(2): p. 658-667.

338. von Pawel, J., 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): p. 1743-1749.
339. Amarasena, I.U., et al., *Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4).
340. Okamoto, H., 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): p. 162-9.
341. Hermes, A., 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): p. 4261-4267.
342. Noda, K., et al., *Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2002. **346**(2): p. 85-91.
343. Hanna, N., 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): p. 2038-2043.
344. Lara, P.N., 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): p. 2530-2535.
345. Slotman, B.J., et al., *Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9975): p. 36-42.
346. Slotman, B., et al., *Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2007. **357**(7): p. 664-72.
347. Takahashi, T., et al., *Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(5): p. 663-671.
348. Schild, S.E., et al., *Prophylactic Cranial Irradiation for Extensive Small-Cell Lung Cancer*. J Oncol Pract, 2017. **13**(11): p. 732-738.
349. Chen, G., et al., *Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer*. Clin Lung Cancer, 2008. **9**(1): p. 35-38.
350. Pelayo Alvarez, M., et al., *Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD001990.
351. Thatcher, N., C. Faivre-Finn, and P. Lorigan, *Management of small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2005. **16 Suppl 2**: p. ii235-9.
352. Walji, N., A.K. Chan, and D.R. Peake, *Common acute oncological*

- emergencies: diagnosis, investigation and management.* Postgrad Med J, 2008. **84**(994): p. 418-427.
353. Wilson, L.D., F.C. Detterbeck, and J. Yahalom, *Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes.* N Engl J Med, 2007. **356**(18): p. 1862-1869.
354. Rowell, N.P. and F.V. Gleeson, *Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus.* Cochrane Database Syst Rev, 2001(4): p. CD001316.
355. Reveiz, L., J.R. Rueda, and A.F. Cardona, *Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. CD004284.
356. George, R., et al., *Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2015(9): p. CD006716.
357. Sørensen, S., et al., *Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial.* Eur J Cancer, 1994. **30**(1): p. 22-7.
358. Patchell, R.A., et al., *Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial.* Lancet, 2005. **366**(9486): p. 643-8.
359. Saunders, Y., et al., *Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy.* 2004. p. 418-431.
360. Lyman, G.H., 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): p. 654-6.
361. Hui, D., et al., *Concepts and definitions for "actively dying," "end of life," "terminally ill," "terminal care," and "transition of care": a systematic review.* J Pain Symptom Manage, 2014. **47**(1): p. 77-89.
362. Laubli, H., et al., *Immune response and adverse events to influenza vaccine in cancer patients undergoing PD-1 blockade.* J Clin Oncol, 2017. **35**(15): p. suppl e14523.
363. Rubin, J. G., et al., *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host.* Clin Infect Dis, 2014. **58**(3): p. e44-100.
364. Payne, C., et al., *Exercise and nutrition interventions in advanced lung cancer: a systematic review.* Curr Oncol, 2013. **20**(4): p. e321-37.
365. Chandrasekar, D., E. Tribett, and K. Ramchandran, *Integrated Palliative Care and Oncologic Care in Non-Small-Cell Lung Cancer.* Curr Treat Options Oncol, 2016. **17**(5): p. 23.
366. Edvardsen, E., et al., *High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial.* Thorax, 2015. **70**(3): p. 244-50.
367. Warren, G.W., et al., *The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking--50 years of progress": a paradigm shift in*

- cancer care. *Cancer*, 2014. **120**(13): p. 1914-6.
368. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 733-42.
369. Polanski, J., et al., *Quality of life of patients with lung cancer*. *Onco Targets Ther*, 2016. **9**: p. 1023-8.
370. Hui, D. and E. Bruera, *Integrating palliative care into the trajectory of cancer care*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016. **13**(3): p. 159-71.
371. Fernandez-Cuesta, L., et al., *Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids*. *Nat Commun*, 2014. **5**: p. 3518.
372. Caplin, M.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.
373. Klimstra, D.S., et al., *The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems*. *Pancreas*, 2010. **39**(6): p. 707-12.
374. Oberg, K. and D. Castellano, *Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors*. *Cancer Metastasis Rev*, 2011. **30** Suppl 1: p. 3-7.
375. Boyar Cetinkaya, R., et al., *Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 1695 Cases from 1993 through 2010*. *Neuroendocrinology*, 2011. **104**(1): p. 1-10.
376. Detterbeck, F.C., *Management of carcinoid tumors*. *Ann Thorac Surg*, 2010. **89**(3): p. 998-1005.
377. Harpole, D.H., et al., *Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients*. *Ann Thorac Surg*, 1992. **54**(1): p. 50-4; discussion 54-5.
378. Fink, G., 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): p. 1647-51.
379. Hardy-Lagunes, D.L., M.J. Gollub, and L.B. Saltz, *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): p. e74-5.
380. Korse, C.M., 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): p. 662-71.
381. Filosso, P.L., et al., *Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience*. *J Thorac Oncol*, 2013. **8**(10): p. 1282-8.
382. Cardillo, G., et al., *Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection*. *Ann Thorac Surg*, 2004. **77**(5): p. 1781-5.

