

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

---

Nasjonal faglig retningslinje  
PUBLIKASJONSNUMMER: IS-2994

UTGÅTT

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

Utgitt: 04/2021 20. utgave

Bestillingsnummer: IS-2994  
ISBN 978-82-8081-639-9

Utgitt av: Helsedirektoratet

Kontakt: Avdeling spesialisthelsetjenester

Postadresse: Pb. 2020 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo

Tlf.: 810 20 050  
Epost: [postmottak@helsedir.no](mailto:postmottak@helsedir.no)  
[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)

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

Tidligere utgaver:

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

# Forord

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

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

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

Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom er publisert 14.04.2021



Bjørn Guldvog

Helsedirektør

# Innhold

Forord	2
<b>Innledning</b>	<b>13</b>
<b>Sammendrag av anbefalingene</b>	<b>16</b>
<b>1 Figurliste</b>	<b>32</b>
<b>2 Forkortelser</b>	<b>33</b>
<b>3 Epidemiologi</b>	<b>39</b>
3.1 Forekomst	39
3.1.1 Kjønn	40
3.1.2 Alder	41
3.2 Stadiefordeling	42
3.3 Histologi	43
3.4 Røyking	43
3.5 Overlevelse	45
<b>4 Fastlegens arbeid og ansvar ved lungekreft, mesoteliom og thymom</b>	<b>47</b>
4.1 Fastlegens rolle i forebygging av lungekreft	47
4.2 Fastlegens rolle i diagnostikk og henvisning til pakkeforløp ved lungekreft	47
4.3 Fastlegens rolle for lungekreftpasienter som mottar tumorrettet behandling	48
4.4 Fastlegens rolle for pasienter som er i kontrollopplegg etter lungekreftbehandling	49
4.5 Fastlegens rolle for pasienter som har avsluttet oppfølging for lungekreft på sykehus	49
4.6 Fastlegens rolle for overlevere etter lungekreft	50
4.7 Fastlegens rolle ved tilbakefall og spredning av lungekreft	50
4.8 Fastlegens arbeid med palliasjon og omsorg ved livets slutt for lungekreftpasienter	50
<b>5 Forløpstider</b>	<b>52</b>
5.1 Om Pakkeforløp for kreft	52
5.2 Forløpstider for lungekreft	52
<b>6 Diagnostikk og utredning</b>	<b>54</b>

6.1	Hensikt	54
6.2	Presentasjonsformer	54
6.3	Utredning av lungekreft – generell oversikt	54
6.3.1	Anamnese og klinisk undersøkelse	55
6.3.2	Histologiske eller cytologiske undersøkelser	55
6.3.3	Bildedagnostikk	55
6.3.4	Invasiv diagnostikk av primærtumor	55
6.3.5	Invasiv diagnostikk av patologiske mediastinale lymfeknuter	56
6.4	Preoperative vurderinger	57
6.4.1	Lungefunksjonsundersøkelser og vurdering av operabilitet	57
6.4.2	Hjertefunksjon og vurdering av operabilitet	58
6.5	Funksjonsstatus – Performance status (PS)	58
6.6	Bildedagnostikk	59
6.6.1	Rtg toraks	60
6.6.2	CT toraks og abdomen	61
6.6.3	PET-CT	64
6.6.4	Ultralyd	66
6.6.5	MR	66
6.6.6	Responseevaluering med RECIST	67
6.7	Laboratorietester	69
6.7.1	Tumormarkører	69
6.8	Prøvetaking til morfologisk diagnostikk	69
6.8.1	Sputumcytologi	69
6.8.2	Bronkoskopi med biopsi/cytologi og endobronkial ultralyd (EBUS)	69
6.8.3	Endøsofageal ultralydveiledet fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC)	71
6.8.4	Transtorakal lungebiopsi (TTNA)	71
6.8.5	Biopsi av ekstrapulmonale lesjoner	72
6.8.6	Mediastinoskopi	72
6.8.7	Torakoskopi	72
6.8.8	Pleuravæskeanalyse	72

6.9	Histopatologisk diagnostikk	73
6.9.1	Generelt om besvarelse av små biopsier og resektater	73
6.9.2	Besvarelse av resektater	74
6.9.3	Histopatologisk klassifisering	74
6.9.4	Tabell WHO klassifikasjon av lungetumorer	77
6.9.5	Spesifikt om immunhistokjemi (IHK) og molekulære tester	80
6.9.6	Væskebiopsier/flytende biopsier (liquid biopsies)	85
6.10	Solitær pulmonal nodulus (SPN)	85
6.10.1	Definisjon	85
6.10.2	Deteksjon av pulmonale noduli	86
6.10.3	Karakteristika ved lungelesjoner	86
6.10.4	Klassifikasjon av noduli	89
6.10.5	Anbefalinger for oppfølging av subsolide noduli	90
6.11	Screening for lungekreft	92
6.11.1	Generelle forutsetninger	92
6.11.2	Utfordringer ved lungekreft-screening	92
6.11.3	Lavdose CT-screening	92
6.11.4	Konklusjon	93
6.12	Kreftmelding	93
6.13	Oppsummering utredning av lungekreft	94
6.13.1	Røykeslutt	95
<b>7</b>	<b>Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)</b>	<b>96</b>
7.1	Kirurgi	96
7.1.1	Indikasjoner	97
7.1.2	Spesielle situasjoner	97
7.1.3	Kirurgisk teknikk	98
7.2	Strålebehandling	100
7.2.1	Preoperativ strålebehandling	100
7.2.2	Postoperativ strålebehandling	100
7.2.3	Stereotaktisk strålebehandling	101
7.2.4	Protonterapi	101

7.2.5	Radiofrekvensablasjon (RFA)	101
7.3	Kombinert onkologisk behandling	102
7.3.1	Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi	102
7.3.2	Preoperativ kjemoterapi	103
7.3.3	Adjuvant (konsoliderende) kjemoterapi etter kurativ strålebehandling	103
7.3.4	Behandling ved stadium III	104
7.4	Sulcus superior tumor (Pancoast-tumor) og lokalavanserte brystveggsulster	106
7.4.1	Utredning	106
7.4.2	Konkomitant kjemoradioterapi	106
7.4.3	Strålebehandling	107
7.4.4	Medikamentell behandling	107
7.4.5	Kirurgi	107
7.4.6	Postoperativ behandling	107
7.5	Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft	108
7.5.1	Oppfølging av komplikasjoner	108
7.5.2	Oppfølging med hensyn til tumorresidiv	109
7.5.3	Oppfølging med hensyn til utvikling av ny primærtumor	109
7.5.4	Oppfølgingsintensitet og undersøkelsesmetoder	109
<b>8</b>	<b>Ikke-kurativ behandling av NSCLC</b>	<b>111</b>
8.1	Palliativ strålebehandling	112
8.1.1	Torakal bestråling	112
8.1.2	Hjernemetastaser	112
8.1.3	Skjelettbestråling	114
8.2	Palliativ lungekirurgi	114
8.3	Medikamentell behandling i førstelinje	114
8.3.1	Førstelinjes behandling, ikke-plateepitelkarsinom, ikke-mutert	114
8.3.2	Førstelinjes behandling, ikke-plateepitelkarsinom, mutasjonspositiv	116
8.3.3	Førstelinjes behandling, plateepitelkarsinom	116
8.3.4	Førstelinjes behandling, andre histologier	118

8.4	Måltrettet behandling	119
8.4.1	EGFR-mutasjon	119
8.4.2	ALK-translokasjon	122
8.4.3	BRAF-mutasjon	125
8.4.4	ROS1-translokasjon	126
8.5	Behandling ved progresjon	126
8.5.1	Progresjon etter førstelinjes platinumdublett i kombinasjon med immunterapi (adenokarsinom uten mutasjoner og plateepitelkarsinom)	126
8.5.2	Progresjon etter førstelinjes immunterapi gitt som monoterapi	127
8.5.3	Progresjon etter førstelinjes platinumdublett	127
8.6	Immunterapi: bivirkninger, behandlingsvarighet og annet	130
8.6.1	Bivirkninger ved immunterapi	130
8.6.2	Behandlingsvarighet ved immunterapi, og kontrollopplegg etter avsluttet behandling	130
8.6.3	Vaksinering, kortisonbruk og komorbiditet relatert til immunterapi	132
8.7	Angiogenesehemmere	132
8.8	Beinresorpsjonshemmere	133
8.9	Bronkoskopisk intervensjon	134
8.9.1	Indikasjoner	134
8.9.2	Behandlingsresultater	135
8.9.3	Organisering av tilbudet i Norge	136
8.9.4	Henvisning	136
8.10	Kontrollopplegg etter ikke-kurativ behandling	137
8.10.1	Kontroll etter 1. linje	137
8.10.2	Kontroll etter ytterligere behandlingslinjer	137
<b>9</b>	<b>Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - begrenset sykdom</b>	<b>139</b>
9.1	Definisjon begrenset sykdom (LS-SCLC), behandlingsmodaliteter og behandlingseffekt	139
9.2	Kirurgisk behandling	139
9.3	Onkologisk behandling	140



9.3.1	Medikamentell behandling	140
9.3.2	Strålebehandling	142
9.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand	144
9.5	Kontroll etter behandling	145
9.6	Behandling ved residiv og plagsomme symptomer	145
<b>10</b>	<b>Ikke-kurativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - utbredt sykdom</b>	<b>147</b>
10.1	Definisjon utbredt sykdom	147
10.2	Medikamentell behandling	147
10.2.1	Karboplatin-etoposid	148
10.2.2	ACO	148
10.2.3	Karboplatin-irinotekan	148
10.2.4	Immunterapi	149
10.3	Strålebehandling	150
10.3.1	Torakal strålebehandling	150
10.3.2	Hjernebestråling	150
10.4	Pasienter over 75 år eller pasienter i redusert allmenntilstand	152
10.5	Kontroll etter gjennomført primærbehandling	153
10.6	Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer	153
<b>11</b>	<b>Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner</b>	<b>154</b>
11.1	Vena cava superior syndrom (VCSS) - Stokes krage	154
11.1.1	Symptomer	155
11.1.2	Diagnostikk	155
11.1.3	Behandling	155
11.2	Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier	156
11.2.1	Symptomer	156
11.2.2	Diagnostikk	156
11.2.3	Behandling	156
11.3	Malign medullakompresjon	157
11.3.1	Symptomer	157
11.3.2	Diagnostikk	157

11.3.3 Behandling	157
11.4 Hyperkalsemi	158
11.4.1 Typiske symptomer	158
11.4.2 Diagnostikk	158
11.4.3 Differensialdiagnose	158
11.4.4 Behandling	158
11.5 Tromboembolisk sykdom hos kreftpasienter	159
11.6 Infeksjonsbehandling og vaksinerings	159
11.7 Ekstravasering av cellegift	159
<b>12 Palliasjon</b>	<b>160</b>
12.1 Definisjon	160
12.2 Systematisk kartlegging av symptomer	160
12.3 Vanlige tilstander og symptomer hos pasienter med lungekreft	160
12.3.1 Ernæring	161
12.3.2 Fysisk aktivitet	161
12.3.3 Smerte	161
12.3.4 Pustebesvær	161
12.3.5 Angst	161
12.4 Omsorg ved livets slutt	161
<b>13 Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet neuroendokrint karsinom)</b>	<b>163</b>
13.1 Patologi	163
13.2 Neuroendokrine lungesvulster	163
13.3 Histologisk undersøkelse	164
13.4 Typiske og atypiske karsinoide svulster	164
13.4.1 Utredning	165
13.4.2 Kirurgi	165
13.4.3 Medikamentell behandling	166
13.4.4 Strålebehandling	167
13.4.5 Kontroller	167
13.4.6 Behandlingsansvar	167
13.5 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC)	168
13.5.1 Utredning	168

13.5.2 Kirurgi	168
13.5.3 Kjemoterapi	168
13.5.4 Strålebehandling	169
13.5.5 Kontroller	169
<b>14 Malignt pleuralt mesoteliom (C45)</b>	<b>170</b>
14.1 Årsak og insidens	170
14.2 Sykdomsutvikling	170
14.3 Arbeidsmedisinsk vurdering	170
14.4 Diagnostikk	171
14.5 TNM-8 klassifisering for malignt mesoteliom	171
14.6 Multimodal behandling i forbindelse med kirurgi av mesoteliom	173
14.6.1 Kirurgi	173
14.6.2 Postoperativ strålebehandling	175
14.6.3 Adjuvant kjemoterapi	175
14.7 Strålebehandling	176
14.7.1 Strålebehandling mot toraksvegg	176
14.7.2 Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler	177
14.8 Medikamentell behandling	177
14.8.1 Kjemoterapi	177
14.8.2 Immunterapi	178
14.9 Pleurodese	178
14.10 Palliativ kirurgi	179
<b>15 Thymus-svulster (C37)</b>	<b>180</b>
15.1 Stadielinndeling	180
15.2 Utredning	180
15.3 Myastenia gravis	181
15.4 Patologi	181
15.4.2 Immunhistokjemi	182
15.5 Kirurgisk behandling	183
15.5.1 Behandlingsstrategi	183
15.6 Onkologisk behandling	184
15.6.1 Ikke-kurativ behandling	185
15.7 Oppfølging	186

<b>16</b>	<b>Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene</b>	<b>187</b>
16.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	187
16.2	Kunnskapsbasert prosess	188
16.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	188
16.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	189
16.4.1	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (03/2013)	189
16.4.2	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (01/2014)	191
16.4.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 3. utgave (09/2014)	192
16.4.4	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 4. utgave (12/2014)	193
16.4.5	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 5. utgave (05/2015)	194
16.4.6	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 6. utgave (06/2016)	195
16.4.7	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 7. utgave (10/2016)	195
16.4.8	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 8. utgave (08/2017)	196
16.4.9	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 9. utgave (02/2018)	197
16.4.10	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 10. utgave (05/2018)	197
16.4.11	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 11. utgave (07/2018)	197
16.4.12	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 12. utgave (12/2018)	198
16.4.13	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 13. utgave (09/2019)	198
16.4.14	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 14. utgave (10/2019)	198
16.4.15	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 15. utgave (12/2019)	198
16.4.16	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 16. utgave (04/2020)	198
16.4.17	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 17. utgave (09/2020)	198
16.4.18	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 18. utgave (11/2020)	198
16.4.19	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 19. utgave (01/2021)	198
16.4.20	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 20. utgave (04/2021)	199
16.5	Habilitet	199
16.6	Oppdatering av retningslinjene	199
<b>17</b>	<b>Referanser</b>	<b>200</b>
<b>18</b>	<b>Vedlegg</b>	<b>241</b>
18.1	Stadium og TNM-system, lungekreft	241
18.1.1	TNM klassifisering, UICC 8. utgave	241
18.1.2	Stadieinndeling, UICC 8. utgave	242
18.1.3	Lymfeknute-oversikt, UICC 8. utgave	243

18.2	Vurdering av pasient	244
18.2.1	Respirasjonsfysiologisk utredning og preoperativ risikovurdering	245
18.2.2	Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO <sub>2</sub> Max	245
18.2.3	Kardial funksjon og vurdering av operabilitet	246
18.2.4	Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet	248

UTGÅTT

# Innledning

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

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

Dette handlingsprogrammet er oppdatert i henhold til tilgjengelig litteratur, og hvor også andre lands retningslinjer er benyttet som grunnlag for anbefalingene. Det norske handlingsprogrammet ble nylig vurdert sammen med de andre nordiske lands retningslinjer, og ble omtalt på følgende vis: «The Norwegian guidelines are developed and updated according to the most rigorous methodology and have so far been updated most frequently» [1].

Det vises til følgende sentrale retningslinjer:

- Svenske retningslinjer: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/>
- Danske retningslinjer: <http://www.lunsecancer.dk/referenceprogram/>
- Andre europeiske retningslinjer:
  - European Society of Medical Oncology  
<http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-Cancer>
  - European Society of Thoracic Surgeons:  
[http://www.ests.org/guidelines\\_and\\_evidence/ests\\_guidelines.aspx](http://www.ests.org/guidelines_and_evidence/ests_guidelines.aspx)
  - Britiske retningslinjer:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg122>
- Amerikanske retningslinjer:
  - National Comprehensive Cancer Centers:  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
  - American College of Chest Physicians:  
<https://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/CHEST-Guideline-Topic-Areas/Thoracic-Oncology>

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

<http://icgi.net/studieapp>

<http://www.nlccg.no>

<http://kliniskestudier.helsenorge.no>

<http://clinicaltrials.gov>

### **Hovedpunkter under revisjon desember 2019**

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

### **Revisjon april 2020**

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

### **Revisjon september 2020**

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

### **Revisjon november 2020**

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

### **Revisjon januar 2021**

Lorlatinib (Lorviqua) som andrelinjebehandling for ALK-positiv lungekreft er omtalt, etter at behandlingsmuligheten nå har positivt vedtak i Beslutningsforum – med innføringsdato 15. januar 2021 (avsnitt 8.4.2). Nye resultater ved adjuvant kjemoterapi med inklusjon av cisplatin/pemetreksed som et

alternativ til cisplatin/vinorelbin ved ikke-plateepitelkarsinom er også omtalt (avsnitt 7.3.1). Videre er teksten ved hjernemetastaser justert ved at systemisk behandling kan forsøkes i stedet for helhjernebestråling (avsnitt 8.1.2). Endelig er moderne behandlingssprinsipper ved dyp venetrombose/lungeemboli omtalt, idet DOAK er omtalt som behandling i stedet for lavmolekylært heparin (avsnitt 11.5).

### Revisjon mars 2021

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

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

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

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



# Sammendrag av anbefalingene

## 6 Diagnostikk og utredning side 54

### LUNGEFUNKSJON OG PREOPERATIV VURDERING

Kandidater for kurativ behandling anbefales vurdert i tverrfaglig møte (lungelege, onkolog, radiolog, nukleærmedisiner, patolog og toraskirurg) (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 supplere utredningen med lavteknologisk belastningstest (Stair climbing test, 6MWT eller Shuttle Walk Test) samt kalkulere ppo FEV1 og ppo DLCO (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 toraks tas på liberal indikasjon og innen en virkedag ved symptomer eller 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).

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

### PET-CT

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

Positive PET-CT-funn må avklares cyto-/histologisk ved annen radiologisk eller invasiv diagnostikk hos pasienter der resultatet er avgjørende for videre behandling (B). PET-CT har ikke dokumentert verdi i oppfølgingen etter kurativ behandling eller i monitorering av behandlingseffekt (D).

#### MR

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

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

CT caput med intravenøs kontrast kan være et alternativ ved kontraindikasjoner mot MR. MR total-columna og bekken tas ved mistanke om malign medullakompresjon. MR binyrer kan være aktuelt om CT er inkonklusiv.

#### LABORATORIEPRØVER

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

#### BRONKOSKOPI

CT toraks/øvre abdomen skal være utført før bronkoskopi.

Biopsring av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve.

Indikasjon for EBUS:

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

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

Indikasjon for røntgengjennomlysning: Perifer tumor.

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

#### PRØVETAKING TIL MORFOLOGISK DIAGNOSTIKK

Ved mistenkt lungekreft velges undersøkelser som gir både cytologisk / histologisk diagnose og samtidig høyeste cTNM (stadium) (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, når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne cytologien / biopsien og det ikke er kontraindisert (A).

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

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

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

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

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

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

#### HISTOPATOLOGISK DIAGNOSTIKK

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 subtypebestemmelse ikke er mulig ved hjelp av morfologi eller immunhistokjemi kan terminologien NSCC-NOS brukes, men det skal tilstrebtes en mer spesifikk diagnose (A).

AIS (adenokarsinom in situ), MIA (minimale invasivt adenokarsinom), adenoskvamøst karsinom og storcellet karsinom diagnostiseres ikke på små biopsier eller ved cytologiske prøver (A).

Alle NSCLC 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 %, 50-74 % og 75-100 %.

Molekylærpatologisk undersøkelse (NGS anbefales) for EGFR-, ALK- og ROS1-mutasjoner anbefales gjort av alle NSCLC ikke-plateepitelkarsinom (A)

Det anbefales at IHK benyttes som primærskanning for ALK- og ROS1-rearrangering (A). BRAF-analyse kan vurderes, dersom negative analyser for EGFR / ALK / ROS1.

#### SOLITÆRE PULMONALE NODULI

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

aktuelle undersøkelser innhentes for sammenligning ettersom de kan vise stabilitet eller vekst

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

Maligne: Utreddes som primær lungekreft.

Benigne: Ingen kontroll nødvendig.

Ved ikke kategoriserbare solide noduli <8 mm anbefales oppfølging i henhold til Figur 18.

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

## 7 Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) side 96

### KURATIV BEHANDLING NSCLC

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

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

Stadium III: Ved N0-N1: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet eller cN2:

Kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi, etterfulgt av immunterapi ved PD-L1-pos.

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

### KIRURGI NSCLC

Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.

En bloc-reseksjon tilstrebes ved innvekst i nabostrukturer.

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

Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknutedisseksjon.

Ved ufri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.

### POSTOPERATIV STRÅLETERAPI

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

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

Postoperativ stråleterapi kan vurderes ved makroskopisk irradikalitet (R2), i så fall gis 2

Gy x 30-35 = 60-70 Gy, eventuelt konkomitant med kjemoterapi som ved primær kjemoradiasjon.

#### ADJUVANT KJEMOTERAPI

Kun aktuelt ved stadium II og IIIA (A).

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

Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.

Aktuelt hos pasienter  $\leq 70$  år i god allmenntilstand (ECOG 0-1).

"Biologisk unge"  $> 70$  år bør vurderes for adjuvant kjemoterapi, karboplatin (AUC 6 om mulig) 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.

#### KJEMORADIOIMMUNOTERAPI VED STADIUM III

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

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

#### PANCOAST-SVULSTER

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

Konkomitant strålebehandling (2 Gy x 25) gis med to kurer platinumbasert kjemoterapi med 3 ukers mellomrom. Deretter fornyet operasjonsvurdering.

#### KONTROLLER ETTER KURATIV BEHANDLING

En måned etter avsluttet kurativ behandling:

Sykehistorie og klinisk undersøkelse

Røntgen toraks

Eventuelt CT ca 6 uker etter avsluttet torakal strålebehandling

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

Sykehistorie og klinisk undersøkelse

CT toraks 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 ingen dokumentert rolle i oppfølgingen (C).

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

## 8 Ikke-kurativ behandling av NSCLC side 111

#### PALLIATIV STRÅLETERAPI MOT TORAKS

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

Hos pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og uten vekttap kan finere fraksjonering (3 Gy x 10-13 eller 2,8 Gy x 15) vurderes (A).

#### HJERNEBESTRÅLING

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

Ved 1-4 hjernemetastaser bør stereotaktisk teknikk benyttes.

Ved >4 hjernemetastaser og relativt god allmenntilstand gis total hjernebestråling (3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5).

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

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

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

Kombinasjonsbehandling med fire kurer pembrolizumab (200 mg flat dose), pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup>) og karboplatin (AUC 5) hver 3. uke, etterfulgt av pembrolizumab (200 mg) og pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup>) inntil progresjon eller inntil 2 år (A).

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

#### FØRSTELINJEBEHANDLING AV PASIENTER MED PLATEEPITELKARSINOM

Kombinasjonsbehandling med fire kurer pembrolizumab (200 mg flat dose), paklitaksel (200 mg/m<sup>2</sup>) og karboplatin (AUC 6) hver 3. uke etterfulgt av pembrolizumab (200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke) inntil progresjon eller inntil to år (A).

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

#### PÅVIST AKTIVERENDE EGFR-MUTASJON

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

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

Ved progresjon etter osimertinib, eller ved ikke påvist T790M-mutasjon bør pasienter vurderes for behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin.

Inklusjon i kliniske studier kan være et alternativ.

#### PÅVIST ALK-POSITIVITET

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

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

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

Ved progresjon uten videre tilgjengelig ALK-rettet behandling bør pasienter vurderes for kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin.  
Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

#### PÅVIST ROS1-POSITIVITET

TKI-behandling med krizotinib (250 mg x 2) bør gis i førstelinje inntil progresjon.  
Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

#### BEHANDLING VED PROGRESJON

Pasienter som har fått kombinasjonsbehandling immunterapi + kjemoterapi i førstelinje kan vurderes for docetaksel.

Pasienter som har fått monoterapi immunterapi i førstelinje kan vurderes for platinumdublett i andrelinje, og ev. docetaksel i tredjelinje.

Pasienter som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi.

Pasienter som har fått kjemoterapi i førstelinje og immunterapi i andrelinje og som igjen progredierer kan vurderes for tredjelinjes kjemoterapi med docetaksel.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

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

#### SPESIFIKT VEDRØRERENDE IMMUNTERAPI

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

Immunterapi anbefales ikke gitt utover 24 måneder.

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

Steroidbruk skal minimeres, men utelukker ikke immunterapi.

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

#### ANGIOGENESEHEMMERE

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



målrettet behandling.

#### BEINRESORPSJONSHEMMERE

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

#### BRONKOSKOPISK INTERVENSJON

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

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

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

#### KONTROLLOPPLEGG ETTER IKKE-KURATIV BEHANDLING

Pasienter med inkurabel lungekreft bør ha et aktivt og individuelt tilpasset kontrollopplegg.

Etter førstelinjes behandling anbefales individuelt tilpasset relativt tett kontrollopplegg.

## 9 Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - begrenset sykdom side 139

#### KIRURGISK BEHANDLING AV SCLC

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

Startutredning er som regel CT 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 gis adjuvant 4 kurer kjemoterapi (B) før profylaktisk hjernebestråling (A). Ved 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 gis postoperativ torakal strålebehandling. Denne bør starte innen 20-28 dager fra kjemoterapistart (C).

#### KJEMOTERAPI VED LS-SCLC

Pasienter med LS-SCLC tilbys fire kurer cisplatin/etoposid (A). Karboplatin kan erstatte cisplatin ved redusert nyrefunksjon, redusert allmenntilstand (ECOG 2-3), eller ved signifikant komorbiditet (D).

#### STRÅLETERAPI VED LS-SCLC

Konkomitant torakal stråleterapi (TRT) skal i utgangspunktet tilbys alle pasienter med LS-SCLC (unntak: reseserte stadium I-pasienter der mediastinum er verifisert negativ) (A). Det anbefales oppstart av TRT 20-28 dager etter kjemoterapistart. I praksis gis 2. eller 3. cellegiftkur mens strålebehandlingen pågår. Kurintervaller på 3 uker skal opprettholdes (B).

Hyperfraksjonert stråleterapi med 1,5 Gy x 2 x 20 etterstrebes (B). Alternativt gis 1,5 Gy x 2 x 15, 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, LS-SCLC

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

Øvrige LS-SCLC 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).

#### ELDRE PASIENTER MED LS-SCLC

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).

#### RESIDIV, LS-SCLC

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 dersom ACO ikke er aktuelt. (C).

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

## 10 Ikke-kurativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - *utbredt sykdom* side 147

#### KJEMOTERAPI ES-SCLC

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

Førstelinje kjemoterapi ved ES-SCLC er fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmenntilstand (ECOG 0-2) (A).

Selv ved ECOG 3-4 bør det vurderes kjemoterapi hvis redusert allmenntilstand er klart relatert til pasientens lungekreft (D).

Vedlikeholdsbehandling har ingen plass ved ES-SCLC (B).

#### STRÅLETERAPI ES-SCLC

Rutinemessig torakal stråleterapi anbefales ikke ved ES-SCLC.

Torakal strålebehandling er aktuelt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks (A).

#### HJERNEBESTRÅLING ES-SCLC

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

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

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

#### ELDRE PASIENTER MED ES-SCLC

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 bedre tolerert behandling (eks. peroral monoterapi) eller utelate kjemoterapi (D).

#### RESIDIV, ES-SCLC

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

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

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

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

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

## 11 Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner side 154

#### VENA CAVA SUPERIOR-SYNDROM

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

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

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).

#### KOMPRESJON AV SENTRALE LUFTVEIER

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x 2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart (D). Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig. Ved kjent NSCLC eller uavklart histologi bør det vurderes intervensjonsbronkoskopi med laserbehandling og/eller stenting, deretter strålebehandling (D). Ved kjent SCLC gis primært kjemoterapi (D). Det kan gis strålebehandling om kjemoterapi er kontraindisert. Ved residiv i tidligere bestrålt område vurderes intervensjonsbronkoskopi med stenting og/eller laserbehandling (D).

#### MALIGN MEDULLAKOMPRESJON

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x 2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart (D). Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig. Henvvisning øhj. til multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) (D). Ved steroideffekt eller om pasienten er medisinsk inoperabel, velges strålebehandling som primærbehandling. Fraksjonering bør velges utfra forventet levetid:  
<6 mndr: 8 Gy x 1  
6-12 mndr: 4 Gy x 5  
>12 mndr: 3 Gy x 10  
Ved forverring under pågående strålebehandling, bør man vurdere om nevrokirurg/ortoped skal konsulteres på nytt med tanke på kirurgisk dekompresjon eller om iverksatt behandling skal avbrytes (D).

#### HYPERKALSEMI

Rehydrering med 2000 ml NaCl/døgn (D).  
Bisfosfonat i form av zoledronat 4 mg eller pamidronat 90 mg (A).  
Ved manglende respons kan en ny dose bisfosfonat gis etter 7-10 dager (D).

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

#### KARSINOIDER

Karsinoider utredes og stadiesettes som lungesvulster for øvrig.  
Ved typiske karsinoider stadium I og II og atypiske karsinoider anbefales

somatostatinreseptor-basert bildediagnostikk.

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

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). Adjuvant kjemoterapi er ikke indisert.

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

Kontroller bør tilpasses individuelt, og pasienten bør følges i minimum 10 år etter operasjon (D).

#### STORCELLET NEVROENDOKRINT 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 SCLC og strålebehandles som ved NSCLC (C).

## 14 Malignt pleuralt mesoteliom (C45) side 170

#### UTREDNING AV MESOTELIOM

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

Ved sterk mistanke om mesoteliom, ved diagnostisk usikkerhet eller når radikal behandling vurderes, skal pasienten henvises tverrfaglig møte ved universitetssykehus (A).

CT toraks med kontrast er basis for diagnostikk og staging (C).

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

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

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

#### KIRURGI AV MESOTELIOM

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

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

I Skandinavia henvises disse pasientene til Onkologisk avd, Rigshospitalet, København for endelig utredning og kirurgi.

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

#### 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 4 Gy x 5 eller 3 Gy x 10-13, evt normofraksjonert stråleterapi til 40-50 Gy (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 allmenntilstand (ECOG 0-2) 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). Det er bedre effekt og lengre overlevelse ved tidlig oppstart.

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

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

#### PLEURODESE VED MESOTELIOM

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

Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes (A).

## 15 Thymus-svulster (C37) side 180

#### ADJUVANT BEHANDLING AV THYMOM

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

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

Neoadjuvant kjemoradioterapi kan vurderes ved primært inoperable svulster.

#### 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.



# 1 Figurliste

FIGUR 1 ALDERSJUSTERT INSIDENS RATE (ØVERST) OG PREVALENS OG INSIDENS I ABSOLUTTE TALL (NEDERST), LUNGEKREFT I NORGE (KREFTREGISTERET 2020)	40
FIGUR 2 ANTAL DØDSFALL FORÅRSAKET AV LUNGEKREFT I NORGE (DØDSÅRSAKSREGISTERET, 2020)	41
FIGUR 3 ALDERSFORDELING FOR LUNGEKREFT, MENN ØVERST, KVINNER NEDERST [5]	42
FIGUR 4 ANDELEN LUNGEKREFTPASIENTER SOM BLIR DIAGNOSTISERT MED METASTASER SYNES Å VÆRE LETT NEDADGÅENDE [6]	43
FIGUR 5 FORDELING AV HISTOLOGITYPEN OVER TID. KVINNER TIL VENSTRE, MENN TIL HØYRE [6].	43
FIGUR 6 ANDEL DAGLIGRØYKERE 1976-2020, 16-74 ÅR, ETTER KJØNN. (STATISTISK SENTRALBYRÅ 2021)	44
FIGUR 7 ANDEL DAGLIGRØYKERE I 2020, 16-74 ÅR, ETTER KJØNN. (STATISTISK SENTRALBYRÅ 2021)	45
FIGUR 8 1- OG 5-ÅRS RELATIV OVERLEVELSE, ALLE STADIER SAMLET. TALL FRA KREFTREGISTERET 2018.	45
FIGUR 9 1-ÅRS OVERLEVELSE FOR PASIENTER DIAGNOSTISERT MED METASTATISK LUNGEKREFT (KREFTREGISTERET, 2019)	46
FIGUR 10 PAKKEFORLØPSTIDER FOR LUNGEKREFT	53
FIGUR 11 OPPSUMMERING AV UTREDNING MED BILDEDIAGNOSTIK OG BIOPSERING	56
FIGUR 12 ERS/ESTS RETNINGSLINJE FOR PREOPERATIV VURDERING [22]	57
FIGUR 13 ECOG-STATUS	59
FIGUR 14 RECIST 1.1. FOR MÅLBARE LESJONER ADAPTERT FRA REFERANSE [29]	68
FIGUR 15 RECIST 1.1. FOR IKKE-MÅLBARE LESJONER ADAPTERT FRA REFERANSE [29]	68
FIGUR 16 FLYTSKJEMA FOR BRUK AV IHK OG MOLEKYLÆRE MARKØRER. *VURDER EVENTUELT SKJÆRING AV SNITT TIL ALK- OG ROS1-IHK.	84
FIGUR 17 PERIFISSURALE LESJONER [116]	88
FIGUR 18 FLYTSKJEMA FOR OPPFØLGNING AV SOLIDE OG SUBSOLIDE NODULI [105]	91
FIGUR 19 RADIOKJEMOIMMUNOTERAPI FOR INOPERABEL STADIUM III NSCLC	105
FIGUR 20 FLYTSKJEMA FOR MULTIMODAL BEHANDLING AV PANCOAST-TUMOR	108
FIGUR 21 ALGORITME FOR BEHANDLING AV HJERNEMETASTASER	113
FIGUR 22 KOMBINASJONSBEHANDLING MED IMMUNTERAPI OG KJEMOTERAPI FOR ADENOKARSINOM	116
FIGUR 23 KOMBINASJONSBEHANDLING MED IMMUNTERAPI OG KJEMOTERAPI FOR PLATEEPITELKARSINOM	117
FIGUR 24 BEHANDLINGSLINJE FOR MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT. LEGG MERKE TIL AT ALGORITMEN INKLUDERER BEHANDLINGSOPPLEGG SOM IKKE ER VEDTATT INNFØRT I NYE METODER (MARKERT MED PRIKKEDE LINJER).	119
FIGUR 25 ALGORITME FOR BEHANDLING AV LS-SCLC	144
FIGUR 26 ALGORITME FOR BEHANDLING AV ES-SCLC	152
FIGUR 27 ALGORITME FOR BEHANDLING AV MESOTELIOM	176
FIGUR 28 LUNGEKREFT T-INNDELING, TNM 8	241
FIGUR 29 LUNGEKREFT TNM-INNDELING, TNM 8	242
FIGUR 30 LUNGEKREFT STADIUMINNDELING, TNM 8	242
FIGUR 31 KART OVER LYMFENUTESTASJONER	243
FIGUR 32 RESPIRASJONSFYSIOLOGISK UTREDNING OG PREOPERATIV RISIKOVURDERING	245
FIGUR 33 EKSEMPEL PÅ ESTIMERING AV POST-OPERATIV LUNGEFUNKSJON	246

## 2 Forkortelser

ACO	Cellegiftkombinasjonen doksorubicin (Adriamycin®), syklofosamid og vinkristin (Oncovin®)
ACTH	Adrenokortikotrop hormon
ADH	Antidiuretisk 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 (Cancer antigen 125)
CCG	Cellegiftkombinasjonen liposomal 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)
CPET	Preoperativ belastningstest (Cardiopulmonary exercise testing)

CR	Komplett respons (Complete response)
CT	Computer tomografi
cTNM	Klinisk TNM (Clinical TNM)
CTV	Makroskopisk tumorvev og subklinisk sykdom som tegnes inn ved stråleplanlegging (Clinical target volume)
DLCO	Gassdiffusjonskapasitet bedømt ved transferfaktor for CO (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), synonymt med TLCO
EBUS	Endobronkial ultralydundersøkelse (Endobronchial ultrasound)
EBUS-FNAC	Endobronkial ultralydundersøkelse med fin-nåls-aspirasjonscytologi (Endobronchial ultrasound with fine needle aspiration cytology)
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group)
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor (Epidermal growth factor receptor)
EKG	Elektrokardiogram
EML4-ALK	Fusjonsgenet echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) gene og anaplastic lymphoma kinase (ALK)
EPP	Ekstrapulmonal pleurektomi
ESMO	European society of medical oncology
EUS	Ultralydundersøkelse via øsofagoskopi (Esophageal ultrasound)
EUS-FNAC	Ultralydundersøkelse via øsofagoskopi med fin-nåls-aspirasjonscytologi (Esophageal ultrasound with fine needle aspiration cytology)
FDG	18-fluor deoksy gluokose (substrat ved PET-undersøkelse)
FEV1	Forsert ekspirasjonsvolum i ett sekund (Forced expiratory volume in 1 second)
FISH	Fluorescens <i>in situ</i> hybridisering
FNAC	Fin-nåls-aspirasjonscytologi (Fine needle aspiration cytology)
G-CSF	Beinmargsstimulerende stoff (Granulocyte colony stimulating factor)
GTV	Makroskopisk tumorvev som tegnes inn ved stråleplanlegging (Gross tumour volume)

Gy	Dosebenevning for ioniserende stråling (Grey)
Hb	Hemoglobin
HE	Hematoxylin-eosin
HER2	Human epidermal vekstfaktorreseptor 2
HPV	Humant papillomavirus
HR	Hazard ratio
HU	Houndsfield units
IHK	Immunhistokjemi, antistoff-basert fargemetode for patologisk diagnostikk av vevssnitt (Immunohistochemistry)
IMRT	Intensitetsmodulert stråleterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)
ITV	Makroskopisk tumorvev, subklinisk sykdom, og indre bevegelsesutslag som tegnes inn ved stråleplanlegging (Internal target volume)
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
KRAS	Produktet av et protoonkogen (Kirsten rat sarcoma virus-protein)
LD	Laktat dehydrogenase
LIS	Legemiddelinnkjøps samarbeid (egentlig navn nå er Avdeling for legemiddelinnkjøp i HINAS (Helseforetakenes innkjøpsservice AS))
Lkc	Leukocytter
MPM	Malignt pleuralt mesoteliom
MR	Magnetisk resonansavbildning
Mut-	Mutasjons-negativ
Mut+	Mutasjons-positiv
NaCl	Natriumklorid
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nd-YAG	Laser med neodymium-doped yttrium aluminium garnet

NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLCG	Norsk lungekreftgruppe (Norwegian lung cancer group)
NOS	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	Progresjonsfri overlevelse (Progression free survival)
PODLCO	Postoperativ DLCO
POFEV1	Postoperativ FEV1
proGRP	Serummarkør for SCLC (pro-gastrin releasing peptide)
pTNM	Patologisk definert TNM (postoperativt) (Pathological TNM)
PTV	Det volumet som skal ha forskrevet stråledose (Planning target volume)
PV	Cellegiftkombinasjonen cisplatin og etoposid
R0	Mikroskopisk frie reseksjonsrender
R1	Mikroskopisk restsykdom i reseksjonsrender
R2	Makroskopisk restsykdom i reseksjonsrender

RATS	Robotassistert torakoskopi
RFA	Radiofrekvensablasjon
ROS1	Et protoonkogen, reseptor tyrosin kinase (c-ros oncogene 1)
RR	Responstrate
RT	Strålebehandling (Radioterapi)
Rtg	Røntgen
SaO <sub>2</sub>	Oksygenmetning (Saturation level of oxygen in hemoglobin)
SBRT	Stereotaktisk strålebehandling utenfor hjernen (Stereotactic body radiation therapy)
SCLC	Småcellet lungekreft (Small cell lung cancer)
ES-SCLC	SCLC utbredt sykdom (Extended stage SCLC)
LS-SCLC	SCLC begrenset sykdom (Limited stage SCLC)
SD	Stabil sykdom (Stable disease)
SIADH	Uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
SPN	Solitær pulmonal nodulus
STAS	Spredning av tumorceller i alveolerom (Spread Through Alveolar Space; også kalt aerogen spredning)
SUV	Standard uptake value
TBC	Tuberkulose
TBNA	Transbronkial nåleaspirasjon
TKI	Tyrosinkinasehemmer (Tyrosin kinase inhibitor)
TLCO	Transfer factor of the lung for carbon monoxide, synonymt med DLCO
TNM	Klassifikasjonssystem basert på svulst (T, tumor), lymfeknute (N, nodule) og fjernspredning (M, metastase)
TRT	Torakal radioterapi

TTF-1	Tyreoida transkripsjonsfaktor-1
TTNA	Transtorakal nåleaspirasjon
TTNB	Transtorakal nålebiopsi
UL	Ultralyd (ultrasound)
VATS	Videoassistert torakoskopi
VCSS	Vena cava superior-syndrom
VDT	Volumdoblings-tid
VO <sub>2</sub> max	Maksimalt oksygenopptak

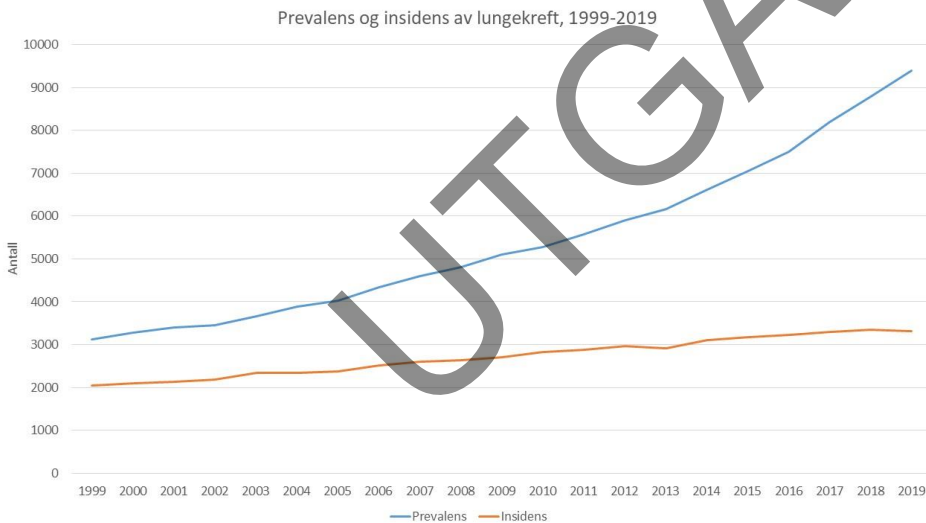
UTGÅTT

# 3 Epidemiologi

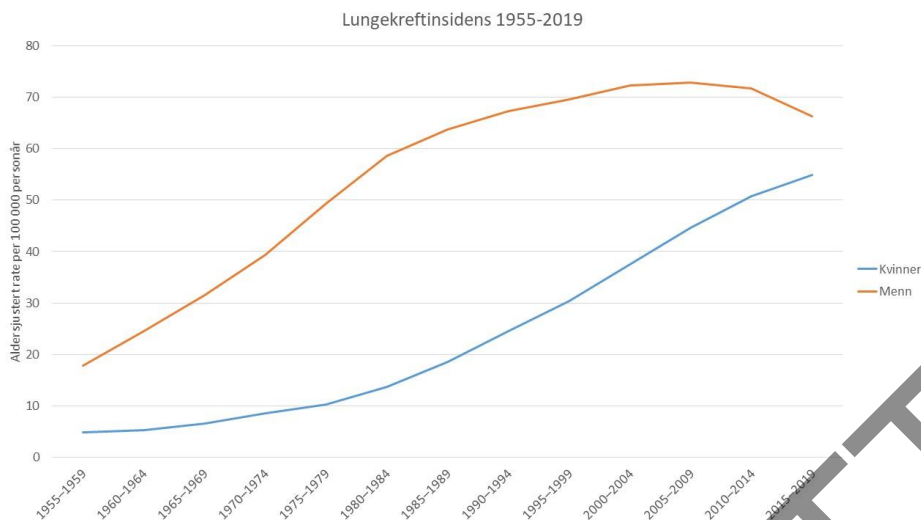
## 3.1 Forekomst

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge (<https://kreftregisteret.no>). På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen [2]. Lungekreft utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Insidensen stiger jevnt, mens prevalensen stiger bratt, og har blitt tredoblet siste 20 år (Figur 1). I 2019 ble det registrert 3320 nye tilfeller (<https://sb.kreftregisteret.no/insidens/>), og totalt 2129 døde av sykdommen dette året (en nedgang fra 2205 året før) (Dødsårsaksregisteret, (<http://statistikkbank.fhi.no/dar/>)). Lungekreft er kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2012 gikk nesten 33.000 leveår tapt pga lungekreft, omtrent like mange som av brystkreft, prostatakreft og tykktarmkreft sammenlagt [3]. På verdensbasis har en estimert at hele 1,6 millioner årlig dør av sykdommen [2].

Mesoteliom, thymom og kreft i trakea er alle langt sjeldnere. Mesoteliom diagnostiseres hos ca 10-15 kvinner og 60-70 menn per år, og dette har vært ganske stabilt de siste par tiår. Kreftregisteret har de siste 5 årene totalt registrert 8 menn og 11 kvinner med trakealkreft. Thymom er også en sjelden erititet.