383. Wirth, L.J., et al., *Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy*. Lung Cancer, 2004. **44**(2): p. 213-20.
384. Cañizares, M.A., et al., *Atypical carcinoid tumours of the lung: prognostic factors and patterns of recurrence*. Thorax, 2014. **69**(7): p. 648-53.
385. Neyman, K., et al., *Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study*. J Bronchology Interv Pulmonol, 2012. **19**(1): p. 29-34.
386. Granberg, D., et al., *Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors*. Ann Oncol, 2001. **12**(10): p. 1383-91.
387. Yao, J.C., et al., *Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. Lancet, 2016. **387**(10022): p. 968-977.
388. Crona, J., et al., *Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids*. Neuroendocrinology, 2013. **98**(2): p. 151-4.
389. Kulke, M.H., et al., *Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors*. J Clin Oncol, 2008. **26**(20): p. 3403-10.
390. Moertel, C.G., et al., *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): p. 227-32.
391. Moertel, C.G. and J.A. Hanley, *Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome*. Cancer Clin Trials, 1979. **2**(4): p. 327-34.
392. Mackley, H.P. and G.M. Vidossich, *Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy*. Oncology (Williston Park), 2006. **20**(12): p. 1537-43; discussion 1544-5, 1549.
393. Travis, W.D., *Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine*. Thorac Surg Clin, 2014. **24**(3): p. 257-66.
394. Gouard, R., et al., *Large cell/neuroendocrine carcinoma*. Lung Cancer, 2010. **69**(1): p. 13-8.
395. Rossi, 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): p. 8774-85.
396. Iyoda, A., 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): p. 446-53.
397. Le Treut, J., 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): p. 1548-52.
398. Veronesi, G., et al., *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a*

- retrospective analysis of 144 surgical cases.* Lung Cancer, 2006. **53**(1): p. 111-5.
399. Saji, H., et al., *Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy.* Anticancer Drugs, 2010. **21**(1): p. 89-93.
400. Yamazaki, S., et al., *Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy.* Lung Cancer, 2005. **49**(2): p. 217-23.
401. Igawa, S., et al., *Comparison of chemotherapy for unresectable pulmonary high-grade non-small cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung cancer.* Lung Cancer, 2010. **68**(3): p. 438-45.
402. Sun, J.M., 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, 2012. **77**(2): p. 365-70.
403. Kozuki, T., et al., *Complexity in the treatment of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma.* J Cancer Res Clin Oncol, 2005. **131**(3): p. 147-51.
404. Oberg, K., et al., *Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v220-2.
405. Robinson, B.W. and R.A. Lake, *Advances in malignant mesothelioma.* N Engl J Med, 2005. **353**(15): p. 1591-600.
406. Ulvestad, B., et al., *Incidence trends of mesothelioma in Norway, 1965-1999.* Int J Cancer, 2003. **107**(4): p. 494-98.
407. Helland, Å., S. Solberg, and O.T. Brustugun, *Incidence and survival of malignant pleural mesothelioma in Norway: a population-based study of 1686 cases.* J Thorac Oncol, 2012. **7**(12): p. 1858-61.
408. Tsao, A., et al., *Malignant pleural mesothelioma.* J Clin Oncol, 2009. **27**(12): p. 2081-90.
409. Yates, D.H., et al., *Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases.* Thorax, 1997. **52**(6): p. 507-512.
410. Ray, M. and H.L. Kindler, *Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment.* Chest, 2009. **136**(3): p. 888-96.
411. Scherpereel, A., 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): p. 479-95.
412. Kao, S.C., et al., *Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma.* J Thorac Oncol, 2011. **6**(3): p. 602-5.
413. Truong, M.T., et al., *Malignant pleural mesothelioma: role of CT, MRI, and PET/CT in staging evaluation and treatment considerations.* Semin Roentgenol, 2013. **48**(4): p. 323-34.