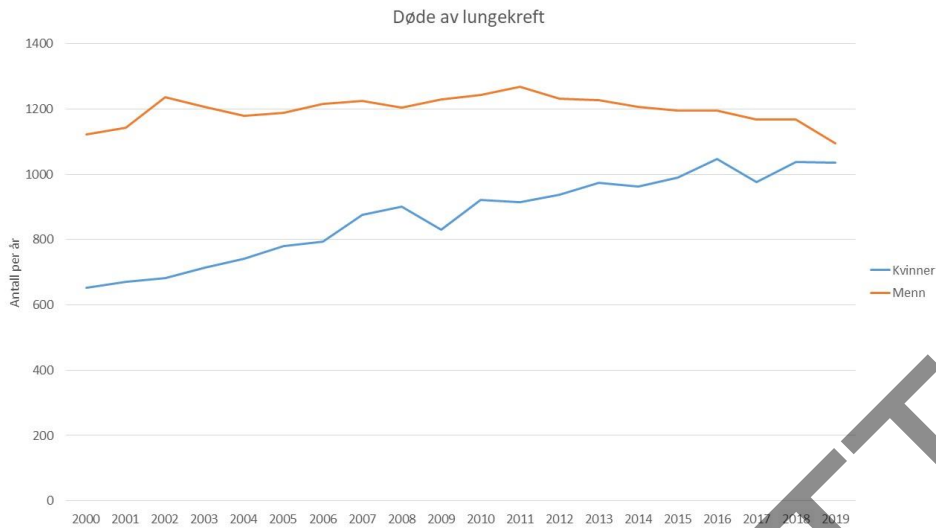


Figur 1 Aldersjustert insidensrate (øverst) og prevalens og insidens i absolutte tall (nederst), lungekreft i Norge (Kreftregisteret 2020)

### 3.1.1 Kjønn

I 2019 ble lungekreft påvist hos 1661 kvinner og 1659 menn. Dette var første år hvor det ble registrert flere lungekrefttilfeller hos kvinner enn hos menn. De siste årene har det vært en viss nedgang i aldersjustert forekomst hos menn, og kanskje har man passert toppen også for kvinner (Figur 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 2019 1:1. I aldersgruppene under 70 år er forekomsten av lungekreft høyere hos kvinner enn hos menn.

I 2019 døde 1094 menn og 1035 kvinner av lungekreft. Hos menn har det vært en gradvis nedgang over de siste år, og kanskje ser vi nå en avflating også hos kvinner (Figur 2).

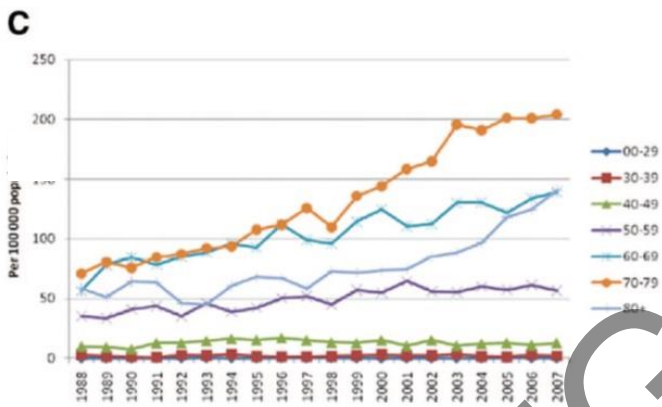
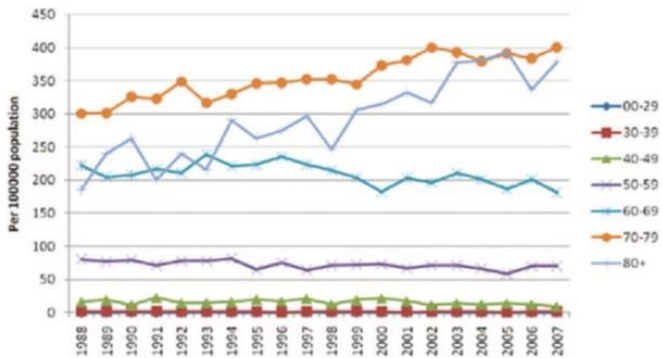


Figur 2 Antal dødsfall forårsaket av lungekreft i Norge (Dødsårsaksregisteret, 2020)

### 3.1.2 Alder

Mens den gjennomsnittlige årlig incidensøkningen fra 1988 til 2007 var 1,4 % for menn, var den 4,4 % for aldersgruppen over 80 år [4, 5]. 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 incidensøkning på 5,3 % i denne 20-årsperioden [5] (Figur 3).

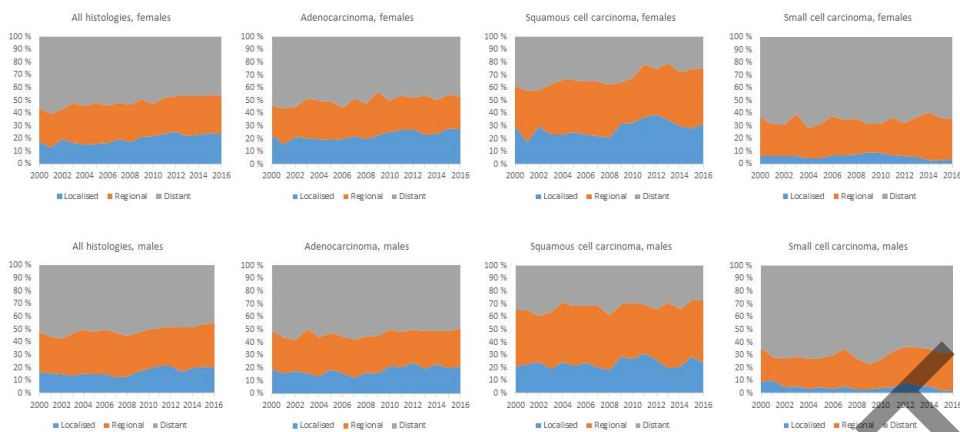
Det har ikke vært noen økning i incidensen i de yngste aldersgruppene. I perioden 2006-2010 fikk gjennomsnittlig tre personer under 30 år og 15 personer i alderen 30-39 år, diagnosen lungekreft hvert år [5].



Figur 3 Aldersfordeling for lungekreft, menn øverst, kvinner nederst [5]

### 3.2 Stadiefordeling

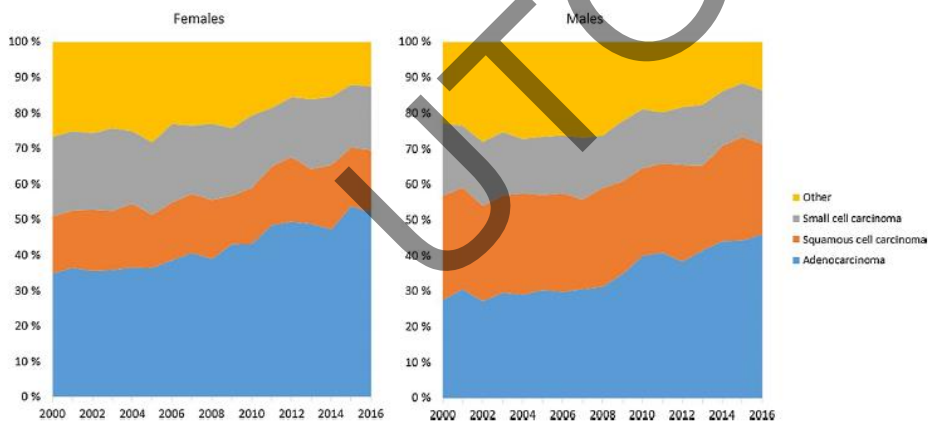
Kreftregisterets tall på stadiefordeling på diagnosetidspunktet er beheftet med noe usikkerhet, og oppgis som «lokalisert», «regional» eller «metastatisk». Det har vært en viss nedgang i andelen med metastatisk sykdom, og det er relativt store forskjeller i stadiumfordelingen blant de ulike histologiske subtypene (Figur 4). Spesielt småcellet lungekreft oppdages sjelden i lokalisert situasjon og blir følgelig svært sjelden operert.



Figur 4 Andelen lungekreftpasienter som blir diagnostisert med metastaser synes å være lett nedadgående [6]

### 3.3 Histologi

Tradisjonelt har lungekreft vært dominert av plateepitelkarsinom. I Norge som i andre vestlige land har andelen adenokarsinomer økt, og er nå den vanligste subtype hos begge kjønn, henholdsvis 52% av alle lungekrefttilfeller hos kvinner og 46% hos menn i 2016 [6] (Figur 5).



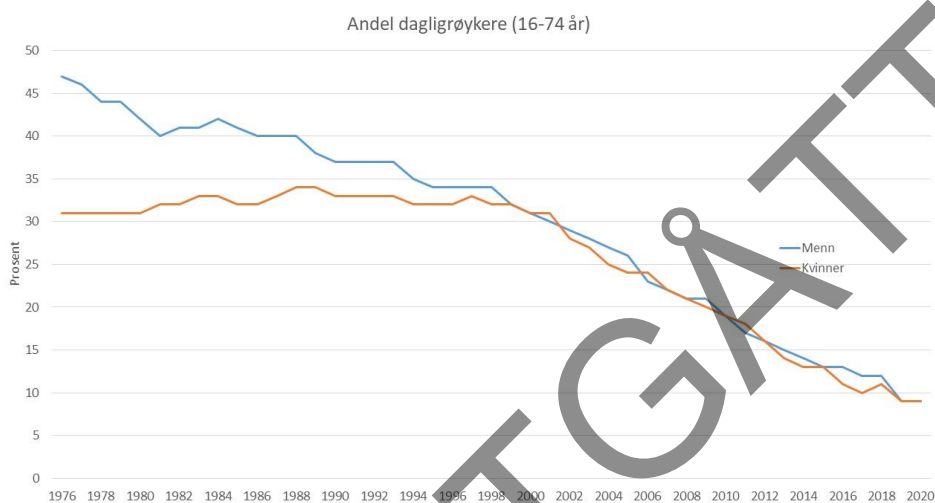
Figur 5 Fordeling av histologityper over tid. Kvinner til venstre, menn til høyre [6].

### 3.4 Røyking

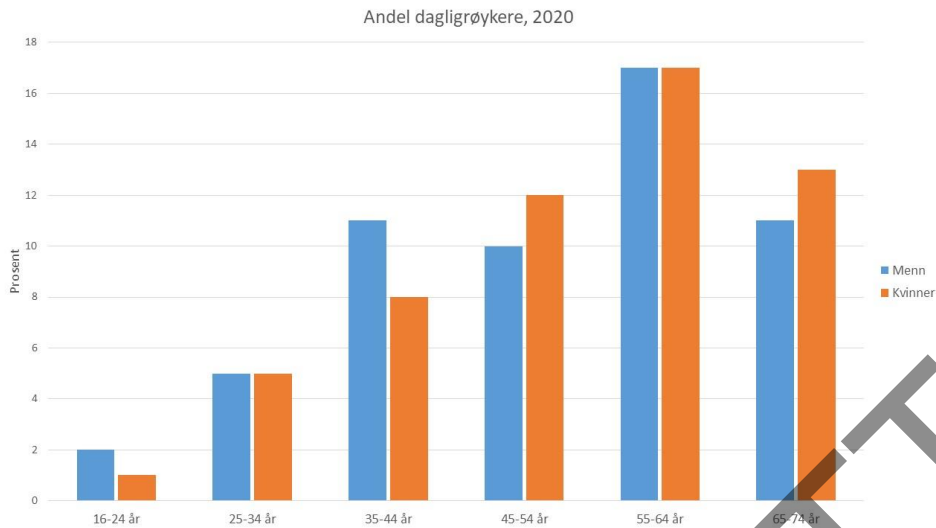
Røyking er den dominerende risikofaktor for lungekreft. I Norden regner en med at røyking forklarer 80-90 % av tilfellene. En studie utført ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksposisjon, selv etter korrigering for røykevaner [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 (Figur 6, Figur 7). Men andelen respondenter som oppgir å røyke av og til har holdt seg 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].



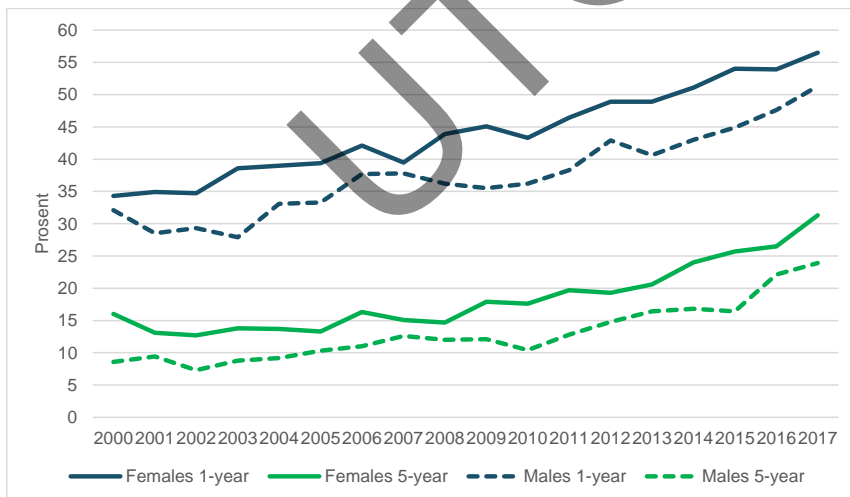
Figur 6 Andel dagligrøykere 1976-2020, 16-74 år, etter kjønn. (Statistisk sentralbyrå 2021)



Figur 7 Andel dagligrøykere i 2020, 16-74 år, etter kjønn. (Statistisk sentralbyrå 2021)

### 3.5 Overlevelse

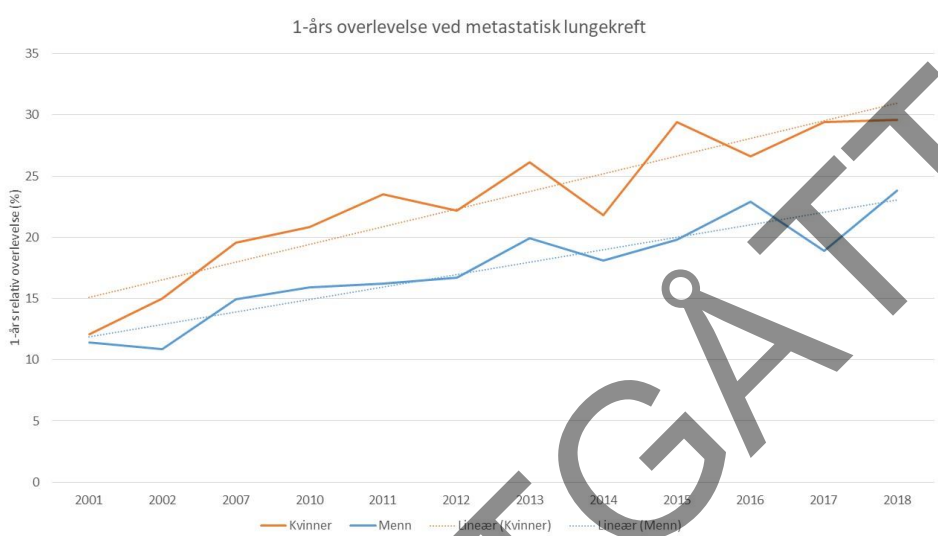
For alle stadier under ett var 5-års relativ overlevelse 23,9 % for menn og 31,3 % for kvinner i 2017, hvilket var mer enn en fordobling sammenlignet med 15 år tidligere (Figur 8). Også ett- og to-års overlevelsen har økt tilsvarende. Median overlevelse har økt fra 6,5 mndr i 2000 til 14,3 mndr i 2016 for kvinner, mens tilsvarende tall for menn var 5,4 og 11,4 mndr.



Figur 8 1- og 5-års relativ overlevelse, alle stadier samlet. Tall fra Kreftregisteret 2018.

De fleste langtidsoverlevende er operert, men pasienter som har fått stereotaktisk strålebehandling kan også forvente god overlevelse [6]. I 2017 var 5-års relativ overlevelse for «lokalisert sykdom» 94,3 % for kvinner og 89,9 % for menn, mens tilsvarende tall for «regional sykdom» var 66,2 % for kvinner og 65,6 % for menn. For lungekreftopererte er risikoen større for å dø av lungekreft enn av andre årsaker selv mer enn 5 år etter operasjonen [10].

Pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft har fortsatt en dyster prognose, men det har vært en ikke ubetydelig forbedring de siste år (Figur 9). Man kan håpe at denne positive utviklingen aksellererer nå med de mer effektive behandlingsmulighetene, spesielt for ikke-småcellet lungekreft.



Kommentert [OTB1]: oppdater

Figur 9 1-års overlevelse for pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft (Krefregisteret, 2019)

# 4 Fastlegens arbeid og ansvar ved lungekreft, mesoteliom og thymom

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

## 4.1 **Fastlegens rolle i forebygging av lungekreft**

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

*Forekomst og risikofaktorer:* Se Handlingsprogrammets kapittel 3 Epidemiologi side 39.

*Arvelighet:* Det er ingen kjent arvelighet for lungekreft

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

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

*Miljøfaktorer:* Ca 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksposisjon, selv etter korrigering for røykevaner. Fastlegene 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, dyspné, 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. Det må i henvisning til bildediagnostikk opplyses om eventuelle risikofaktorer.

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

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

Lenke til [Pakkeforløpet for lungekreft](#)

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

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

Se også kapittel 11 Komplikasjoner ved lungekreft og øyeblikkelig hjelp-situasjoner side 154.

### **4.3 Fastlegens rolle for lungekreftpasienter som mottar tumorrettet behandling**

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

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

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

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

#### **4.4 Fastlegens rolle for pasienter som er i kontrollopplegg etter lungekreftbehandling**

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

Se også kapittel 7.5 Oppfølging og etterkontroll etter kurativ behandling for lungekreft side 108, og kapittel 9.5 Kontroll etter behandling side 145.

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

Se også generelt dokument om fastlegens rolle: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/fastlegens-rolle-ved-kreft>.

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

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

- Behandle redusert lungefunksjon og respirasjonssvikt etter kirurgiske behandling
- Behandle eventuell KOLS
- Motivere/opprettholde motivasjon for røykestopp.
- Behandle smerter etter lungekirurgi
- Behandle infeksjoner.
- Følge opp senskader etter behandling (blant annet nevropati), utmattelse og andre senplager.
- Følge opp med pneumokokk- og influensavaksine.
  - Disse vaksinene gis etter Folkehelseinstituttets anbefalinger. Influensavaksine kan gis under cellegiftbehandling, men bør settes så lang tid fra en cellegift-infusjon som mulig. Pneumokokkvaksine settes hvert 10. år, og bør for å få maksimal effekt settes før eller etter en periode med cellegiftbehandling. Ufra foreliggende data kan vaksinering gjøres med vanlig effekt, og uten mer bivirkninger, samtidig med pågående immunterapi [11]
- Bistå i rehabilitering og oppmuntre til egentrening.
- Bistå med eventuell sykemelding/friskmeldingsprosess.
- Fange opp symptom på tilbakefall og/eller spredning og henvise til nytt pakkeforløp

Mange lungekreftpasienter avslutter aktiv behandling og kontroll på sykehus fordi sykdommen har kommet over i palliativ fase. Se 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 dyspné og redusert lungefunksjon etter kirurgi, smerter i brystkassen, parestesier etter cellegiftbehandling og asteni. Fastlegen må behandle og følge opp disse.

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

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

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

#### **4.7 Fastlegens rolle ved tilbakefall og spredning av lungekreft**

Rehenvise til pakkeforløp. Samme symptomer som førstegangs – presentasjon.

Lenke til Handlingsprogrammet kapittel 6.2 Presentasjonsformer side 54.

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

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

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

Lenke til Handlingsprogrammets kapittel 12 Palliasjon side 160.

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

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

Lenke til <http://legemiddelhandboka.no>

UTGÅTT

# 5 Forløpstider

## 5.1 Om Pakkeforløp for kreft

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Forløpstider for lungekreft

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

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

Figur 10 Pakkeforløpstider for lungekreft

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

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

# 6 Diagnostikk og utredning

## 6.1 Hensikt

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

## 6.2 Presentasjonsformer

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

- **Patologisk bildefunn:** på røntgen toraks eller CT toraks-abdomen, hvor bilder ofte er tatt på annen indikasjon enn symptomer fra lunge/luftveier.
- **Symptomer forårsaket av tumors lokalisasjon i lunge / luftveier** – ny eller endret hoste og oppspytt, hemoptyse, tung pust, tilbakevendende luftveisinfectionsjoner, heshet, vena cava superior-syndrom, smerter i brystkasse.
- **Symptomer fra metastaser torakalt eller ekstratorakalt** – lokale symptomer fra skjelett, lever, binyrer, hjerne, ryggmarg, samt lymfeknutemetastaser i toraks og/eller buk og/eller andre lokalisasjoner eller generelle symptomer som fatigue, nattesvette og ufrivillig vekttap. Men, metastaser trenger ikke gi symptomer, og de kan være påvist mer tilfeldig (bildediagnostikk eller ved klinisk undersøkelse).
- **Paraneoplastiske fenomener** (hyppigst forekommende ved småcellet lungekreft) – SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion), økt ACTH-sekresjon, hyperkalsemi, anoreksi, ufrivillig vekttap, tromboemboli, nevropsykiatriske og nevrologiske fenomener inkluderer Lambert Eaton myastent syndrom [12]

## 6.3 Utredning av lungekreft – generell oversikt

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

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

Utredningen skal gi svar på følgende:

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

### 6.3.1 Anamnese og klinisk undersøkelse

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

### 6.3.2 Histologiske eller cytologiske undersøkelser

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

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

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

### 6.3.3 Bildediagnostikk

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

### 6.3.4 Invasiv diagnostikk av primærtumor

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

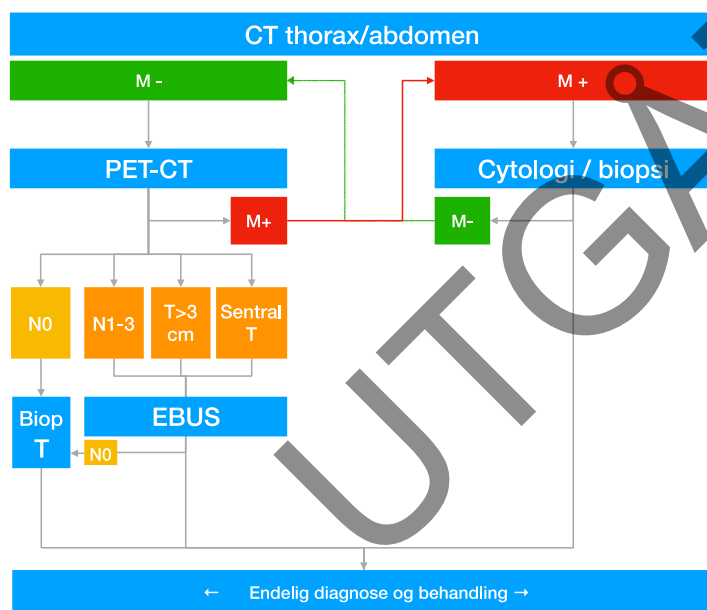


### 6.3.5 Invasiv diagnostikk av patologiske mediastinale lymfeknuter

- **Når kun CT foreligger:** Ved forstørrede N2-N3 lymfeknuter (>10mm i kortakse), vurderes finnålsaspirasjon (FNA), helst med EBUS/EUS FNA.
- **Når PET-CT foreligger:**
  - PET positive lymfeknuter (uavhengig av størrelse) skal undersøkes med FNA, helst EBUS/EUS FNA, subsidiært mediastinoskopi [13, 14].
  - PET-CT-negativt mediastinum med enten a) sentral primærtumor (CT eller bronkoskopisk), b) cN1-mistanke, eller c) tumor over 3 cm (særlig adenokarsinomer med høyt FDG-opptak gir relativt høy sannsynlighet for tilstedeværelse av mediastinale lymfeknutemetastaser [13-16].
  - ERS/ESTS Guidelines [16] anbefaler evaluering av sentrale mediastinale lymfeknuter (f.eks. 4/LR og 7) med EBUS på denne indikasjonen.