414. Hollevoet, K., et al., *Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis*. J Clin Oncol, 2012. **30**(13): p. 1541-9.
415. Husain, A.N., 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): p. 647-67.
416. Chirieac, L.R., et al., *The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura*. Am J Cancer Res, 2011. **1**(1): p. 14-24.
417. Rusch, V.W., et al., *The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma*. J Thorac Oncol, 2016. **11**(12): p. 2112-2119.
418. Flores, R.M., et al., *Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(4): p. 763-768.
419. Sorensen, J.B., et al., *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*. J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(5): p. 1090-1096.
420. Rice, D.C., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(3): p. 862-8; discussion 883-9.
421. Stahel, R.A., et al., *Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. **21** Suppl 5, p. v126-8.
422. Sugarbaker, D.J., 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): p. 54-63.
423. Treasures, T., et al., *Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study*. Lancet Oncol, 2011. **12**(8): p. 763-72.
424. de Perrot, M., 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): p. 1413-8.
425. Krug, L.M., 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): p. 3007-13.
426. Weder, W., et al., *Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed*

- by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*, 2007. **18**(7): p. 1196-202.
427. Cao, C.Q., et al., *A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma*. *J Thorac Oncol*, 2010. **5**(10): p. 1692-703.
428. Ung, Y.C., et al., *The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review*. *Radiother Oncol*, 2006. **80**(1): p. 13-8.
429. Bissett, D., F.R. Macbeth, and I. Cram, *The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1991. **3**(6): p. 315-7.
430. Holsti, L.R., et al., *Altered fractionation of hemithorax irradiation for pleural mesothelioma and failure patterns after treatment*. *Acta Oncol*, 1997. **36**(4): p. 397-405.
431. De Ruyscher, D. and B. Slotman, *Treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey*. *Radiotherapy and Oncology*, 2003. **68**(3): p. 299-302.
432. van Thiel, E.R., V.F. Surmont, and J.P. van Meerbeeck, *Malignant pleural mesothelioma: when is radiation therapy indicated?* *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011. **11**(4): p. 551-60.
433. Waite, K. and D. Gilligan, *The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007. **19**(3): p. 182-7.
434. Bydder, S., et al., *A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis in malignant mesothelioma*. *Br J Cancer*, 2004. **91**(1): p. 9-10.
435. O'Rourke, N., et al., *A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma*. *Radiother Oncol*, 2007. **84**(1): p. 18-22.
436. Kelly, R.J., F. Sharon, and R. Hassan, *Chemotherapy and targeted therapies for resectable malignant mesothelioma*. *Lung Cancer*, 2011. **73**(3): p. 256-60.
437. Ellis, P., et al., *The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline*. *J Thorac Oncol*, 2006. **1**(6): p. 591-601.
438. Vogelzang, N.J., 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): p. 2636-2644.
439. van Meerbeeck, J.P., et al., *Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(28): p. 6881-9.
440. Green, J., et al., *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).*
441. Santoro, A., 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): p. 756-63.*
 442. O'Brien, M.E., 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): p. 270-5.*
 443. Zalcman, G., et al., *Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2016. 387(10026): p. 1405-14.*
 444. Grosso, F., et al., *Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. J Clin Oncol, 2017. 35(11): p. 3591-3600.*
 445. Maio, M., et al., *Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Oncol, 2017. 18(9): p. 1261-1273.*
 446. Hillerdal, G., et al., *Treatment of malignant pleural mesothelioma with carboplatin, liposomized doxorubicin, and gemcitabine: a phase II study. J Thorac Oncol, 2008. 3(11): p. 1323-1333.*
 447. Shaw, P. and R. Agarwal, *Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1).*
 448. Anderson, S.P. and Y. Takahama, *Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. Trends Immunol, 2012. 33(6): p. 256-63.*
 449. Kelly, R.J., *Thymoma versus thymic carcinoma: differences in biology impacting treatment. J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11(5): p. 577-83.*
 450. Masaoka, A., *Staging system of thymoma. J Thorac Oncol, 2010. 5(10 Suppl 4): p. 304-12.*
 451. Romi, F., *Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. Autoimmune Dis, 2011. 2011: p. 474512.*
 452. Detterbeck, F.C., et al., *The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. J Thorac Oncol, 2011. 6(7 Suppl 3): p. S1710-6.*
 453. Ruffini, E., et al., *Management of thymic tumors: a survey of current practice among members of the European Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Oncol, 2011. 6(3): p. 614-23.*
 454. Marom, E.M., *Advances in thymoma imaging. J Thorac Imaging, 2013. 28(2): p. 69-80; quiz 81-3.*