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

For oppsummering, se Figur 11 side 56.



Figur 11 Oppsummering av utredning med bildediagnostikk og biopsiering

1. Hvis CT viser ekstratorakal sykdom eller kontralaterale lungemetastaser, er pasienten uaktuell for kurativ behandling (med unntak av solitære binyre- og hjernemetastaser, se avsnitt 7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase side 97). Det faglig riktige og mest kostnadseffektive er derfor å ta biopsi av metastaser (M+) først, uten PET-CT.
2. Hvis CT kun viser intratorakal sykdom er pasienten potensielt aktuell for kurativ behandling og det bør da tas PET før videre biopsiering.
3. Biopsi av primærlesjon (T) er kun aktuelt hvis det ikke finnes M+ eller N+, (bortsett fra når

det er sikker utbredt sykdom og T ligger enklest tilgjengelig).

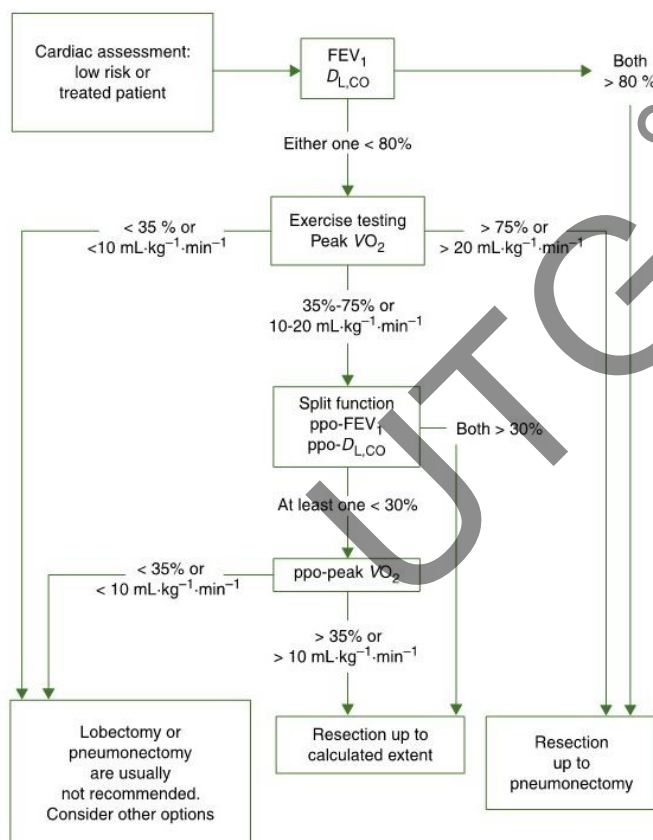
## 6.4 Preoperative vurderinger

### 6.4.1 Lungefunksjonsundersøkelser og vurdering av operabilitet

Alle pasienter som utredes for lungetumor bør få utført **spirometri (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: [17-22].

Et av de mest anbefalte algoritmene for preoperative vurdering er utarbeidet av Brunelli et al [20]:



Figur 12 ERS/ESTS retningslinje for preoperativ vurdering [22]

Mål postbronkodilatator FEV1 og DLCO (uavhengig av FEV1 verdi). Dersom begge er  $\geq 80\%$  vil 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<sub>2</sub>Max (ppo VO<sub>2</sub>Max).

Det er akseptert å bruke lavteknologisk CPET (CardioPulmonary Exercise testing), for eksempel trappetest i en grov vurdering av hjerte-lungefunksjonen ved FEV1 og/eller DLCO 40-80 %. Dersom kjent lungesykdom eller forventet ventilasjon-perfusjon mismatch, vurderes ventilasjons-perfusjons-scintigrafi (VQ-scan) [20].

Alternativ utredning til VO<sub>2</sub>max, f.eks ved FEV1 og/eller DLCO 40-80 %:

- a) **4 etg trappetest** (*Stair climbing test*): påkrevet  $\geq 22$  m trappe-lengde, med puls-, O<sub>2</sub>-saturasjons- og dyspnoe-vurdering under jevn gange i et tempo pasienten bestemmer selv (trinnhøyde 15-17 cm 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  $< 22$  m trappe-lengde bør henvises videre til VO<sub>2</sub>-max (CPET – Tredemølle – Sykkeltest). Hvis resultatet ved trappetest er lavere enn fire etasjer (uten pauser) anbefales ergospirometri.
- b) **Intervall-test** (*Shuttle walk test*): 10 m strekning som gjentas med økende hastighet til pasienten ikke orker mer, med puls-, O<sub>2</sub>-saturasjons- og dyspnoe-vurdering. Omtrent tilsvarende utsagnsverdiverdi som 4 etasjers trappe test. Hvis resultatet ved *shuttle walk test*  $< 400$ m anbefales ergospirometri.
- c) **6 min gangtest** (6MWT, *6 minute walk test* eller  $> 400$  m gangtest): gjentar 30-50m gange i jevn submaksimal ytelse, med puls-, O<sub>2</sub>-saturasjons- og dyspnoe-vurdering. Denne testen regnes som mindre egnet til kardiopulmonal testing (CPET) enn a) og b). Hvis resultatet ved 6-min gangtest  $< 500$  meter anbefales ergospirometri.

Formler for beregning av predikert postoperativ (ppo) FEV1, DLCO og VO<sub>2</sub>Max etter kirurgisk reseksjon finnes i vedlegget: 18.2.2 Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO<sub>2</sub>Max side 245.

#### 6.4.2 Hjertefunksjon og vurdering av operabilitet

Dersom pasienten har symptomer og tegn på hjertesykdom og/eller tidligere kjent hjertesykdom, bør han/hun utredes hjertemedisinsk for avklaring om hjertesykdommen har konsekvenser for planlagt lungekreftbehandling, for eksempel radikal strålebehandling eller kurativ kirurgi [23, 24]. Konklusjon og uttalelse fra kardiolog bør da inneholde en gradert risikoangivelse (lav – middels – høy) for hjertekomplikasjoner ledsaget av planlagt behandling. ESC (European Society of Cardiology) og ESA (European Society of Anaesthesiology) har i 2009 publisert en artikkel (stort dokument) som tar for seg pre-operativ vurdering av risiko for hjerte-komplikasjoner ved ikke-hjerte-kirurgi. Se også vedlegget: 18.2.3 Kardial funksjon og vurdering av operabilitet side 246.

#### 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

Figur 13 ECOG-status

#### ANBEFALING

##### LUNGEFUNKSJON OG PREOPERATIV VURDERING

Kandidater for kurativ behandling anbefales vurdert i tverrfaglig møte (lungelege, onkolog, radiolog, nukleærmedisiner, 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 supplere utredningen med lavteknologisk belastningstest (Stair climbing test, 6MWT eller Shuttle Walk Test) samt kalkulere ppo FEV1 og ppo DLCO (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).

## 6.6 Bildedagnostikk

### 6.6.1 Rtg toraks

Generelt:

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

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

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

De vanligste funn på røntgen toraks ved lungekreft er:

- Perifer fortetning eller rundskygge
- Forstørret hilus
- Breddet økt mediastinum
- Atelektase
- Ensidig pleuravæske

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

- Hemoptyse

eller

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

eller

- Symptom eller funn som gir mistanke om metastaser fra lungekreft (for eksempel i hjerne, skjelett, lever eller hud, cervical-/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 langsomt tilbake, skal pasienten henvises til lungelege for snarlig (uten opphold) videre utredning.

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

### 6.6.2 CT toraks og abdomen

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

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

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

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

Små pasienter (<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 [25]
  - Sammenhengende snitt, maks 3 mm, helst overlappende
    - I tre plan med middels støyreducerende algoritme
  - Lungene rekonstrueres i tillegg med
    - Maks 3 mm aksiale sammenhengende snitt og kantforsterkende algoritme
    - 8 mm aksiale MIP hvis CAD (computed-assisted image analysis) ikke brukes systematisk
    - Minimum 1.5 mm aksiale sammenhengende snitt med middels støyreducerende algoritme

### 6.6.2.2 Beskrivelse av CT toraks og øvre abdomen

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

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

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

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

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

#### 6.6.2.2.2 Forslag til CT beskrivelse ved primærdiagnostikk

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

Formuleringer som ikke passer inn må fjernes.

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

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

CT beskrives slik at den kan brukes til vurdering i henhold til RECIST-kriterier [26]. Dvs. at det på bildene settes og i beskrivelsen angis mål på mållesjoner der en i utgangspunktet velger de som er best egnet. Maksimalt fem lesjoner og maksimalt to lesjoner per organ. På lymfeknuter største kortaksediameter i aksialplanet. På øvrige lesjoner kun største diameter, som hovedregel i aksialplanet. Mål på flere lesjoner kun når det har betydning, for eksempel når det har tilkommet nye lesjoner. Vekst / økning av ikke målbare lesjoner må også beskrives.

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

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

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 [27].

#### 6.6.2.3 Stadiainndeling 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 248).

CT er viktigste metode til å bestemme utbredelse av primærtumor

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

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

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

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

##### 6.6.2.3.2 N-status

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

Hos pasienter med separate forstørrede mediastinale lymfeknuter og uten tegn til metastatisk sykdom, er videre utredning av mediastinum påkrevet [28]

Hos pasienter med utbredt mediastinal tumor (og ingen fjernmetastaser), er radiologisk (CT) vurdering av mediastinalt stadium vanligvis tilstrekkelig uten invasiv verifisering [28].



#### 6.6.2.3.3 M-status

Ved metastasesuspekterte lesjoner bør en pasient ikke utelukkes fra potensielt kurativ behandling uten cytologisk / histologisk verifisering eller overbevisende klinisk eller radiologisk bevis for metastase [28]

#### 6.6.2.4 Tvil om TNM

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

Ved tvil om stadiet-inndeling: Velg laveste stadium.

#### ANBEFALING

##### RADIOLOGISK UTREDNING AV LUNGEKREFT

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

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

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

#### 6.6.3 PET-CT

I løpet av de siste 10 år har positron emisjonstomografi (PET) med [<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) kombinert med CT vist seg å være den beste ikke-invasive teknikk for vurdering av lymfeknuter og ekstratorakal sykdom ved lungekreft [29, 30].

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 celledisypnen ved samme mekanisme som glukose.

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

En lav SUV-verdi utelukker ikke malignitet. Små svulster (<8 mm) kan gi falskt negative PET-svar. Det er fordi PET-skannerens begrensede romlige oppløselighet gir en underestimering av opptaket i små lesjoner. Dette er enda mer aktuelt i basis av lungene hvor respirasjonsbevegelsene er størst og bevegelsen under PET-avbildingen ytterligere smører ut opptaket. Her vil en respirasjonsstørt ekstraserie kunne redusere underestimeringen av FDG-opptaket [31]. 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 % [32]. Tolkning av FDG-PET må derfor alltid gjøres sammen med CT, dette øker metodens treffsikkerhet.

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

oktrotid-scintigrafi dersom DOTATOC ikke er tilgjengelig) bør vurderes i utredning av pasienter med lokalavansert eller metastatisk neuroendokrin tumor i lunge [30] (se også kapittel 13.4.1 Utredning side 165).

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 [30, 33].

##### 6.6.3.1.2 N-stadium

PET-CT bedrer nøyaktighet i diagnostikk av mediastinale lymfeknuder sammenlignet med CT. Metaanalyser har vist sensitivitet mellom 79 og 85 % og spesifisitet mellom 89 og 92 % for diagnostikk av lymfeknutespredning [34]. Underestimering av opptaket i små lesjoner og lite tumorvolum (mikrometastaser) kan gi falskt negativt funn i små lymfeknuder i mediastinum, og inflammasjon kan være årsak til falskt positivt resultat [35]. Det er i en metaanalyse [13] vist at PET-CT negative N2-lymfeknuder på 10-15 mm har en posttest sannsynlighet på 5 % for å være maligne, mens sannsynligheten øker til 21 % ved N2-lymfeknuder  $\geq 16$  mm. En høy negativ prediktiv verdi gjør at man med få forbehold opererer pasienter med negativ PET-CT uten invasiv prøvetaking av lymfeknuder [36]. Imidlertid anbefales lavere terskel for invasiv utredning av suspekterte lymfeknuder hos pasienter som er aktuelle for stereotaktisk stråleterapi, til tross for negativ PET, siden man i disse situasjoner ikke vil få postoperativ histopatologisk lymfeknuteanalyse.

##### 6.6.3.1.3 M-stadium

PET-CT har vist seg å være den beste ikke-invasive avbildningsteknikk for påvisning av klinisk okkulte fjernmetastaser [29]. 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.

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 [37]. 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 stadieterminnelse av ikke-småcellet lungekreft [38].

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 [39].

PET-CT er overlegent CT for vurdering av grad av sykdom også ved SCLC [40] og at bestråling kan fokuseres kun på PET-positive områder [41, 42]. En mer nøyaktig lokalisering av affiserte lesjoner kan redusere bestrålt volum, og redusere strålerelaterte bivirkninger.

#### ANBEFALING

##### PET-CT

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

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

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

#### 6.6.4 Ultralyd

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

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

Ultralyd gir veiledning ved transtorakal biopsi av tumor som ligger an mot pleura med tilsvarende utbytte og risiko for komplikasjoner som CT-veiledet biopsi [43].

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

#### 6.6.5 MR

MR kan gi tilleggsinformasjon utover CT og anbefales ved:

- MR toraks bør utføres ved usikkerhet om innvekst i mediastinum ved CT hos potensielt kurabel pasient
- MR toraks bør utføres ved mistanke om sulcus superior tumor, affeksjon av plexus brachialis eller virvelcorpus ved CT [28]
- MR caput utføres når det er indisert å utelukke cerebrale metastaser, og anbefales ved stadium III NSCLC og SCLC med kurativt potensiale og hos pasienter i stadium IV som er aktuelle for EGFR- eller ALK-rettet behandling og med lav terskel for øvrig ved suspekterte CNS-symptomer
  - CT med intravenøs kontrast som alternativ kun ved kontraindikasjoner mot MR, som pacemaker eller klaustrofobi [44]
- 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 flerfasert kontrastserie [45]. Metastaser har nedsatt utvasking av kontrast sammenlignet med adenomer. MR binyre er ytterligere sensitiv for fett sammenlignet med CT og bør anvendes hvis man ikke får sikker diagnose med CT eller hvis pasienten ikke tåler kontrast.

#### ANBEFALING

##### MR

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

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

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

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

MR binyrer kan være aktuelt om CT er inkonklusiv.

#### 6.6.6 Responseevaluering med RECIST

I 1981 publiserte WHO de første tumorrespons-kriteriene. Nye kriterier kjent som RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), ble publisert i 2000 og revidert i 2009 (RECIST 1.1) [26]. Det er nå også publisert irRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) som kan gi bedre vurdering av effekten av immunterapi, men som har vært i mindre bruk ved lungekreft enn ved f.eks. malignt melanom [46].

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

Ved vurdering ut fra RECIST 1.1 defineres målbare og ikke-målbare lesjoner. Blant de målbare velges deretter mållesjoner, totalt maksimalt 5 lesjoner, maksimalt 2 per organ. Tumorlesjoner: Må kunne måles i minst en dimensjon, være minst 10 mm ved CT (maks snittykkelse 5 mm) og største diameter i måleplanet angis. Lymfeknuder må være  $\geq 15$  mm i kortakse for å oppfattes som patologisk forstørret og målbare når de vurderes med CT (maks snittykkelse 5 mm). Ved baseline og senere måles kun kortakse. Ikke målbare lesjoner utgjør alle andre lesjoner, inklusive små lesjoner (største diameter  $< 10$  mm eller patologiske lymfeknuder  $\leq 15$  mm så vel som reelle ikke-målbare lesjoner som blant annet leptomenigeal 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)	≥30% reduksjon av summen av lengste diameter av mål-lesjoner
Stabil sykdom (SD)	Verken partiell respons eller progredierende sykdom
Progredierende sykdom (PD)	≥20% økning (≥5 mm absolutt økning) i summen av lengste diameter, sammenlignet med minste sum av lengste målsatte diametere siden start av behandling

Figur 14 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 en økning av total sykdomsbyrde

Figur 15 RECIST 1.1. for ikke-målbare lesjoner adaptert fra referanse [29]

Ut fra en vurdering av mållesjoner og eventuelle ikke-målbare lesjoner kan behandlingsresponsen kategoriseres som komplett respons, partiell respons, stabil sykdom eller progressiv sykdom. Som det framgår av tabell 1 kategoriseres det som stabil sykdom til tross for relativt store endringer:

Progresjon er definert som ≥20 % økning (minimum 5 mm) av summen av diameter av «mållesjoner». Partiell respons defineres som ≥30 % reduksjon i summen av lengste diameter av mållesjoner. FDG-PET scanning inngår i revurderte RECIST 1.1 der tilkomne lesjoner som er PET positive blir betraktet som progresjon [47].

## 6.7 Laboratorietester

**Orienterende blodprøver** er Hb, Lkc, trombocytter, CRP, elektrolytter, kalsium (ev. korrigert ionisert kalsium), alkalisk fosfatase (ALP), albumin, 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 tumorassosierte men ikke tumorspesifikke. De mangler spesifisitet både for tumortyper og organer, og 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 [48, 49].

#### **ANBEFALING**

#### **LABORATORIEPRØVER**

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

Tumormarkører anbefales ikke som ledd av utredning.

## 6.8 Prøvetaking til morfologisk diagnostikk

### 6.8.1 **Sputumcytologi**

Undersøkelsen har lav sensitivitet for påvisning av maligne celler fra perifert beliggende lungetumorer, men ved sentral lokalisasjon i bronkialtreet kan metoden benyttes, særlig i utredning av pasienter som ikke ønsker eller er ute av stand til å gjennomføre bronkoskopi [50]. Metoden anbefales ikke rutinemessig ved lungekreftutredning.

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

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

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

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

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

Ved sentral intrabronkial tumor er sensitiviteten ved bronkoskopi generelt god og biopsitaking bør suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børstecytologi [51, 52]. 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[53]. 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 ( $\geq 10$  mm) eller grensestore (7-10 mm) lymfeknuter langs mediastinum og store bronkier er sensitiviteten for malignitet god ved bruk av ultralydbronkoskop [54, 55]. Lymfeknuter på  $\geq 10$  mm på CT og/eller er positive på PET-CT skal avklares cytologisk eller histologisk.

I en EBUS-studie var forekomsten av uventede metastaser til mediastinale lymfeknuter (såkalt N2-sykdom) ca.16 % i en populasjon som var funnet negative for N2-sykdom ved CT toraks, og i en annen studie ca. 6 % i en populasjon som var utredet med PET-CT [56, 57]. Betydningen av slik «mikroskopisk N2-sykdom» er ikke entydig avklart, og sensitiviteten i en slik situasjon er formodentlig operatørvhengig. Så fremt pasientene blir adekvat utredet med CT toraks med kontrast og PET-CT, og ingen av disse undersøkelsene indikerer lymfeknutemetastase til mediastinum, så er det rimelig å anse risikoen for uventet N2-sykdom såpass lav at videre undersøkelse av mediastinum kan utelates [36].

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

For PET-positive lymfeknuter er det anbefalt at 3 negative og representative prøver (inneholder lymfoid materiale) skal foreligge før en kan konkludere at lymfeknuten er benign med >95 % sannsynlighet [58]. Ved funn av sikkert malignt materiale er en enkelt prøve tilstrekkelig, og videre prøvetaking kan avbrytes. Dersom cytologisk materiale fra en lymfeknute er det eneste diagnostisk tilgjengelig materialet overhodet, så bør man sikre seg at man har tilstrekkelig materiale til å dekke eventuelt behov for immuncytokjemiske og molekylærgenetiske tilleggundersøkelser. Hurtigfarging og mikroskopi på bronkoskopirommet er til hjelp for å vurdere prøve kvalitet både fra lymfeknuter og tumor [59].

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 bronkoskopi. Metoden gir store biopsier, men har risiko for stor blødning.

#### ANBEFALING

##### BRONKOSKOPI

CT toraks/øvre abdomen skal være utført før bronkoskopi.

Biopsering av tumor suppleres med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve.

Indikasjon for EBUS:

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

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

Indikasjon for røntgengjennomlysning: Perifer tumor.

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

#### 6.8.3 Endoøsofageal ultralydveiledet fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC)

Forstørrede lymfeknuter lokalisert nær øsofagus, kan punkteres ultralydveiledet via øsofagoskop (EUS). Undersøkelsen utføres i lokal anestesi. Metoden har vist seg nyttig i N-bestemmelse av tilgjengelige lymfeknuter i bakre mediastinum [60]. Metoden kan også brukes til punksjon av venstre binyre via ventrikkel. Undersøkelsen kan eventuelt gjøres med vanlig EBUS-skop i øsofagus.

#### 6.8.4 Transtorakal lungebiopsi (TTNA)

Det bør tas CT- eller ultralydveiledet transtorakal biopsi av pasienter med perifere lungelesjoner når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne biopsien [61, 62].

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

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

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

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

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



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

Den vanligste komplikasjonen er blødning (hemoptyse, i toraksveggen og parenchymet). Den vanligste komplikasjonen som krever intervensjon er pneumotoraks. Dødsfall etter transtorakal lungebiopsi er svært sjelden og er begrenset dokumentert, men kan oppstå pga. luftemboli. I tilfelle av lungeemboli med luft i hjertet skal pasienten leires med venstre side opp så luften forblir oppad i venstre ventrikkel. Pasienten skal flyttes i liggende stilling for å unngå systemisk luftemboli. Primærbehandling er administrasjon av 100 % oksygen. Ved luftemboli bør man ta akutt kontakt med nærmeste trykkammer for vurdering av hyperbar oksygenbehandling (Oslo universitetssykehus/Ullevål, eller Haukeland universitetssykehus) [63].

#### **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 gullstandard når det gjelder invasiv stadieterminstasjon av pasienter med en mulig operabel lungetumor. Undersøkelsen gir tilgang til pre- og paratrakeale lymfeknuter, og til lymfeknuter beliggende mellom venstre og høyre hovedbronkus. Undersøkelsen gjøres i narkose og har få komplikasjoner, 6 vs 5 % ved hhv mediastinoskopi og EBUS, men mer alvorlige ved mediastinoskopi enn EBUS (hhv blødninger og heshet) [64]. 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 [65]. 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 [66]. Etter minimum to negative tappinger kan det ved residiverende pleuravæske gjøres torakoskopi med biopsi. Effusjon av annen årsak (hjertesvikt, parapneumonisk, sekundært til atelektase, tromboembolisk) utelukker ikke operasjon.