455. Romi, F., et al., *Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients*. J Neurol, 2000. **247**(5): p. 369-75.
456. Fujii, Y., *Published guidelines for management of thymoma*. Thorac Surg Clin, 2011. **21**(1): p. 125-9, viii.
457. Marchevsky, A., et al., *Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(7 Suppl 3): p. S1724-9.
458. Detterbeck, F.C., 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): p. S1730-8.
459. Okumura, M., 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): p. 624-37.
460. Carter, B.W., et al., *IASLC/ITMIG Staging System and Lymph Node Map for Thymic Epithelial Neoplasms*. Radiographics, 2017. **37**(3): p. 758-776.
461. Falkson, C.B., et al., *The management of thymoma: a systematic review and practice guideline*. J Thorac Oncol, 2009. **4**(11): p. 911-9.
462. Komaki, R. and D.R. Gomez, *Radiotherapy for Thymic Carcinoma: Adjuvant, Inductive, and Definitive*. J Thorac Oncol, 2014. **3**: p. 330.
463. Ruffini, E., et al., *Thymic Carcinoma: A Cohort Study of Patients from the European Society of Thoracic Surgeons Database*. J Thorac Oncol, 2014. **9**: p. 541-548.
464. Huang, J., et al., *Standard outcome measures for thymic malignancies*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(7 Suppl 3): p. S1691-7.
465. Korst, R.J., et al., *Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **147**(1): p. 36-44, 46.e1.
466. Hamaji, M., et al., *A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma*. Eur J Cardiothorac Surg, 2015. **47**(4): p. 602-7.
467. Wen, M.L., et al., *Chemotherapy for thymic carcinoma and advanced thymoma in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **8**: p. CD008588.
468. Berardi, R., et al., *Thymic neoplasms: An update on the use of chemotherapy and new targeted therapies. A literature review*. Cancer Treat Rev, 2014. **40**(4): p. 495-506.
469. Loehrer, P.J., et al., *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): p. 293-9.
470. Rajan, 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): p. 191-200.
471. Lee, T.H., et al., *Derivation and prospective validation of a simple index for*

prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation, 1999.
100(10): p. 1043-9.

UTGATF

18 Vedlegg

18.1 Stadium og TNM-system, lungekreft

18.1.1 TNM klassifisering, UICC 8. utgave

T – Primary Tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour 3 cm or less in greatest diameter surrounded by lung or visceral pleura without evidence of main bronchus
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma
T1a	Tumour 1 cm or less in greatest diameter
T1b	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm
T1c	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm
T2	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features: Involves main bronchus (without involving the carina); invades visceral pleura, associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region
T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm
T2b	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm
T3	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall, phrenic nerve, parietal pericardium, or associated separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; or separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

International Association for the Study of Lung Cancer, 2015

Figur 24 Lungekreft TNM 8

18.1.2 **Stadieinndeling, UICC 8. utgave**

STAGE	T	N	M
Occult	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)/T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a/M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

Figure 25 Lungekreft stadiuminndeling TNM

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	I	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

International Association for the Study of Lung Cancer, 2015

Figure 26 Lungekreft stadiuminndeling TNM 8

18.1.3 Lymfeknute-oversikt, UICC 7. utgave

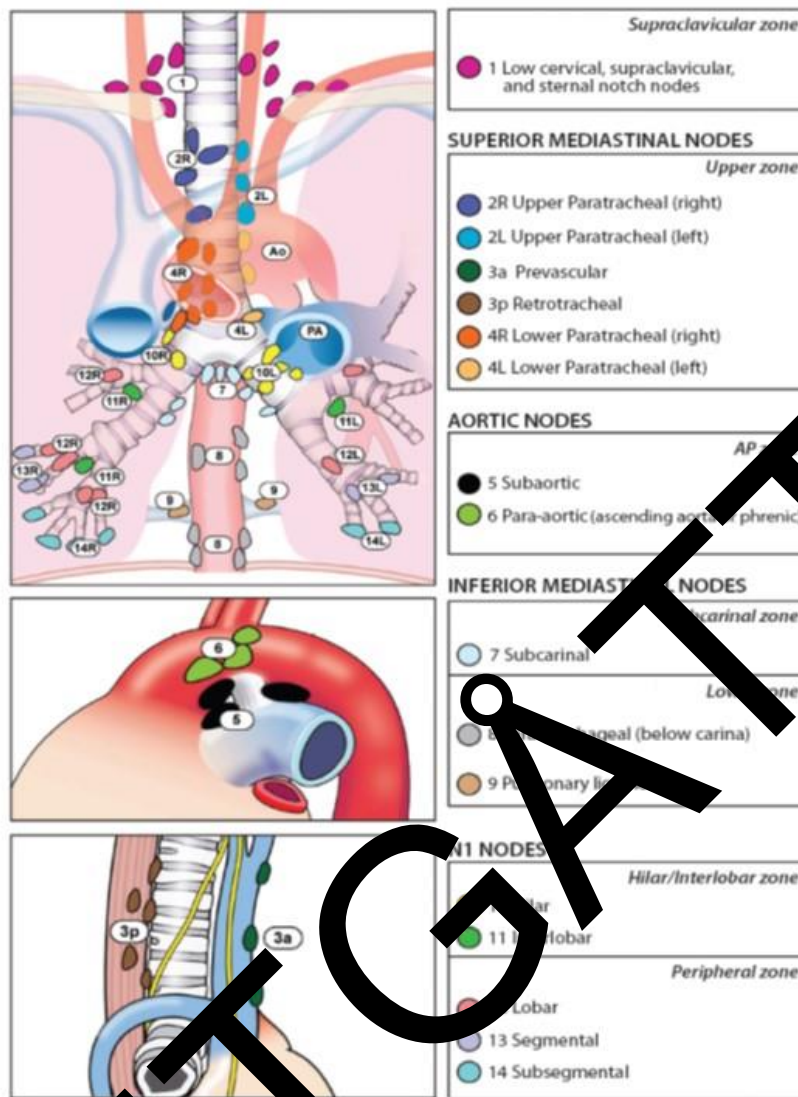


Figure 27 Kart over lymfeknute-stasjoner

Lymfeknutestadier i toraks: De ulike lymfeknute-nivåene er definert for CT, og man bør være oppmerksom på midtlinjen som er venstreforskjøvet i nivå 2-4; og grensen mellom mediastinale og hilære lymfeknuter, dvs. mellom nivå 4 og 9. Lateral, der precarinale lymfeknuter kan være lokalisert i nivå 10. (Fritt etter The IASLC Lung Cancer Staging Project, 7th ed 2009) [150] – Lymph node map (<http://iaslc.org/about-iaslc/publications/>) med gode illustrasjoner både for bronkoskopi og radiologi.

-	-	-	+	Supraklavicular/Scalenus (ipsi- og/eller kontralateral)	
-	-	-		Kontralateral	Mediastinal
-	-	+		Ipsilateral	

-	-	+		Subcarinal
-	-	-	+	Kontralateral
-	+			Ipsilateral
-	+			Peribronkial (ipsilateral)
N0	N1	N2	N3	Lymfeknute (N)