#### **ANBEFALING**

#### **PRØVETAKING TIL MORFOLOGISK DIAGNOSTIKK**

Ved mistenkt lungekreft velges undersøkelser som gir både cytologisk / histologisk diagnose og samtidig høyeste cTNM-stadium (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, når behandlingen kan planlegges på grunnlag av denne cytologien / biopsien og det ikke er kontraindisert (A). Ved mistenkt lungekreft og pleuravæske, må pleuravæsken undersøkes cytologisk (A). Ved mistenkt lungekreft og residiverende pleuravæske med to negative cytologiske undersøkelser fra separate tapninger, bør det utføres torakoskopi dersom årsaken til pleuraeffusjonen ikke er kjent (A). Ved mistenkt lungekreft og ekstratorakalt fokus suspekt på metastase, bør det gjøres FNAC eller biopsi fra dette fokuset (C). Ved mistenkt lungekreft og multiple metastasesuspekterte lesjoner ekstratorakalt, bør diagnosen stilles på enkleste måte (bronkoskopi, TTNA eller prøve fra metastase) (A). Ved mistenkt lungekreft med utbredt mediastinal infiltrasjon, bør diagnosen stilles ved bruk av enklest og sikrest metodikk (Bronkoskopi med TBNA, EUS-FNA, EBUS-FNA, TTNA eller mediastinoskopi) (A). For pasienter uten fjernmetastaser og med forstørrede (>1 cm i kortakse) mediastinale lymfeknuter 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 [67]. Den norske patologforenings mal for besvarelse av lungeresektat skal brukes som utgangspunkt for makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse av lungesvulster i resektat (<https://beta.legeforeningen.no/contentassets/961983a735a24fc5815dff5b3fa1ce01/veileder-i-besvarelse-av-maligne-svulster-2016-3-utgave.pdf>).

Remissen bør inneholde kliniske opplysninger om kreftutredning, mistanke om primær eller metastatisk tumor (med ev. 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 molekulære analyser besvares fortløpende.
3. Resektater: se 6.9.2 Besvarelse av resektater side 74 og Vedlegg 18.1.1 *TNM klassifisering, UICC 8. utgave* side 241.

Endelig skriftlig besvarelse fra patolog bør foreligge før behandlingsbeslutning. I henhold til Pakkeforløp for lungekreft skal morfologisk svar på biopsier merket som cito foreligge innen 4 kalenderdager etter biopsien er tatt, og ved cytologi innen 2 kalenderdager (<https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/lungekreft/utredning-av-lungekreft>)

## 6.9.2 Besvarelse av resektater

- Angi tumors histologiske type og dominerende histologiske mønster [67].
- Tumors lokalisasjon (bronkus/perifer/annet).
- Tumors størrelse/angi største diameter (mm).
- Reseksjonsrender i bronkus/store kar/tilheftet vev: (fri/ikke fri).
- Infiltrasjon av pleura viscerale, dvs gjennomvekst av den elastiske membranens to lag. Elastinfargning for bedre framstilling av den elastiske membran anbefales dersom denne ikke kan vurderes i vanlig HE-snitt. Gjennomvekst av pleura viscerale og innvekst i tilheftet vev skal kommenteres i diagnoseoppsett, og en T1a-c utfra størrelse skal oppgraderes til T2a dersom visceral infiltrasjon er påvist. Større svulster skal ha uendret T-stadium uavhengig av visceral infiltrasjon.
- Spredning av tumorceller i alveolerom (STAS = spread through alveolar space; også kalt aerogen spredning. Angis som «Påvist»/«Ikke påvist».
- Lymfeknuter: i hovedpreparat (antall med metastase av totalt antall undersøkte lymfeknuter).
- Lymfeknuter på separate glass (antall med metastase av totalt antall undersøkte lymfeknuter). Hvis flere glass, spesifiser jmf. remisse. Perinodal vekst angis.
- Lungevev utenom tumor (normalt/eventuell patologi). Kommenter eventuelle funn som kan gi mistanke om yrkeseksponering (f. eks støvmakler og silikose-knuter)
- pTNM. Dersom det foreligger  $\geq 2$  svulster samtidig («multiple pulmonary sites»), skal pTNM angis ihht IASLC sine retningslinjer for TNM klassifisering av lungekreft med flere lokalisasjoner i lunge [68]
- Biomarkører (se Spesifikt om immunhistokjemi (IHK) og molekylære tester side 80).

## 6.9.3 Histopatologisk klassifisering

### 6.9.3.1 Adenokarsinom

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

Adenokarsinomer vokser ofte perifert i lungen. Adenokarsinomer kan ha ulike vekstmønstre; lepidisk, acinært (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 adenokarsinom in situ (AIS) (nonmucinøst, mucinøst). Nyeste publikasjon av WHO-klassifikasjonen av adenokarsinomer i resektater og i små biopsier anbefales brukt etter internasjonale retningslinjer [67]. Molekylærpatologiske analyser skal utføres (se Spesifikt om immunhistokjemi (IHK) og molekylære tester side 80).

### 6.9.3.2 Plateepitelkarsinom

Plateepitelkarsinomer utgjør ca. 25 % av ikke-småcellete lungekrefttilfeller og utvikles via plateepitelmetaplasi, dysplasi i metaplastisk plateepitel og karsinom in situ. Tumor vokser oftest sentralt i relasjon til store bronkiegrener. Plateepitelkarsinomer kan deles inn i tre subtyper: keratiniserende, ikke-keratiniserende og basaloid (>50 % basaloid utseende) type. Hvis basaloid komponent <50 % skal den besvares som plateepitelkarsinom med basaloid komponent. Molekylærpatologiske analyser (se under) skal kun utføres på klinikers forespørsel.

### 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 adenokarsinomskal 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 75. Molekylærpatologiske analyser skal utføres (se under).

### 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 suspekt på små biopsier, gi en tolkning, spesifiser og kommenter at dette kan representere et adenoskvamøst karsinom. Molekylærpatologiske analyser skal utføres (se Spesifikt om immunhistokjemi (IHK) og molekylære tester side 80).

### 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 i stedet for NSCLC på små biopsier der man ikke sikkert ser morfologiske eller immunhistokjemiske karakteristika som tyder på utgangspunkt i lunge [69]. I resektat kan man vurdere muligheten for storcellet karsinom. Molekylærpatologiske analyser skal utføres (se Spesifikt om immunhistokjemi (IHK) og molekylære tester side 80).

### 6.9.3.6 Sarkomatoid karsinom

Dette er svulster med epiteliale og sarkomlignende celler. Den sarkomatoide komponenten kan ligne varianter av høygradig malignt sarkom: pleomorft karsinom, spolfornet sarkom, kjempecelle-sarkom, karsinosarkom og 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 hyppigere forandringer i *cMET*-genet enn andre NSCLC [70]. Molekylærpatologiske analyser skal utføres (se Spesifikt om immunhistokjemi (IHK) og molekylære tester side 80).

### 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 x lymfocyttdiameter) 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. Molekylærpatologiske analyser 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*-, *ALK*- eller *ROS1*-mutasjon, da frekvensen av disse mutasjonene er svært lav – men kan gjøres på klinikers forespørsel. Det er også artikler som viser at selv *EGFR*-positive LCNEC ikke responderer på *EGFR*-rettet behandling [71, 72]. *ALK*-translokasjoner er også meget sjeldne [73]. PD-L1-positivitetsraten synes å være lav, som med SCLC, og det er usikkert om PD-L1 er en prediktiv faktor for immunterapi ved LCNEC [74]. Men inntil mer informasjon foreligger anbefales PD-L1-testing av disse svulstene. Besvarelse i resektater: Storcellet neuroendokrint karsinom. Se også kapittel 13 Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet neuroendokrint karsinom) side 163.

#### 6.9.3.7.3 Karsinoid tumor

Karsinoide svulster viser neuroendokrin differensiering. Tumor vokser ofte sentralt i lungene som en polyp inn i en hovedbronkus. Det er to undergrupper; typisk karsinoid og atypisk karsinoid. Ved typisk karsinoid ses få mitoser (mikroskopisk bedømt, <2 mitoser per 2 mm<sup>2</sup> i 10 synsfelt med stor forstørrelse) og fravær av nekroser. Ved atypisk karsinoid er det mange mitoser (2-10 mitoser per 2 mm<sup>2</sup>) 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 163. Molekylærpatologiske analyser og PD-L1-analyse gjøres ikke.

#### 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. Ca 80-85 % av mucoepidermoide karsinomer har *MAML2*-translokasjon, og FISH mtp denne translokasjonen anbefales ved tvil om diagnose [67].

#### 6.9.3.8 Andre og 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 spolfremet 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

Aggressiv tumor med median overlevelse på 7 måneder. Karsinomer assosiert med kromosomal rearrangering i *NUT*-genet, 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 forekommer andre ukjente translokasjons partnere i 24 % [75].

### 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. Tre histologiske varianter forekommer; epiteloide mesoteliom (utgjør 50-60 %), sarkomatoid mesoteliom og bifasisk som er blandet epiteloide og sarkomatoid mesoteliom. Epiteloide mesoteliom har en bedre prognose og responderer bedre på behandling enn sarkomatoid og blandingsvarianter.

## 6.9.4 Tabell WHO klassifikasjon av lungetumorer

Tumortype WHO	Formulering av besvarelse små biopsier/cytologi	Formulering av besvarelse resektater	Spesialfarging/ IHK markører/molekylær
WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [67]			
<b>ADENOKARSINOM</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lepidisk adenokarsinom</li> <li>▪ Nonmucinøst</li> <li>▪ Mucinøst</li> </ul>	Adenokarsinom med lepidisk vekstmønster  Hvis kun lepidisk: legg til "invasiv komponent kan ikke utelukkes"	Minimalt invasiv adenokarsinom, Adenokarsinom in situ,  Invasivt adenokarsinom med lepidisk komponent	<b>TTF-1</b>  Napsin A  Alcian Blue  PASD; Ved funn av ≥5 PAS+/AB+ celler i små biopsier skal tumor klassifiseres som adenokarsinom
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acinært adenokarsinom</li> <li>▪ Papillært adenokarsinom</li> <li>▪ Micropapillært adenokarsinom</li> <li>▪ Solid adenokarsinom</li> </ul>	Adenokarsinom (beskriv hvilke vekstmønstre som er identifisert)	Adenokarsinom med dominerende vekstmønster (angi % av hver):  Lepidisk Acinært Papillært Solid Mikropapillært	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Invasivt mucinøst adenokarsinom</li> <li>▪ Blandet invasivt mucinøst og nonmucinøst adenokarsinom</li> </ul>	Invasivt mucinøst adenokarsinom (beskriv hvilke vekstmønstre som er tilstede; bruk termen mucinøst adenokarsinom med lepidisk mønster dersom rent lepidisk mønster)	Invasivt mucinøst adenokarsinom	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kolloid adenokarsinom</li> </ul>	Adenokarsinom med colloide trekk	Colloid adenokarsinom	Molekylær:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Føtalt adenokarsinom</li> </ul>	Adenokarsinom med føtale trekk	Føtalt adenokarsinom	Rutine:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enterisk adenokarsinom</li> </ul>	Adenokarsinom med enteriske trekk	Enterisk adenokarsinom	<b>EGFR</b>

Tumortype WHO	Formulering av besvarelse små biopsier/cytologi	Formulering av besvarelse resektater	Spesialfarging/ IHK markører/molekylær
<ul style="list-style-type: none"> <li>NSCC (ikke-småcellet karsinom), sannsynlig adenokarsinom</li> </ul>	NSCC (ikke-småcellet karsinom), sannsynlig adenokarsinom  (Morfologisk uklassifiserbar, men diagnosen støttes av IHK (TTF-1+))	Adenokarsinom	ALK  ROS1  PD-L1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimalt invasivt adenokarsinom</li> <li>Nonmucinøst</li> <li>Mucinøst</li> </ul>	Adenokarsinom med lepidisk vekstmønster	Minimalt invasivt adenokarsinom, adenokarsinom in situ eller	Andre aktuelle markører:  BRAF, KRAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Preinvasive lesjoner</li> <li>Atypisk adenomatøs hyperplasi</li> <li>Adenokarsinom in situ</li> <li>Nonmucinøs</li> <li>Mucinøs</li> </ul>		invasivt adenokarsinom med lepidisk komponent	
<b>PLATEEPITELKARSINOM</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Keratiniserende (uavhengig av mengde)</li> <li>Ikke-keratiniserende</li> <li>Basaloid plateepitelkarsinom (&gt; 50 % basaloid utseende, ellers "med basaloid komponent")</li> <li>Preinvasiv lesjon</li> <li>Plateepitelkarsinom in situ</li> </ul>	Plateepitelkarsinom (morfologisk tydelig plateepiteldifferensiering)	Plateepitelkarsinom	p40  CK5/6  PD-L1
<ul style="list-style-type: none"> <li>NSCC (ikke-småcellet karsinom), sannsynlig plateepitelkarsinom</li> </ul>	Ikke småcellet karsinom, sannsynlig plateepitelkarsinom (IHK støtter diagnosen plateepitelkarsinom (ex. p63+))	Plateepitelkarsinom	
<b>NSCC (ikke-småcellet karsinom), NOS</b>			
<b>NSCC (ikke-småcellet karsinom), NOS</b>	Ikke tydelig vekstmønster av adeno-, plate- eller nevroendokrin differensiering eller uttrykk av typiske immunmarkører eller negativ slimfarging	Storcellet karsinom (diagnosen kan kun stilles på resektater)	
<b>NEVROENDOKRINE TUMORES</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Småcellet karsinom</li> </ul>	Småcellet karsinom	Småcellet karsinom	CD56
<ul style="list-style-type: none"> <li>Storcellet nevroendokrint karsinom</li> </ul>	NSCC (ikke-småcellet karsinom) med nevroendokrin morfologi og positive nevroendokrine markører, mulig LCNEC (storcellet nevroendokrint karsinom)	Storcellet nevroendokrint karsinom	Chromogranin  Synaptofysin

Tumortype WHO	Formulering av besvarelse små biopsier/cytologi	Formulering av besvarelse resektater	Spesialfarging/ IHK markører/molekylær
<ul style="list-style-type: none"> <li>NSCC (ikke-småcellet karsinom) med neuroendokrin morfologi og negative neuroendokrine markører</li> <li>Carcinoid tumor</li> <li>Typisk carcinoid</li> <li>Atypisk carcinoid</li> </ul>	NSCC (ikke-småcellet karsinom) med neuroendokrin morfologi, kommenter at morfologi er suspekt på LCNEC (storcellet neuroendokrint karsinom) og at neuroendokrine markører er negative	Storcellet karsinom med neuroendokrin morfologi	Ki67 (i hotspots, 1 HPF = 2 mm <sup>2</sup> )
<b>ADENOSKVAMØST KARSINOM</b>			
Adenoskvamøst karsinom	Diagnosen kan ikke stilles på små biopsier, kun på resektater.  Hvis suspekt: gi en tolkning, spesifiser og kommenter: Dette kan representere adenoskvamøst karsinom	Adenoskvamøst karsinom  (Begge komponenter ≥ 10 %)	
<b>STORCELLET KARSINOM</b>			
Storcellet karsinom	Diagnosen kan ikke stilles på små biopsier, kun på resektater	Storcellet karsinom	
<b>SARCOMATOID KARSINOM</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pleomorft karsinom</li> <li>Spolformet karsinom</li> <li>Kjempecellekarsinom</li> <li>Carcinosarkom</li> <li>Pulmonart blastom</li> </ul>	Lite differensiert NSCC (ikke-småcellet karsinom).	Ved pleomorft karsinom skal minst være 10 % spolformede celler eller kjempeceller. Hvis ikke lite differensiert NSCC (ikke-småcellet karsinom).	EGFR, ALK og ROS1 hvis komponent av adenokarsinom.
<b>ANDRE OG UKLASSIFISERBARE KARSINOMER</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymfoepiteliomlignende karsinom</li> <li>NUT-karsinom</li> </ul>			
<b>MESOTELIOM</b>			
Mesotelioma NOS			D2-40  BerEp4  Calretinin  CK5/6  WT1



Tumortype WHO	Formulering av besvarelse små biopsier/cytologi	Formulering av besvarelse resektater	Spesialfarging/ IHK markører/molekylær
			BAP1 CDKN2A delesjon (FISH)

### 6.9.5 Spesifikt om immunhistokjemi (IHK) og molekulære tester

Ved bruk av IHK for å kunne skille mellom plate- og adenokarsinom, skal det brukes minimalt med markører. Maksimalt én plateepitel- og én adenokarsinommarkør anbefales. Dobbelutfarging kan benyttes for å spare materiale.

Per i dag er det fortsatt bare enkelte genforandringer det er godkjent målrettet behandling for. Men med stadig større omfang av kliniske studier som gir tilgang til nye medikamenter for norske pasienter er det forventet et økende behov for molekulære analyser utover *EGFR*, *ALK* og *ROS1*. Det vil derfor være lite hensiktsmessig med enkeltgenanalyser, hovedsaklig pga ikke optimal prioritering av prøvemateriale og risiko for å ikke ha tilstrekkelig DNA tilgjengelig for andre molekulære analyser. I tråd med internasjonale anbefalinger [76, 77] er derfor neste generasjons sekvensering (NGS) å foretrekke fremfor enkeltgenanalyser.

#### 6.9.5.1 PD-L1

Immunhistokjemisk test for PD-L1 skal gjøres som rutinemessig ledd i primærdiagnostikk («reflekstesting») på alle NSCC. Det skal benyttes en validert test. Histologisk prøvemateriale anbefales, men cytologi kan også benyttes [78]. Primært anbefales testkit med antistoff 22C3 (Dako), alternativt kan også antistoff SP263 (Ventana) benyttes. Andre PD-L1-antistoff anbefales foreløpig ikke brukt. Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk skal angis med minimum følgende kategorier: <1 %, 1-49 %, 50-74 % og 75-100 % (se avsnitt 8.3.1 Førsteltnes behandling, ikke-plateepitelkarsinom, ikke-mutert side 114) [79].

#### 6.9.5.2 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. *EGFR*-mutasjoner kan detekteres DNA-basert ved ulike teknikker. Valgt metode skal dekke de vanligste mutasjonene i ekson 18-21. Som nevnt over er NGS å foretrekke fremfor enkeltgenanalyser.

Det anbefales at alle pasienter med NSCC av ikke-plateepitelkarsinomtype rutinemessig testes for *EGFR*-mutasjoner som ledd i primærdiagnostikk. 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 molekulærseksjon (se Væskebiopsier/flytende biopsier (liquid biopsies) side 85).

### 6.9.5.3 ALK

Translokasjoner som involverer *anaplastisk lymfom kinase (ALK)*-genet på kromosom 2 resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein som virker som en onkogen driver og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering [80]. Translokasjonen er påvist i 2-5 % av adenokarsinom i lunge, og synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men kan forekomme i alle aldre og også hos røykere [81-83]. Flere fusjonspartnere for ALK er beskrevet, men EML4 er den mest vanlige [84]. ALK-proteinet 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 IHK som primærscreening for *ALK*-rearrangering. NGS kan også benyttes, men bør inntil videre suppleres med IHK. Ved negativ, eller svakt positiv IHK kan FISH eller NGS likevel bes utført, dersom pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet [85, 86].

Alle ALK-hemmere har markedsføringstillatelse uavhengig om *ALK*-positivitet er bestemt ved FISH, validert NGS eller immunhistokjemi.

### 6.9.5.4 ROS1

*ROS1*-genet, lokalisert på kromosom 6, koder for en reseptor tyrosin kinase i insulin-reseptor-familien. Normal-funksjonen til denne reseptoren er foreløpig ikke kjent. Rearrangering av genet fører til uttrykk av et aktivert fusjonsprotein (flere ulike *ROS1*-partnere er beskrevet) som stimulerer signalveier nedstrøms for reseptor, og som dermed opptre som en onkogen driver [87]. Rearrangering av *ROS1*-genet forekommer i 1-2 % av adenokarsinom i lunge, og kan påvises ved FISH, RT-PCR eller NGS [88]. Immunhistokjemisk undersøkelse med ett av to aktuelle antistoff (klon D4D6 fra Cell Signaling Technology og klon SP384 fra Ventana Medical Systems), kan brukes som screening [89, 90].

Krizotinib, en effektiv hemmer av *ROS1*-fusjonsproteinet, er nå tilgjengelig, og det anbefales at alle pasienter som i dag testes for *ALK*- og *EGFR*-mutasjoner også testes med IHK som primærscreening for *ROS1*-rearrangering. Ved negativ immunhistokjemisk undersøkelse er det ikke nødvendig med videre molekylære undersøkelser mtp *ROS1*-rearrangering, og tumor kan besvares som negativ for *ROS1*-aberrasjoner. Forekomst av rearrangering er ikke korrelert med fargeintensitet på samme måte som for *ALK*-immunhistokjemi. Ved positiv immunhistokjemisk undersøkelse, uansett fargeintensitet eller mønster, er det derfor anbefalt at det suppleres med FISH, NGS eller RT-PCR for bekreftelse på at det foreligger/ikke foreligger rearrangering av genet. Rearrangering av genet forekommer svært sjelden samtidig med *EGFR*-, *BRAF*- eller *KRAS*-mutasjoner (ekskluderende mutasjoner), og ved påvisning av mutasjoner i noen av disse genene, anses molekylære analyser mtp *ROS1*-aberrasjoner mindre hensiktsmessig.

### 6.9.5.5 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 % [91]. Som ved føflekk-kreft, hvor dette forekommer hos ca 50 % av pasientene, er det mutasjonen V600E som er hyppigst, og det er kun denne

og tilgrensende mutasjoner som gir behandlingsmessig konsekvens. Samme behandlingsprinsipp som ved melanom er også aktuelt ved *BRAF*-positiv lungekreft.

*BRAF*-mutasjon påvises ved PCR-baserte metoder og inngår i de vanlige NGS-panelene for solide svulster. Både biopsi og cytologisk materiale kan benyttes. Dersom *BRAF*-hemmer får godkjenning i Beslutningsforum for behandling av lungekreft, anbefales rutinemessig *BRAF*-mutasjonstesting av *EGFR/ALK/ROS1*-negative karsinom av ikke-plateepitelkarsinomtype.

#### 6.9.5.6 *KRAS*

*KRAS*-mutasjoner forekommer i ca 30 % av adenokarsinom i lunge (vestlig befolkning), og er mest vanlig hos røykere [92]. Mutasjoner er lokalisert til kodon 12, 13 og 61, og kan påvises ved DNA sekvensering. Det foreligger nå lovende data fra kliniske studier med målrettet behandling mot G12C-mutert *KRAS*, som forekommer hos ca 14% av adenokarsinomene [93, 94].

#### 6.9.5.7 *NTRK*

Nevrotrof reseptortyrosinkinase-genene *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3* koder for respektive reseptorer kalt *TRKA*, *TRKB* og *TRKC* som inngår i reseptor tyrosin kinase-familien. Translokasjoner i disse genene kan føre til uttrykk av konstitutivt aktive onkogene fusjonsproteiner. *NTRK*-fusjoner kan forekomme i en rekke kreftformer, inkludert ikke-småcellet lungekreft, men er sjeldne (frekvensen antas å være 0,1-1 % ved lungekreft) [95]. *NTRK*-forandringer kan påvises enten ved immunohistokjemi, *FISH* eller med RNA-baserte NGS-paneler. Flere medikamenter rettet mot *NTRK* er godkjente eller i utvikling, men siden ingen *NTRK*-rettede medikamenter er finansiert til bruk ved lungekreft anbefales foreløpig ikke rutine-testing.

#### 6.9.5.8 *RET*

*RET* («rearrangert under transfeksjon») er en reseptortyrosinkinase, og mutasjoner eller fusjoner i genet for *RET* kan føre til konstitutivt uttrykk av *RET*-proteinet som kan lede til utvikling av kreft i en rekke organer. *RET*-fusjoner kan påvises i 1-2 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Selektive *RET*-tyrosinkinasehemmere, er nå EMA-godkjent (selperkatinib) eller i utprøving (pralsetinib) [96, 97].

#### 6.9.5.9 Prøvetaking og logistikk

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

**Prøvematerialet:** optimal fikseringstid for små er biopsier 6-12 timer. Lang fikseringstid kan medføre dårlig DNA kvalitet; man bør derfor unngå 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.

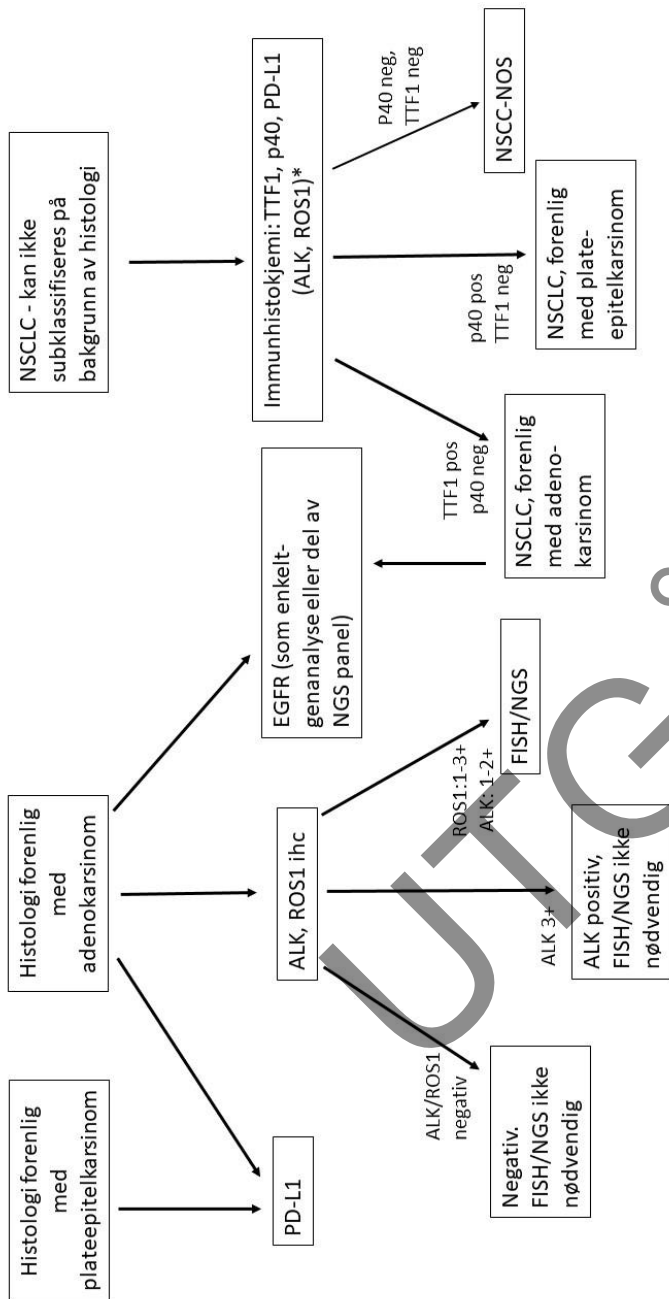
For DNA sekvensering bør andelen tumorceller være minst 50 %, men med gode tekniske prosedyrer kan man også benytte materiale med 10-20 % tumorceller. Enkelte metoder med høy deteksjonssensitivitet kan detektere mutasjoner med < 10 % innhold av tumorceller.

Analyse på molekylær-patologiske avdelinger bør gjøres minst en gang ukentlig, og svar bør foreligge innen 8 kalenderdager etter at morfologisk svar foreligger (<https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/lungekreft/utredning-av-lungekreft>).

#### 6.9.5.10 Molekylærpatologisk svarrapport

Den molekylærpatologiske svarrapport bør inneholde følgende informasjon:

- Morfologisk diagnose
- Prosentvis andel neoplastiske celler i området som er benyttet for molekylærpatologisk undersøkelse.
- Molekylærpatologisk metode/plattform/kit
- Hvilke genområder som er undersøkt:
  - Ved bruk av *EGFR*-kit skal det angis hvilke mutasjoner kitet dekker (kan eventuelt henvise til informasjon i laboratoriehåndbok, genetikportalen eller andre steder hvor avdelingen har gjort slik informasjon tilgjengelig)
  - Ved bruk av NGS angis hvilke gener panelet dekker (kan eventuelt henvise til informasjon i laboratoriehåndbok, genetikportalen eller andre steder hvor avdelingen har gjort slik informasjon tilgjengelig)
    - Resultat for relevante områder i gener med behandlingsmessig konsekvens angis i svarrapport, per nå gjelder dette *EGFR* (ekson 18-21), *ALK* (translokasjon), *ROS1* (translokasjon) og *BRAF* (V600), *KRAS* (mutasjoner), *MET* ekson 14 skipping, *NTRK* (translokasjon) og *RET*(translokasjon).
    - Ytterligere resultater fra NGS utover funn i de over nevnte gener skal lagres i avdeling for patologi, og full rapport skal kunne meddeles kliniker ved forespørsel.
- Det skal benyttes Human Genome Variation Society (HGVS) nomenklatur for angivelse av mutasjoner hvor koordinater oppgis både på nukleotid- og aminosyrenivå.
- Dersom materialet er uegnet for molekylære analyser skal årsak angis, f.eks om det er for lite tumorceller eller DNA tilstede, om det er dårlig DNA-kvalitet eventuelt andre årsaker
- Ved dårlig DNA kvalitet bør mulig årsak oppgis (lang fikseringstid, formalin-kvalitet, dekalsering materiale)



Figur 16 Flytskjema for bruk av IHC og molekylære markører.  
\*Vurder eventuelt skjæring av snitt til ALK- og ROS1-IHK.

### 6.9.6 Væskebiopsier/flytende biopsier (liquid biopsies)

Sirkulerende cellefritt tumor-DNA (ctDNA) er DNA som frigjøres til sirkulasjonen fra bl.a apoptotiske og nekrotiske tumorceller, og kan også sannsynligvis frigjøres fra levende tumorceller [98]. En rekke preanalytiske og analytiske utfordringer er knyttet til ctDNA analyser, blant annet standardisering av blodprøvetaking, preanalytisk håndtering av blodprøve og valg av analysemetode [99]. Ved bruk av NGS med store genpaneler, er tolkning av analyseresultat også en utfordring siden eventuelle genforandringer som påvises kan ha andre utgangspunkt enn selve tumor, som f.eks inflammatoriske tilstander, andre premaligne/maligne tilstander eller kimbane-forandringer. Mengde ctDNA er bl.a. korrelert med tumorbyrde og ctDNA kan derfor være vanskelig å detektere i tidlige stadier av lungekreft [100].

ctDNA analyser har mange potensielle bruksområder, bl.a påvisning av mutasjoner viktige for behandlingsvalg, monitorering av sykdomsforløp og og vurdering av tumormutasjonsbyrde. Per idag er det imidlertid bare evidens for bruk av ctDNA for påvisning av mutasjoner med behandlingmessig konsekvens, i praksis betyr dette *EGFR*-mutasjoner [99, 101]. I tilfeller hvor biopsitaking er vanskelig eller hvor biopsi/cytologisk materiale ikke er egnet for *EGFR*-analyse, kan validert *EGFR*-analyse av blod brukes som alternativ i patologiavdelinger med egen molekylærseksjon hvor man har tilgang til flere metoder for validering. Analyser av ctDNA forutsetter optimal logistikk og metode for håndtering av blodprøve, nøye beregninger av deteksjonsgrenser, omfattende validering av metode og fortløpende kvalitetskontroll. Ved negative analyseresultat skal det angis at mutasjon ikke er detektert, men at dette ikke utelukker at mutasjon er tilstede i tumor.

#### ANBEFALING

##### HISTOPATOLOGISK DIAGNOSTIKK

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 subtypebestemmelse ikke er mulig ved hjelp av morfologi eller immunhistokjemi kan terminologien NSCC-NOS brukes, men det skal tilstrebes en mer spesifikk diagnose (A). AIS (adenokarsinom in situ), MIA (minimalt invasivt adenokarsinom), adenoskvamøst karsinom og storcellet karsinom diagnostiseres ikke på små biopsier eller ved cytologiske prøver (A). Alle NSCLC 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 %, 50-74 % og 75-100 %. Molekylærpatologisk undersøkelse for *EGFR*-, *ALK*- og *ROS1*-mutasjoner anbefales gjort av alle NSCLC ikke-plateepitelkarsinom (A). Det anbefales at IHK benyttes som primærskanning for *ALK*- og *ROS1*-rearrangering (A). *BRAF*-analyse kan vurderes, dersom negative analyser for *EGFR* / *ALK* / *ROS1*.

## 6.10 Solitær pulmonal nodulus (SPN)

### 6.10.1 Definisjon

Rund eller oval lesjon  $\leq 30$  mm omgitt av lunge [102, 103].

### 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.

Årsaker til manglende deteksjon av noduli ved MDCT:

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

MIP (maximum intensity projection) og CAD (computed-assisted image analysis) kan øke deteksjonen av solide lungenoduli, og en studie fra 2009 viser at de er likeverdige [104]. Det skjer imidlertid stadig utvikling av CAD, også når det gjelder subsolide 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 [102, 105, 106]:

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 [107].

Solid nodulus består av bløtvev som helt utvisker lungeparenkymet

Subsolid nodulus inkluderer [105].

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

Det er sterk sammenheng mellom histologi og utseende av subsolide lungenoduli ved CT [108].

- Nye studier har vist at multifokale subsolide noduli mer sannsynlig representerer synkrone primære cancere enn intrapulmonal spredning [109].
- Ved kjent ekstrapulmonal malignitet er subsolide noduli mer sannsynlig primær lungekreft enn metastaser [110].

#### 6.10.3.3 Avgrensning, form og lokalisasjon

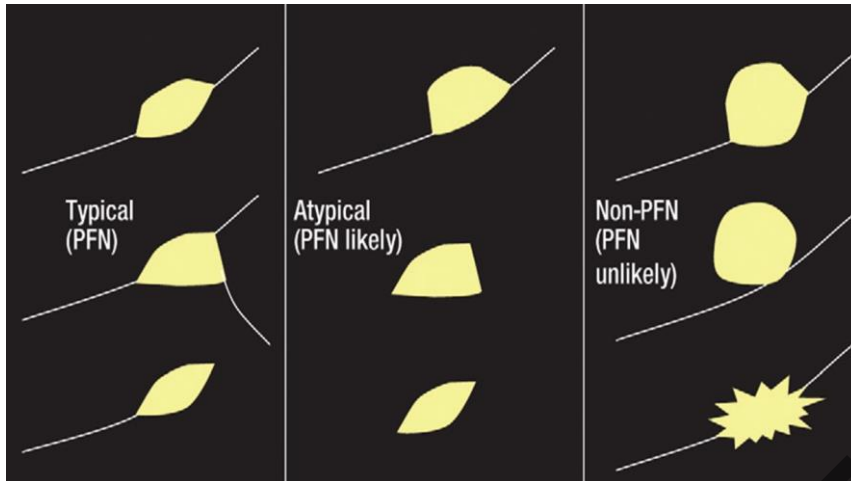
En solid spikulert eller lobulert avgrenset nodulus er mest sannsynlig malign.

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

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

Perifissurale noduli (PFN) er et begrep som beskriver små solide noduli som er et vanlig CT funn nær lappespalter og som en tror representerer intrapulmonale lymfeknuter. De er typisk trekantede eller ovale i aksialplanet, flate eller linseformede i sagittal eller koronal rekonstruksjon og har en fin lineær septal forbindelse til pleura (se Figur 17 side 88).





Figur 17 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 har doblet seg når diameteren har økt med 25 %, for eksempel ved økning av diameter fra 4 mm til 5 mm. Ved å bestemme volumdoblingstiden (VDT) kan man vurdere malignitetssannsynlighet av lungenoduli [105].

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

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

Bronkiale karsinoider kan ha doblingstid på over 400 dager.

Adenokarsinom in situ kan ha doblingstid i størrelsesorden 800 dager [25, 105].

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

Vekst kan også vurderes med CAD (computer assisted image analysis) med volumetri, og det foregår mye forskning på dette feltet [111].

#### 6.10.4 Klassifikasjon av noduli

Ut fra størrelse, vekst-hastighet og andre karakteristika kan lungenoduli grupperes i [105]:

Maligne	Utredes 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 [112].

##### 6.10.4.1 Malign nodulus

Kriterier som definerer en solid nodulus som sterkt malignitetsuspekt (ett enkelt kriterium er tilstrekkelig) [25, 105]:

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

##### 6.10.4.2 Benign nodulus

Kriterier som definerer en benign nodulus

- Diffuse, tette forkalkninger
- Diagnostiske kriterier for pulmonal arteriovenøs malformasjon
- Diagnostiske kriterier for rundatelektase
  - subpleural lokalisasjon
  - pleurafortykkelse i kontakt med oppfyllingen
  - 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  $\leq 6$  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 87

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

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

Når eneste indikasjon for undersøkelsen er kontroll av en lungelesjon bør det tas lavdose CT med sammenhengende 1 mm snitt uten intravenøs kontrast [105].

British Thoracic Society (BTS) publiserte i 2015 anbefalinger for oppfølging av noduli [113]. 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 <sup>3</sup> )	6–8 mm (100–250 mm <sup>3</sup> )	>8 mm (>250 mm <sup>3</sup> )	
<b>Single</b>				
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).
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	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).
<b>Multiple</b>				
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 <sup>3</sup> )	≥6 mm (>100 mm <sup>3</sup> )		
<b>Single</b>				
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years		In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.		In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A–4C).
<b>Multiple</b>				
	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).		Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 5A).

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

Figur 18 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 [114].

#### ANBEFALING

##### SOLITÆRE PULMONALE NODULI

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

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

- maligne: Utreddes som primær lungekreft.

- benigne: Ingen kontroll nødvendig.

Ved ikke kategoriserbare solide noduli <8 mm anbefales oppfølging i henhold til Figur 18  
Ved ikke kategoriserbare solide noduli > 8 mm anbefales tverrfaglig vurdering der en ut fra pasientens individuelle risiko tar standpunkt til om nodulus anbefales kontrollert, utredet eller fjernet.

## 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 [115]:

1. Tilstanden skal være et viktig helseproblem
2. Tiltak/behandling må være etablert og godt dokumentert
3. Det må være tilgjengelige fasiliteter for diagnostisering og behandling av tilstanden
4. Tilstanden må ha en symptomfri fase som kan detekteres
5. Det må finnes en sikker, presis og validert test
6. Testmetoden må være akseptabel for målgruppen
7. Tilstandens naturlige forløp skal 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 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 personvernrammer.

### 6.11.2 utfordringer ved lungekreft-screening

Det er en rekke utfordringer ved en eventuell innføring av et screeningprogram for lungekreft. Blant annet er utvalgs-kriterier og kapasitet i utredning sentrale spørsmål. For en grundig drøfting av dette, vises til et nylig publisert nordisk protokoll-forslag [116].

### 6.11.3 Lavdose CT-screening

Lavdose CT har vist å være effektiv for å diagnostisere lungekreft i tidlig stadium [117]. Men pga. for eksempel lead-time og length-time bias er tidlig diagnostikk ikke alltid ensbetydende med at

lungekreftdødeligheten også blir redusert. For å se om screening har effekt for lungekreftdødelighet er det behov for større randomiserte studier.

Internasjonale studier er utført i de senere år og flere studier pågår [118-122]. Særlig to studier undersøker effekten av screening med lavdose CT på lungekreftdødeligheten. Den første studien er en amerikansk studie med over 50000 deltakere (NLST-studien), og denne 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 i alderen 55-75 år og som har røykt minimum 30 pakkeår [119]. En lignende større europeisk randomisert studie fra Nederland og Belgia (NELSON-studien) med ca 16000 deltakere sammenligner lavdose CT med en kontrollgruppe. Resultater fra NELSON-studien ble presentert ved Lungekreft-verdenskongressen i Toronto høsten 2018 (<https://www.ascopost.com/News/59300>), og viste da enda høyere mortalitetsreduksjon sammenlignet med NLST med signifikant mortalitets-reduksjon på 26 % hos menn og opp mot 60 % hos kvinner. Samtidig har man i NELSON brukt volummålinger når man har vurdert kreftsuspekterte noduli, hvilket har medvirket til at et lavt antal noduli er blitt henvist til vidreutredning (2,3 %) sammenholdt med NLST (27 %) [123].

I Norge og i det fleste land i Europa har man ventet på resultater fra NELSON før man evt ville anbefale screening av høyrisiko-individer. Med de positive resultater fra NELSON vurderes nå igangsetting av pilotstudier som skal kartlegge de praktiske forhold omkring hvordan et norsk lungekreft-screeningprogram skal se ut. Estimer gjort utfra tidligere studier og fra beregninger fra det norske folkehelseinstituttet viser at et sted mellom 60000 og 80000 storrykere i aldersgruppen 55-75 år oppfyller kriteriene til å være med i et norsk lungekreft-screeningprogram.

Der er derfor nedsatt en nordisk arbeidsgruppe med deltakelse fra NLCC som har kartlagt og beskrevet hvordan et nordisk screeningprogram kan se ut. Et arbeid for å kartlegge mulighetene for et norsk screeningprogram pågår. Det settes her fokus på rekruttering av en høyrisiko-populasjon med lang røykehistorie (over 30 pakkeår), samtidig med anbefaling om at røykeavvenning blir en sentral del av et framtidig screeningsprogram. Ev. screening anbefales kun gjennomført på sykehus med mulighet for multidisiplinære team bestående av lungeleger, toraksradiologer, patologer og torakskirurger [116].

#### **6.11.4 Konklusjon**

NLST viste allerede i 2011 signifikant reduksjon i lungekreftdødeligheten ved screening med lavdose CT. Også NELSON-studien viser nå en høy lungekreftmortalitetsreduksjon hos menn (26 %) og opp mot 60 % hos kvinner, med en lav henvisningsrate for suspekterte noduli. De nordiske landene har publisert en oversiktsartikkel som anbefaler gjennomføring av implementeringsstudier for å kartlegge de praktiske forhold omkring et nordisk lungekreft-screeningprogram [116]. Både European Respiratory Society (ERS) og European Society of Radiology (ESR) anbefaler innføring av screening med lavdose CT [124]. På bakgrunn av NELSON-studiens resultater anbefaler både Norsk forening for thoraxradiologi og Norsk lungekreftgruppe igangsetting av implementeringsstudier.

## **6.12 Kreftmelding**

Fra 2014 er den lovpålagte meldingen av alle nydiagnostiserte tilfeller av lungekreft i Norge blitt elektronisk (<https://kreftregistrering.no>). Meldingen er modulbasert og delt inn etter hvor i forløpet av

sykdommen pasienten er. I alt er det seks ulike moduler som kan bli aktuelle. Hvert foretak har eget, felles brukernavn og passord. Det er også mulig å få tilgang til statistikk fra egen helseinstitusjon. Meldingsmodulene er:

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

### 6.13 Oppsummering utredning av lungekreft

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

**Utredningen består av:**

- **Anamnese** inklusive yrkes- og røykeanamnese (angi sigaretter pr. dag og antall år) og klinisk undersøkelse
- **Respirasjonsfysiologi:** spirometri, DLCO (diffusjonskapasitet) og hjerte-lungefunksjon med belastningstester (eks trappetest/CPET) [17-20, 125].
- **EKG og hjertefunksjon** [23] [24].
- **Performance status** 0-4
- **Komorbiditet** som for eksempel KOLS og koronarsykdom (type / grad), og ECOG har (i tillegg til krefttilstanden) betydning for:
  - Vurdering av per- og postoperativ risiko for komplikasjoner
  - Pulmonal restfunksjon eller invaliditet (etter kurativ behandling)
- **Orienterende blodprøver:** Hb, hvite, granulocytter, trombocytter, CRP, Na, K, kreatinin, albumin, Ca, ALP, gGT, ALAT, bilirubin, LD, gir en generell oversikt og kan bidra til å indikere organpåvirkning og eventuelt grad av sykdomsutbredelse.
- **Radiologisk undersøkelser** for vurdering av utbredelse
  - Rtg. toraks, CT toraks, MR caput. Alltid PET-CT ved vurdering av kurativ behandling.
- **Biopsi av tumor og/eller metastaser** for histologisk/cytologisk diagnose
  - Bronkoskopi, EBUS, bildeveiledet biopsi

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

Pasient og pårørende skal ha løpende og god informasjon.

For ytterligere informasjon om anbefalt utredning henvises til oppdaterte internasjonale handlingsprogram

- ESTS ([http://www.ests.org/guidelines\\_and\\_evidence/ests\\_guidelines.aspx](http://www.ests.org/guidelines_and_evidence/ests_guidelines.aspx))
- ACCP (<https://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/CHEST-Guideline-Topic-Areas/Thoracic-Oncology>)
- NCCN ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf))
- ESGE/ERS/ESTS [126]
- ESMO (<https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours>)
- Fleischner society [103]

#### 6.13.1 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 nyopptaget lungekreft [127] (A).

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

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

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

Pasienter med stadium III-sykdom og redusert allmenntilstand eller annen negativ prognostisk faktor er aktuelle for ikke-kurativ behandling, men bør likevel diskuteres i tverrfaglig møte (Se Kap. 8 Ikke-kurativ behandling av NSCLC side 111).

## 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 toraskirurgi ved sentre med et visst minimum antall årlige operasjoner [128]. 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 [129].

### 7.1.1 Indikasjoner

- cT1-3N0-1M0 [C]
- For *sulcus superior*, se kapittel 7.4.
- cT4N0-1M0 der T4-status reflekterer innvekst i resektabel mediastinal struktur (f eks carina, v. cava superior), virvelcorpus, eller i tiliggende lungelapp [C]
- Resektabel tumor, N0 og kontralateral synkron tumor behandles som to primære lungekreft-tilfeller 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 [130, 131], noe som understreker behovet for grundig mediastinal utredning. cN2-sykdom bør derfor ikke rutinemessig opereres utenfor spesifikke studier. Likevel kan det utfra data på subgrupper i nevnte studier, og andre ikke-randomiserte studier, være indikasjon for operasjon av utvalgte pasienter etter grundig diskusjon i tverrfaglig møte. Singel, liten N2-lymfeknute (< 3 cm) med liten primærtumor kan være et slikt unntak.