18.2 Vurdering av pasient

18.2.1 Respirasjonsfysiologisk utredning og preoperativ risikovurdering

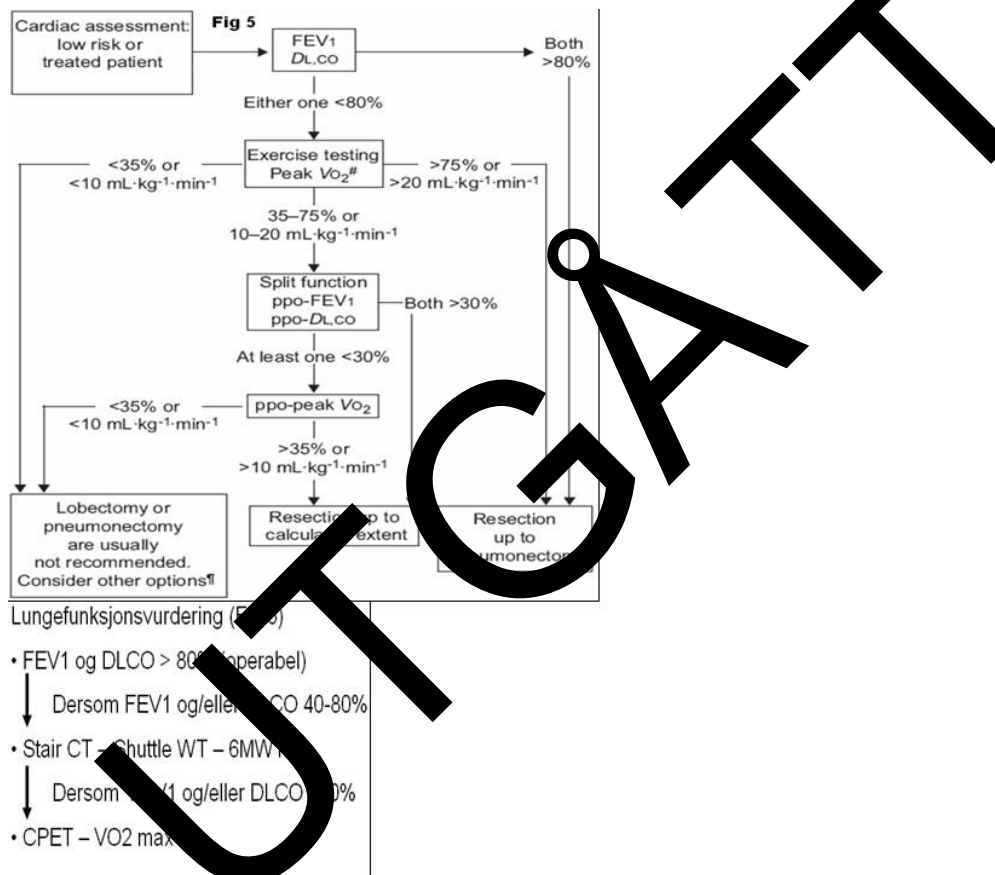


Figure 28 Respirasjonsfysiologisk utredning og preoperativ risikovurdering

18.2.2 Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO_2 Max

18.2.2.1 Lobektomi

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

Antall segmenter tiltenkt fjernet kirurgisk (totalt 19: høyre overlapp - 3, midtlapp - 2, høyre underlapp - 5, venstre overlapp - 3, lingula - 2, venstre underlapp - 4)

a = antall obstruerte segment som er tiltenkt fjernet

b = antall ikke-obstruerte segment som er tiltenkt fjernet

predikert postoperativ (ppo) FEV1 = pre FEV1 x ((19 - a) - b) / 19 - a

18.2.2.2 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

Eks "ppo FEV1" og operasjonsrisiko

Spirometri: FVC 2.5L (74%), **FEV1 1L (38%)**, FEV1% 72 (74% 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: $ppo\ FEV_1 = pre\ FEV_1 \times ((19-a) - b) / 19 - a$	<ul style="list-style-type: none">• Post-bronkodilatator FEV1 (pre FEV1, % pred)• Kvantitativ lunge-perfusjonsscintigrafi (TF)• Predikert postoperativ (ppo) FEV1: $ppo\ FEV_1 = pre\ FEV_1 \times (1 - \text{andel perfusjon resektert lunge})$
RUL =3, ML =2, RLL =5, LUL =2, LLL =3 Totalt 19 segmenter	

• **UL-lobectomi** (UL): $ppo\ FEV_1 = 1.0L \times 0.8 = 0.8L$ (30%)
(obstruerte = 0 og resekterte segmenter =4)

• **Bilobectomi (OL+Lingula)**: $ppo\ FEV_1 = 1.0L \times 0.7 = 0.7$ (27%)
(obstruerte = 0 og resekterte segmenter =5)

• **Pneumonectomi**:
 $ppo\ FEV_1 = 1.0L \times 0.5$ (19%)

Transfer factor (TF) og VO₂Max kan brukes på samme måte som FEV1

Figure 29 Eksempel på estimering av post-operativ lungefunksjon

18.2.3 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 –[471]

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 iskhemi, nitrat-behandling, eller patologiske Q-bølger i EKG, tidligere koronar revaskulering teller ikke alene)
3. Anamnese på hjertesvikt (kompensert eller tidligere)
4. Diabetes mellitus, IDDM (insulinavhengende)
5. Tidligere hjerneslag
6. Preoperativ serum kreatinin >2.0 mg/dL (177 µmol/L)
Sannsynlighet for kardial død, non-fatal myokard infarkt, og non-fatal hjertestans uavhengig 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

18.2.4 Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet

Modellen som beregner risikoen for malignitet beskrives ved følgende ligning [31]:

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

$a = -6.8272 + (0.0391 \times \text{alder}) + (0.7957 \times \text{tobakksrøyking}) + (1.3388 \times \text{kreft}) + (0.1274 \times \text{diameter}) + (1.0407 \times \text{spikulering}) + (0.7838 \times \text{lokalisasjon})$

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).

UTGÅTT



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