Peroperativt oppdaget N2 (pN2) bør tilbys adjuvant behandling med kjemoterapi med start innen 8 uker, men ikke rutinemessig stråleterapi. Dersom ufri rand (R1-R2) kan postoperativ stråleterapi være aktuelt (se avsnitt 7.2.2 Postoperativ strålebehandling side 100). Rekkefølgen på strålebehandling og kjemoterapi er ikke sikkert avklart, men trolig er det gunstig å gi kjemoterapi før strålebehandling [132]. Individuelle hensyn i forhold til alder, komorbiditet og allmentilstand vil være avgjørende (Se også kapittel 7.2.2 og 7.3.1).

#### 7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase

Solitær hjerne - eller binyremetastase som kan reaseres radikalt eller behandles med stereotaktisk stråleterapi bør ikke oppfattes som kontraindikasjon mot lungekirurgi [133] [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 165.

#### 7.1.2.5 Residiv

Intratorakalt residiv av NSCLC har dårlig prognose, men reseksjonsinngrep kan bedre overlevelsen [134] [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]. Kurativ kjemoradioimmunterapi som ved stadium III kan vurderes (se avsnitt 7.3.4 Behandling ved stadium III side 104).

**ANBEFALING**  
**KURATIV BEHANDLING NSCLC**

**Stadium I. Kirurgi alene. Ved inoperabilitet: kurativ stråleterapi.**  
**Stadium II: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet: kurativ stråleterapi.**  
**Stadium III: Ved N0-N1: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet eller cN2: Kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi, etterfulgt av immunterapi ved PD-L1-pos.. Ved R1/R2: Postoperativ stråleterapi kan vurderes etter adjuvant kjemoterapi.**

### 7.1.3 Kirurgisk teknikk

#### 7.1.3.1 Tilganger

Video-assistert torakoskopisk kirurgi (VATS) har blitt et foretrukket alternativ for lungekreft i stadium I-II, samt ved perifere svulster opp til 6 cm uten lymfeknuteinvolvering. Noen norske sykehus har også innført robot-assistert torakoskopisk kirurgi (RATS) som en videreføring av VATS [135]. Den kirurgisk-onkologiske kvaliteten blir ikke kompromittert selv om inngrepet gjøres ved VATS [136]. Dersom dette ikke er mulig, kan det gjøres anterolateral muskelsparende torakotomi, evt posterolateral thorakotomi. VATS er vist å minske perioperative komplikasjoner og postoperativ smerte. VATS har også mindre negativ effekt på postoperativ lungefunksjon og immobilisering enn torakotomi, og er dermed å foretrekke på individer med dårlig lungefunksjon [137]. Reseksjon via median sternotomi er aktuelt dersom det samtidig skal utføres hjertekirurgi.

#### 7.1.3.2 Reseksjoner

##### 7.1.3.2.1 Parenkym

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

Sublobære reseksjoner har høyere mortalitet og økt risiko for lokalt residiv og skal kun vurderes hos individer med dårlig lungefunksjon. I slike situasjoner må en også vurdere morbiditeten av tilgangen (VATS vs. torakotomi) i forhold til resulterende morbiditet av volum lungevev fjernet (pneumonektomi vs. lobektomi vs sublobær reseksjon) [138]. Sublobære reseksjoner har kurativt potensiale og er et alternativ til lobektomi ved svært begrenset lungefunksjon. En reseksjonskant på mer enn 2 cm ved større svulster og mer enn svulstens diameter er å foretrekke ved kilereseksjon av primær lungekreft. Segmentreseksjon er vist i flere studier å være et bedre alternativ enn ikke-anatomisk kilereseksjon [139] [C]. Stereotaktisk strålebehandling kan også være et alternativ i disse situasjonene [140] [C].

Dersom radikalitet ikke kan oppnås med lobektomi (på høyre side ev. bilobektomi), utføres pneumonektomi eller sleeve lobektomi. Pneumonektomi gir ofte betydelig funksjonsinnskrenkning og medfører økt risiko for peri- og postoperative komplikasjoner sammenliknet med lobektomier. Ved mindre overvekst på tilgrensede lapp, kan lobektomi pluss kile- eller segmentreseksjon overveies for å bevare lungevev og for å minske operasjonsrisikoen. Parenkymsparende inngrep (sleeve-reseksjon) bør derfor overveies også hos pasienter som anses å tåle pneumonektomi [141] [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 enkeltvise lymfeknuter fra hver ipsilaterale stasjon, mens en ved disseksjon tar bort alt vev, inkludert lymfeknuter, fettvev og bindevev, fra hver stasjon. Stasjonene må nøye nummereres etter IASLC sitt lymfeknutekart, 8. utgave (se avsnitt 18.1.3 **Lymfeknute-oversikt, UICC 8. utgave** side 243).

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

En kan si at en systematisk lymfeknutesampling er minstekrav ved lungekreftkirurgi. Systematisk lymfeknutedisseksjon gir derimot en sikrere stadieinndeling, 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 [132]. NB! Merking av antatt ufrie områder med metallklips kan være til stor nytte for definisjon av målvolum ved evt påfølgende strålebehandling.

Infiltrasjon i viscerale pleura er ikke ensbetydende med ufri rand (altså fortsatt R0), men kan gi økt risiko for lokalt residiv. Merk at infiltrasjon i viscerale pleura gir økt T-stadium: T1a-c utfra størrelse blir T2a ved visceral infiltrasjon. Men T2a blir ikke T2b etc, og visceral infiltrasjon gir dermed ikke grunnlag for endret indikasjon for adjuvant kjemoterapi. Det diskuteres internasjonalt om store svulster (>5 cm) med dyp infiltrasjon (PL 2-3) kan ha nytte av postoperativ stråleterapi [142], men foreløpig er evidensen ikke veldig sterk i fordel dette.

#### **ANBEFALING**

#### **KIRURGI NSCLC**

**Lobektomi foretrekkes framfor sublobar reseksjon.**

**En bloc-reseksjon tilstrebes ved innvekst i nabostrukturer.**

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

**Ved peroperativt påvist N2-sykdom forsøkes komplett ipsilateral lymfeknutedisseksjon.**

**Ved ufri reseksjonsrand bør reoperasjon vurderes.**

## 7.2 Strålebehandling

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

Det er ikke publisert randomiserte studier som har sammenlignet kirurgisk behandling med kurativ fraksjonert strålebehandling, men nylig er det publisert sammenslåtte data fra to små studier som randomiserte mellom lobektomi (n=27) og stereotaksi (n=31) [143]. 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 diagnostidspunktet, 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 3-4) og/eller har betydelig spontant vekttap (større enn 5 % i 3 måneder eller større enn 10 % i 6 måneder), har en så dårlig prognose at det i de fleste tilfeller ikke er indisert med kurativ rettet behandling. Det forventes permanent lungefunksjonsnedsettelse ved dose over 20 Gy mot friskt lungevev. Derfor bør V20 (andel av totalt lungevolum, eksklusiv CTV, som mottar 20 Gy) ikke overstige 35 %. Radiokjemoterapi er ikke anbefalt hos pasienter med dårlig lungefunksjon (FEV1 < 1.0 L/s). Man kan i slike situasjoner tilby palliativ strålebehandling med et hypofraksjonert regime, evt kombinert med systemisk behandling. Se kapittel 8.1.1.

### 7.2.1 Preoperativ strålebehandling

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

### 7.2.2 Postoperativ strålebehandling

Flere store analyser har vist at postoperativ strålebehandling gir dårligere overlevelse ved pN0 og pN1 sykdom, mens noen har antydnet bedre overlevelse ved pN2 under forutsetning av at stråledosen ikke overstiger 54 Gy [144] (C). Imidlertid er det nylig kommet data fra en stor (n=501), moderne randomisert fase III-studie, som viser at at radikalopererte med pN2-sykdom ikke har nytte av postoperativ stråleterapi (ESMO Virtual Congress 2020, LBA3\_PR).

Derimot kan postoperativ strålebehandling redusere risiko for lokale residiver ved ufri reseksjon (mikroskopisk (R1) og makroskopisk (R2) irradikalitet; gjelder både innvekst i bronkialtre, mediastinum og pleura parietale) [145], men den absolutte nytten av stråleterapi også her er nok i stor grad ukjent. Det er derfor grunnlag for individuell vurdering, der pasientens syn også må vektlegges. Ulempen er først og fremst risiko for lunge- og hjertesekveler. Samtidig har man nå mer effektiv residivbehandling å tilby enn tidligere. Dersom man velger å avstå fra postoperativ strålebehandling bør disse pasientene kontrolleres noe hyppigere enn radikalopererte pga. høyere residivrisiko, for eksempel med CT hver 4. måned første 2 år.

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

#### ANBEFALING

##### POSTOPERATIV STRÅLETERAPI

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

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

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

#### 7.2.3 Stereotaktisk strålebehandling

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

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

Flere studier med stereotaksi ved stadium I NSCLC har vist lokal kontroll hos ca 90 % og 3-års sykdomsspesifikk overlevelse på 72-88 % av pasientene [146]. 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 Protonterapi

Det er så langt ingen evidens for at protonbehandling av lungekreft gir bedre lokal kontroll, økt overlevelse eller mindre bivirkninger enn foton-basert strålebehandling [147, 148]. Protonstråling har følgelig ingen plass i rutinebehandling av lungekreft [149].

#### 7.2.5 Radiofrekvensablasjon (RFA)

Ved denne teknikken benyttes vekselstrøm til å danne høyfrekvente mikrobølger i en elektrode som under CT-veiledning føres inn i tumor. Oppvarming fører til vevsnekrose. Metoden har vist seg å være trygg og effektiv ved primære lever- og hjernetumores. Det er foreløpig begrenset erfaring ved lungekreft, men flere sentra har tatt teknikken i bruk [150] (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 pneumonektomi er eksklusjonskriterium. Pneumotoraks etter inngrepet er rapportert hos ca 15-42 % av pasientene [151].

### **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 [152, 153]. En studie av Intergroup JBR 10 [154] viste 5-års overlevelse på 69 % ved adjuvant cisplatin og vinorelbin mot 54 % ved kirurgi alene og danner grunnlaget for anbefalt kjemoterapiregime (A). Nyere studier har vist likeverdig effekt, men mindre toksisitet og enklere håndtering (ikke dag 8-behandling) av cisplatin/pemetreksed sammenlignet med cisplatin/vinorelbin for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom [155, 156]. Studiene inkluderte ikke stadium IA og subgruppeanalyser på stadium IB (svulststørrelse 3-5 cm) viser ingen sikker gevinst [157]. Pemetreksed bør ikke gis ved GFR under 45 ml/min, mens dosering av vinorelbin ikke påvirkes av redusert nyrefunksjon.

Dagens TNM8 er noe endret i forhold til TNM-systemet som ble benyttet da studiene ble gjennomført, men det anbefales likevel at adjuvant kjemoterapi tilbys pasienter som er i stadium IIA i henhold til TNM8 (svulststørrelse >4 cm). I studiene ble adjuvant behandling anbefalt startet innen 8 uker, men det er også data som tyder på at senere start (opp til 4 måneder postoperativt) gir forbedret prognose sammenlignet med ingen adjuvant behandling [158].

Generelt anbefales adjuvant kjemoterapi kun til pasienter < 70 år, men det skal tas hensyn til pasientens biologiske alder [159]. Nyere data tyder på effekt også i høyere aldersklasser, karboplatin-basert terapi kan da vurderes [160]. Det er lite evidens for nytte av vekstfaktorstøtte (G-CSF), men dette kan eventuelt vurderes ved nøytropeniproblematikk som vanskeliggjør opprettholdelse av doseintensitet [161].

Ved storcellet nevroendokrint karsinom anbefales adjuvant kjemoterapi også ved stadium IB, med cisplatin/etoposid (se 13.5.3 Kjemoterapi side 168).

#### **ANBEFALING**

##### **ADJUVANT KJEMOTERAPI**

**Kun aktuelt ved stadium II og IIIA (A).**

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

**Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt.**

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

**”Biologisk unge” >70 år bør vurderes for adjuvant kjemoterapi, karboplatin (AUC 6 om mulig) 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 <sup>2</sup> i.v.
Dag 1 + dag 8	Vinorelbin	30 mg/m <sup>2</sup> i.v. ev. 60 mg/m <sup>2</sup> p.o.
Ny kur gis dag 22		

Ikke alle pasienter klarer å gjennomføre fire kurer [154]. Hos eldre pasienter kan karboplatin erstatte cisplatin, da kan AUC 6 vurderes, alternativt AUC 5.

### 7.3.1.2 Cis-pem-regime

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

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

Ikke alle pasienter klarer å gjennomføre fire kurer. Hos eldre pasienter kan karboplatin erstatte cisplatin, da kan AUC 6 vurderes, alternativt AUC 5.

## 7.3.2 Preoperativ kjemoterapi

Studier av neoadjuvant kjemoterapi angir økt overlevelse ved kombinasjonsbehandling [162], men ikke i en slik grad at neoadjuvant behandling kan anbefales utenfor kliniske studier, og ikke bedre enn adjuvant kjemoterapi. Totalt sett er det derfor grunnlag for å anbefale adjuvant kjemoterapi framfor neoadjuvant kjemoterapi.

### ANBEFALING

#### NEOADJUVANT KJEMOTERAPI

Neoadjuvant behandling er ikke indisert som rutine.

## 7.3.3 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 [163]. En tilsvarende



studie der docetaxel ble testet mot +/- gefitinib, ga en betydelig negativ overlevelse i gefitinib-armen [164] (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 Behandling ved 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 [165] [A]. Nylig er det vist at konsoliderende immunterapi med preparatet durvalumab øker overlevelsen betydelig, og denne behandlingen er nå innført (se under).

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

Konkomitant (samtidig) kjemoradioterapi er funnet mer effektiv enn sekvensiell behandling [166] (A). Bivirkningene ved slik behandling kan være betydelige, og pasientene må derfor selekteres nøye. MR caput bør inngå i utredningen. Ved tvil om pasienten er i stand til å gjennomføre konkomitant behandling, bør heller sekvensiell behandling velges, alternativt stråleterapi alene [167].

#### 7.3.4.1 Konkomitant kjemoradioterapi etterfulgt av immunterapi

Ved konkomitant behandling gis kjemoterapi samtidig med strålebehandling, 2 Gy x 30-33. Ved store svulster som ikke ligger i nærheten av kritiske strukturer (hjerne, øsofagus, plexus) kan man overveie å eskalere dosen til 70 Gy. Pasienter som ikke er kandidat for kjemoradioterapi tilbys strålebehandling alene med 2 Gy x 33 – 35, totalt 66 – 70 Gy. Det er ikke konsensus hvilket kjemoterapiregime som er best [166]. Vanligst brukt er 2 kurer platinumbasert kjemoterapi gitt med 3 ukers intervall (C). I Norge anbefales PV-regimet (se avsnitt 9.3.1.1 PV-regime side 141), eventuelt cisplatin/vinorelbin. Første kur gis fra første eller andre strålebehandlingsdag. Vekstfaktorstøtte (G-CSF) er i noen eldre kjemoradiasjons-studier med småcellet lungekreft vist å kunne gi økt lungetoksisitet og betydelig trombocytopeni [168]. Imidlertid er det svært begrenset med data ved NSCLC, og med moderne små strålefelt er trolig risikoen liten. Noen argumenterer for bruk av G-CSF ved neutropeni etter første kur, og dette er nå også implementert i enkelte internasjonale retningslinjer [169, 170].

I en stor fase III-studie, «PACIFIC» ble opp til 12 måneders konsoliderende behandling med immunterapi med PD-L1-hemmeren durvalumab gitt til pasienter med lokalavansert ikke-resektabel sykdom etter

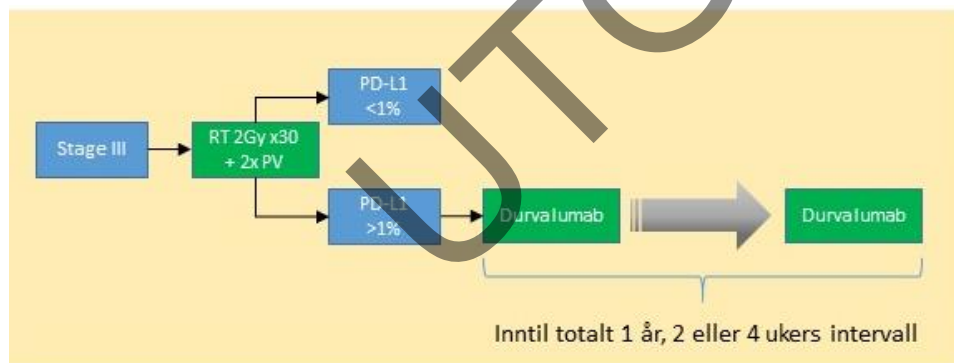
konkromitant kjemoradiasjon [171]. Median progresjonsfri overlevelse var signifikant bedre med durvalumab versus placebo, med henholdsvis 16,8 måneder versus 5,6 måneder,  $p < 0.0001$ . Overlevelsesdata etter median 25 måneders oppfølgingstid viste to-års overlevelse på 66,3 % i gruppen som fikk durvalumab mot 55,6 % i gruppen som fikk placebo [172]. Antall og alvorlighetsgrad av bivirkninger var sammenlignbare i de to armene. Pneumonitt eller strålepneumonitt hos pasienter som mottok durvalumab var for det meste lavgradig med få og et sammenlignbart antall grad 3- eller 4-tilfeller i de to gruppene. 46,8 % hadde fortsatt respons på immunterapi etter 18 måneder.

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

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

Durvalumab gis som intravenøs infusjon, 10 mg/kg hver 2. uke eller 1500 mg hver 4. uke, og bør startes innen 42 dager etter siste strålefraksjon. Det ble vist at tidlig oppstart korrelerer med bedre overlevelse ved at pasienter som ble randomisert innen 14 dager etter siste strålefraksjon hadde en HR=0,42, mot HR=0,81 ved randomisering senere enn 14 dager [172]. CT toraks/øvre abdomen som baseline 2-3 uker etter gjennomført kjemoradiasjon bør derfor tilstrebes. Behandlingen gis i inntil 1 år, eller til uakseptabel toksisitet (se avsnitt 8.6 Immunterapi: bivirkninger, behandlingsvarighet og annet side 130) eller tilbakefall.

Skjematisk kan behandlingsopplegget framstilles som i Figur 19.



Figur 19 Radiokjemioimmunoterapi for inoperabel stadium III NSCLC

#### 7.3.4.2 Sekvensiell kjemoradioterapi stadium III

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

– 35. Immunterapi med durvalumab i inntil 1 år som beskrevet over bør vurderes også i disse situasjonene.

#### ANBEFALING

##### KJEMORADIOIMMUNOTERAPI VED STADIUM III

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

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

#### 7.4 Sulcus superior tumor (Pancoast-tumor) og lokalavanserte brystveggsvulster

Pasienter med Pancoast-tumor (apikal lungetumor med affeksjon av apikale brystvegg med eller uten affeksjon av sympatiske nerveganglion og eventuelt Horners syndrom [173, 174]) har ofte lang overlevelse og mye smerter pga innvekst i lokale strukturer og/eller nerveaffeksjon. Selv tilsynelatende lokalavanserte, ikke-resektable tumores (T3-4, N0-1) bør vurderes i samråd med kirurg for neoadjuvant kjemoradioterapi som kombinert med kirurgi kan gi kurasjon [175].

Multimodalt behandlingsopplegg anbefales i situasjoner hvor følgende kriterier er oppfylt:

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

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

##### 7.4.1 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 monomodale behandling [177]. Det synes å være enighet i litteraturen

om at konkomitant behandling er å foretrekke over sekvensiell, slik som tilfellet er også ved stadium III-behandling forøvrig.

#### 7.4.3 Strålebehandling

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

#### 7.4.4 Medikamentell behandling

PV-kurer anbefales ut fra norsk tradisjon.

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v d 1 og 21, og etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> 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 maksimalt ca to uker etter avsluttet kjemoradioterapi, for på best mulig grunnlag å kunne forutsi mulighet for operabilitet. For tidlig evaluering kan gi indikasjon på inoperabilitet som vil kunne endres i løpet av den første tiden etter avsluttet strålebehandling, men evaluering under pågående kjemoradiasjon kan vurderes ved primært stor tvil om operabilitet, for å unngå unødig pause i strålebehandlingen. 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

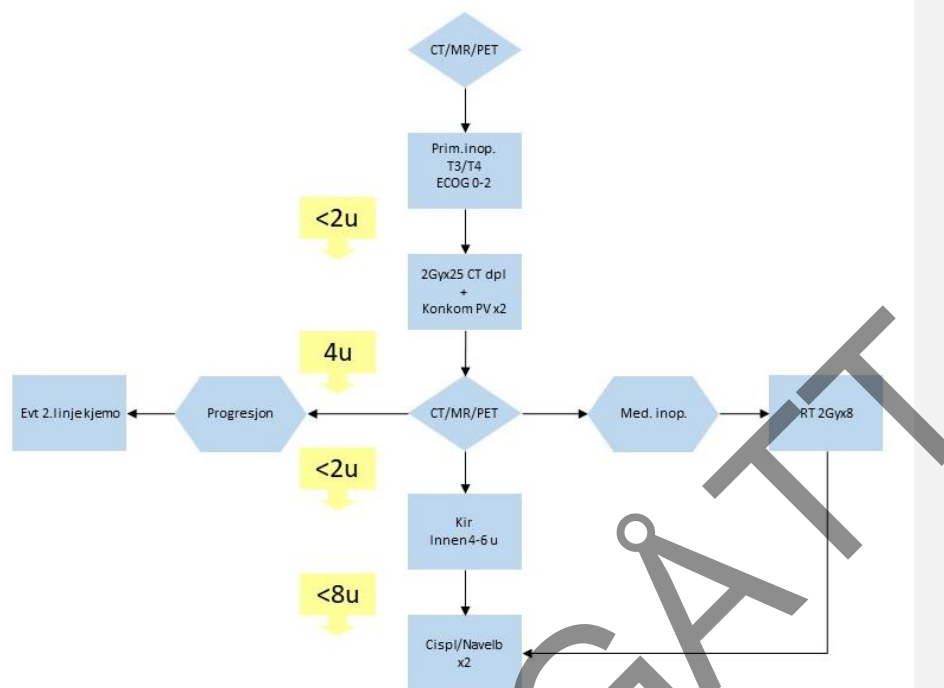
Rutinemessig adjuvant kjemoterapi anbefales ikke, men kan være aktuelt hos svært spreke pasienter med vital tumor i tatt preparat. To kurer ansees i så fall tilstrekkelig, grunnet to gitte kurer i kjemo-radio perioden.

#### ANBEFALING

##### PANCOAST-SVULSTER

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

Konkomitant strålebehandling (2 Gy x 25) gis med to kurer platinumbasert kjemoterapi med 3 ukers mellomrom. Deretter fornyet operasjonsvurdering.



Figur 20 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 ramme lunger, hud, øsofagus, medulla, eller muskulatur [179]. Sjeldnere ser man skader 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. Den øker med bestrålt volum og kumulativ 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 minst 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 strålefeldt, eller med stereotaktisk teknikk (SBRT), kan en spare friskt vev og dermed også bevare lungefunksjonen i større grad enn med tidligere stråleteknikker [146, 183, 184].

Øsofagus eksponeres ofte ved kurativ strålebehandling av lokalavansert lungekreft. Akutt stråleøsofagitt oppstår under pågående behandling og kan variere i alvorlighetsgrad. Som oftest er den forbigående og kan behandles med smertstillende, eventuelt med sondeernæring. I sjeldne tilfeller kan det utvikles stenoser med fisteldannelse [185].

### 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 [186].

## 7.5.2 Oppfølging med hensyn til tumorresidiv

Residiv inntreer hyppig og kommer oftest innen fire år etter behandlingen, men om lag 10 % kan påvises opptil fem år eller senere [10]. 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 kontrollopplegg [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 ikke 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 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 ingen dokumentert rolle i oppfølgingen (C).

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

## 8 Ikke-kurativ behandling av NSCLC

Andelen pasienter med NSCLC som får kurativt rettet behandling øker, men fortsatt blir de fleste diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga stadium IV eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer [197, 198]. Femårs overlevelse ved slik avansert sykdom er svært lav, og ettårs overlevelse etter behandling på omkring 30 % [199-201]. Med moderne behandling kan målsetningen være både livsforlengende – til dels betydelig livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende.

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

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

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

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

Pasienter i stadium III med dårlige prognostiske faktorer behandles på samme måte som stadium IV-sykdom. Ved vurdering om pasienten er kandidat for tumorrettet behandling, må det legges vekt på prognose, livskvalitet, allmentilstand (ECOG-status, se Figur 13 side 59), komorbiditet, alder og pasientens ønsker.

Pasienter med oligometastaser kan vurderes for mer aggressiv behandling (Se kapittel 7.1.2.2 Solitær binyre- eller hjernemetastase side 97).

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



## 8.1 Palliativ strålebehandling

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

### 8.1.1 Torakal bestråling

Palliativ stråling gir effektiv lindring av plagsomme symptomer fra sentrale luftveier. Hypofraksjonert stråling er godt dokumentert [203, 204] (A). Enkeltpasienter kan vurderes for mer høydosert, finere fraksjonert palliativ strålebehandling [205]. Strålebehandling til pasienter uten symptomer fra sentrale luftveier gir ingen tilleggsgevinst [206, 207] (A).

Endoluminal brakyterapi kan være et godt alternativ ved tumorvekst i luftrør/hovedbronkus, se Tumorvekst i luftrørsveggen side 134.

#### ANBEFALING

##### PALLIATIV STRÅLETERAPI MOT TORAKS

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

Hos pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og uten vekttap kan finere fraksjonering (3 Gy x 10-13 eller 2,8 Gy x 15) vurderes (A).

### 8.1.2 Hjernemetastaser

Hjernemetastaser kan behandles med kirurgi, stereotaktisk strålebehandling, helhjernebestråling, eller i tilfeller med immunterapi eller EGFR/ALK/ROS1-mutasjon med systemisk behandling med regelmessig MR-kontroll (som beskrevet i kontroll-avsnittet under) [208, 209].

Kirurgisk cerebral metastasektomi er spesielt aktuelt ved store lesjoner (>4 cm), eller hvor det er ønskelig med biopsimateriale. Etter kirurgi har anbefalingen så langt vært postoperativ helhjernebeståling. En fase III studie randomiserte mellom postoperativ gammaknivbehandling av reseksjonskaviteten eller helhjernebestråling for ulike tumorgrupper, hvorav 59 % lungekreftpasienter [210]. De konkluderte med at behandlingen var likeverdig når det gjaldt overlevelse i likhet med funn i andre studier [211]. Imidlertid hadde de som ikke gjennomgikk postoperativ helhjernebestråling bedre kognitiv funksjon og bedre livskvalitet. Ved begrenset sykdom for øvrig og gode prognostiske faktorer kan stereotaksi av reseksjonskaviteten være et godt alternativ til postoperativ helhjernebestråling. Hos eldre opererte pasienter eller pasienter med kognitiv svikt 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 ekstern helhjernebestråling. Solitær hjernemetastase kan behandles med kurativ intensjon med stereotaksi eller kirurgi ved samtidig operabel lungetumor [212].

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 [213] (B). Spesielt hos eldre bør stereotaksi

foretrekkes framfor helhjernebestråling grunnet signifikant høyere toksisitet og lavere overlevelse med sistnevnte modalitet [214].

Dersom >4 metastaser og relativt god allmenntilstand (ECOG 0-2) gis total hjerne 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5 som sannsynligvis er likeverdig.

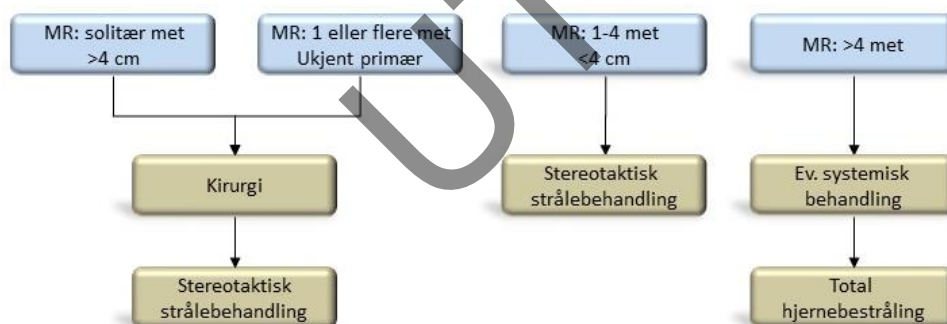
Pasienter som på diagnosetidspunkt har multiple hjernemetastaser som ikke er aktuelle for stereotaksi eller kirurgi, men som starter behandling med målrettet medikasjon med kjent god intracerebral effekt (spesielt osimertinib, alektinib, brigatinib, lorlatinib) bør primært vurderes for oppfølging med regelmessig MR caput uten helhjernebestråling [209, 215-218]. Tilsvarende kommer det nå data som tyder på god intracerebral effekt også av immunterapi [209, 219, 220]. Dermed skal nok ikke pasienter med hjernemetastaser som er aktuelle for immunterapi automatisk tilbys helhjernebestråling som kan gi signifikante langtidssekveler, men eksempelvis følges med regelmessig MR caput. Fordi ikke alle oppnår intracerebral respons, bør første kontroll gjøres innen 2 måneder. Dette er spesielt viktig å huske på for de som får immunterapi, fordi responsraten er lavere enn ved målrettet behandling (ca. 30% mot opptil 70% for målrettet behandling)..

Ved residiv kan stereotaktisk rebestråling gjøres, eventuelt total hjernebestråling [221].

Pasienter i dårlig allmenntilstand (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 allmenntilstand, ECOG 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 [222].



Figur 21 Algoritme for behandling av hjernemetastaser

## ANBEFALING HJERNEBESTRÅLING

Etter kirurgi av solitær metastase bør stereotaksi av tumorkavitert 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 med hjernemetastaser som ikke er aktuelle for kirurgi eller stereotaksi, men som starter med immunterapi eller målrettet medisin med kjent intracerebral effekt kan primært følges med MR caput uten stråleterapi.

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

### 8.1.3 Skjelettbestråling

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

Stereotaktisk bestråling kan være aktuelt ved columnametastaser uten affeksjon av spinalkanalene [223, 224]. Stereotaktisk bestråling (vanligvis en enkeltfraksjon mellom 12 og 24 Gy basert på metastasens størrelse og lokalisasjon) kan også være aktuelt ved skjelettmetastaser utenfor columna – spesielt hos pasienter med lang forventet levetid, da dette er vist å kunne gi høyere og mer langvarige smertelindringsresponser [225].

## 8.2 Palliativ lungekirurgi

Kirurgisk intervensjon i palliativ situasjon er sjelden aktuelt. Anleggelse av perikardiopleuralt vindu kan forsøkes ved store perikardeffusjoner, 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 empyemutvikling (gjennombrudd til pleura) kan kirurgisk intervensjon bli aktuelt (D).

## 8.3 Medikamentell behandling i førstelinje

### 8.3.1 Førstelinjens behandling, ikke-plateepitelkarsinom, ikke-mutert

Pasienter med adenokarsinom uten påvist ALK-, EGFR- eller ROS1-mutasjon skal vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi gitt sammen med kjemoterapi. Denne anbefalingen baseres på flere studier, blant annet den såkalte Keynote 189-studien som var en stor fase III-studie (n=616) som randomiserte mellom standard kjemoterapi (pemetreksed og karboplatin/cisplatin etterfulgt av pemetreksed vedlikeholdsbehandling i opptil 2 år) eller samme type kjemoterapi kombinert med PD-1-hemmeren pembrolizumab hver 3. uke i opptil 2 år [226]. Da studien først ble publisert var pasienter fulgt i median 10,5 måneder, og estimert 12-måneders overlevelse var 69,2 % i kombinasjonsgruppen, mot 49,4 % i kjemoterapigruppen (HR 0,49). Det var tydelig effektforskjell uavhengig av PD-L1-uttrykk

(inkludert hos pasienter med PD-L1-negative svulster). Bivirkningsfrekvensen var sammenlignbar, med 67,2 % grad 3-5 i kombinasjonsgruppen mot 65,8 % i kjemoterapigruppen. En oppdatert analyse etter median oppfølgingstid på 23,1 måneder viste at median progresjonsfri overlevelse var 22,0 måneder i kombinasjonsgruppen mot 10,7 måneder i kjemoterapigruppen [227].

En tidligere, mindre studie, har vist tilsvarende resultater (Keynote 021 G) [228]. Her ble 123 pasienter randomisert til tilsvarende behandling som i Keynote 189, og etter 24 måneders oppfølging var median progresjonsfri overlevelse 24,0 måneder i kombinasjonsgruppen, mot 9,3 måneder i kjemoterapigruppen. Median total overlevelse var ikke nådd i kombinasjonsgruppen, mens den var 21,1 måneder i kjemoterapigruppen.

Beslutningsforum vedtok 29. april 2019 følgende:

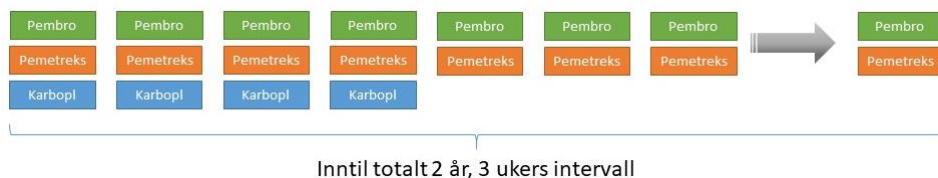
*«Pembrolizumab (Keytruda®) i kombinasjon med pemetreksed og platiumholdig kjemoterapi kan innføres til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft uten plateepitelhistologi med PD-L1 uttrykk lavere enn 50 prosent.»*

Bruk av pemetreksed betinger substitusjon med vitamin B<sub>12</sub> (1 mg s.c. hver 9. uke) og folsyre (350-1000 µg/dag) for å redusere toksisitet, dette skal være startet minst 5 dager før oppstart kombinasjonsbehandling. Behandlingsopplegget i detalj vil være 4 kurer i 3-ukers intervall med kombinasjonen pembrolizumab 200 mg iv, pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup> iv) og karboplatin (AUC 5, maksimalt 750 mg iv). Deretter fortsetter behandlingen med 3 ukers intervall med pembrolizumab (200 mg iv) og pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup> iv) i inntil 2 år.

Bivirkningene ved kombinasjonsbehandling synes å tilsvare den additive effekten av bivirkninger av immunterapi alene, samt av kjemoterapi alene, og det ser ikke ut til å oppstå synergi i forekomst eller alvorlighetsgrad, eller at helt nye bivirkningsproblemer oppstår. Imidlertid var det i Keynote 189-studien bemerket en noe høyere nyretoksitet enn forventet (2,0 % grad 3 eller høyere) [226]. Ved toksisitet kan ett eller flere av stoffene avsluttes, men dersom pemetreksed avsluttes vil det fortsatt være aktuelt å kontinuere pembrolizumab. For ytterligere informasjon om bivirkninger relatert til immunterapi, se avsnitt 8.6.1 Bivirkninger ved immunterapi side 130.

Pasienter hvor man er usikker på toleransen for kjemoterapi kan trolig profitere på immunterapi alene, utfra studier som viser overlegenhet av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene hos pasienter med PD-L1-uttrykk  $\geq 50$  % [229], og minst likeverdighet ved lavere PD-L1-uttrykk [230]. Spesielt ved PD-L1-uttrykk over 75 % er det uklart hvilken gevinst man har av å legge kjemoterapi til pembrolizumab alene [79]. I slike tilfeller vil et mulig behandlingsregime være første kur gitt som pembrolizumab 200 mg, og ved god toleranse etter 3 uker overgang til 400 mg hver 6. uke. Ved 6-ukers intervall kan CT-evaluering før hver 2. kur, iallfall innledningsvis, være fornuftig.

Skjematisk kan behandlingsopplegget framstilles som i Figur 22.



Figur 22 Kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi for adenokarsinom

#### ANBEFALING

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

Kombinasjonsbehandling med fire kurer pembrolizumab (200 mg flat dose), pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup>) og karboplatin (AUC 5) hver 3. uke etterfulgt av pembrolizumab (200 mg) og pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup>) inntil progresjon eller inntil to år (A).

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

#### 8.3.2 Førstelinjens behandling, ikke-plateepitelkarsinom, mutasjonspositiv

Det er fra flere studier tydelig at pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjoner har bedre nytte av målrettet behandling enn immunterapi i første linje og pasienter med slike mutasjoner ble ikke inkludert i disse førstelinje-studiene med immunterapi. EGFR- ALK- eller ROS1-positive pasienter bør følgelig ikke tilbys immunterapi i første linje, men tilbys målrettet behandling, se avsnitt 8.4 Målrettet behandling side 119.

#### 8.3.3 Førstelinjens behandling, plateepitelkarsinom

Også for pasienter med plateepitelkarsinom viser en stor (n=559) fase III-studie (Keynote 407) at kombinasjonen pembrolizumab og kjemoterapi (paklitaxel og karboplatin) gir bedre resultater enn kjemoterapi alene, uavhengig av PD-L1-uttrykk [231]. En oppdatert overlevelsesanalyse, etter median oppfølgingstid på 14,3 måneder, viste median totaloverlevelse på 17,1 måneder i kombinasjonsgruppen, mot 11,6 måneder hos pasienter som kun fikk kjemoterapi, og grad 3-5-bivirkninger forekom hos 74,1 % i kombinasjonsgruppen mot 69,6 % i kjemoterapigruppen [232].

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

sammenlignet med paklitaksel (10 % og 15 %), ellers var bivirkningsprofilen ganske lik (hårtap er hyppig). For de fleste vil dermed paklitaksel være å foretrekke over nab-paklitaksel.

Pasienter hvor man er usikker på toleransen for kjemoterapi kan trolig profitere på immunterapi alene, utfra studier som viser overlegenhet av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene hos pasienter med PD-L1-uttrykk  $\geq 50$  % [214], og minst likeverdighet ved lavere PD-L1-uttrykk [215]. Spesielt ved PD-L1-uttrykk over 75 % er det uklart hvilken gevinst man har av å legge kjemoterapi til pembrolizumab alene [79].

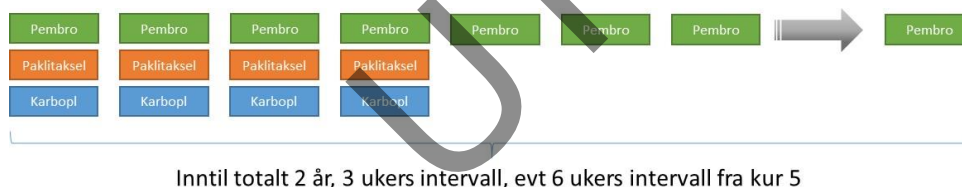
Beslutningsforum vedtok 26. oktober 2020 følgende:

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

Behandlingsoppsettet med paklitaksel kan være som følger:

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

Skjematisk kan behandlingsopplegget framstilles som i Figur 23.



Figur 23 Kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi for plateepitelkarsinom

#### 8.3.3.1 Plateepitelkarsinom med PD-L1-uttrykk $\geq 50$ %

Pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1-uttrykk  $\geq 50$  % kan vurderes for immunterapi som monoterapi i første linje basert på blant annet en fase III-studie (Keynote 024) hvor pasienter med ikke-småcellet lungekreft (både adenokarsinom og plateepitelkarsinom) og PD-L1-uttrykk  $\geq 50$  % ble randomisert til enten monoterapi med PD-1-hemmeren pembrolizumab, eller konvensjonell platinumdublett [229]. Studien viste en klart bedre effekt av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Pembrolizumab gav bedre progresjonsfri overlevelse enn standard platinumbasert

kjemoterapi (10,3 måneder vs 6,0), bedre totaloverlevelse og høyere responsrate (46 % vs 28 %). Det var også færre grad 3-5 bivirkninger med pembrolizumab enn med platinum-dublett (27 % vs 53 %) [229]. PD-L1-uttrykket har dermed betydning for behandlingsvalg i førstelinje, og PD-L1-analyse bør foreligge før behandlingsoppstart. Internasjonale data indikerer at om lag 1/3 av pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft har PD-L1-uttrykk på minst 50 %.

Pembrolizumab monoterapi gis som flat dose 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke (eksempelvis første kur 200 mg, deretter 400 mg-dosering) til progresjon eller til ikke-tolerable bivirkninger. Behandling utover to år er neppe indisert (se også avsnitt 8.6.2 Behandlingsvarighet ved immunterapi, og kontrollopplegg etter avsluttet behandling side 130). CT-evaluering etter hver 2. kur ved 6-ukers intervall, evt hver 3. kur ved 3-ukers intervall).

Beslutningsforum vedtok 22. mai 2017 følgende:

«Pembrolizumab (Keytruda®) innføres til 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 AV PASIENTER MED PLATEEPITELKARSINOM

Kombinasjonsbehandling med fire kurer pembrolizumab (200 mg flat dose), paklitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) og karboplatin (AUC 6) hver 3. uke etterfulgt av pembrolizumab (200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke) inntil progresjon eller inntil to år (A).

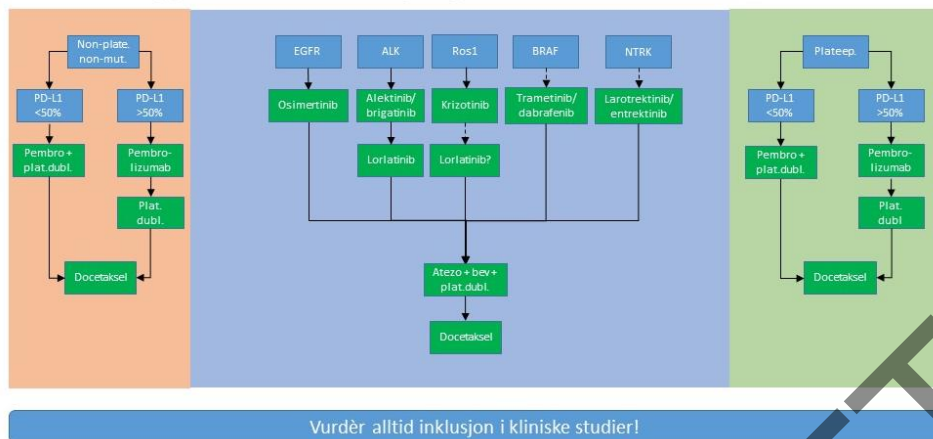
Pembrolizumab alene (200 mg hver 3. uke/400 mg hver 6. uke) kan vurderes hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk, ved kontraindikasjoner mot kjemoterapi eller bekymring for at pasienten vil utvikle alvorlige bivirkninger av kjemoterapi.

#### 8.3.4 Førstelinjens behandling, andre histologier

Pasienter med neuroendokrint storcellet lungekreft bør behandles særskilt, se kapittel 13.5 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC) side 168. 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 185). Sarkomatoide svulster er også lite kjemofølsomme, men kan ha cMet-aberrasjoner og dermed være aktuelle for kliniske studier (se 6.9.3.6 Sarkomatoid karsinom side 75).

I sum ser dagens behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert NSCLC ut som i Figur 24 side 119.

## Oppdatert behandlingsalgoritme, avansert NSCLC



Figur 24 Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert ikke-småcellet lungekreft. Legg merke til at algoritmen inkluderer behandlingsopplegg som ikke er vedtatt innført i Nye Metoder (markert med prikkede linjer).

### 8.4 Måltrettet behandling

#### 8.4.1 EGFR-mutasjon

Den viktigste prediktor for effekt av EGFR-hemmende behandling med gefitinib, erlotinib, afatinib, dakomitinib eller osimertinib er aktiverende *EGFR*-mutasjoner (Mut+) [233-240]. I norske materialer er frekvensen av Mut+ pasienter 7,5 % i NSCLC og 12,9 % i non-plateepitelkarsinomer [241, 242]. De vanligste mutasjonene er deleasjoner 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 [243] (B). TKI giatt samtidig med kjemoterapi gir ingen tilleggseffekt [244, 245] (A).

NLCG anbefaler testing for *EGFR*-mutasjon som rutine hos alle pasienter med ikke-småcellet ikke-plateepitelkarsinom (se 6.9.5.2 EGFR side 80). I situasjoner der behandling er påkrevet, og det tar tid med avklart mutasjonsstatus, bør primær kjemo-immunoterapi velges. I situasjoner der man kan vente, bør TKI behandling gis som førstelinjes behandling hos Mut+.

Gjennomgående er PFS med 1.- og 2.-generasjonspreparatene ca 10-12 måneder, og det er publisert få sammenlignende studier av EGFR-hemmerne gefitinib, erlotinib eller afatinib [246].

Dakomitinib har også markedsføringstillatelse for *EGFR*-mutert lungekreft, basert på en randomisert fase III-studie hvor pasienter som ble behandlet med gefitinib opplevde en PFS på 9,2 måneder, mot 14,7 måneder i gruppen som fikk dakomitinib [247]. Også median OS var lengre i gruppen som fikk dakomitinib (34,1 måneder mot 26,8 måneder med gefitinib) [248]. Behandling med standard-dosering, 45 mg x1, gir



relativt ofte betydelig toksisitet (se 8.4.1.1 Bivirkninger ved EGFR-behandling side 120). Beslutningsforum vedtok 18.11.2019 følgende:

*«Dakomitinib (Vizimpro®) kan innføres til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.»*

En fase III-studie randomiserte ubehandlede pasienter med EGFR-mutasjon til enten tredjegerasjons EGFR-hemmeren osimertinib, eller standard-behandling med enten gefitinib eller erlotinib [249]. Overkryssing til osimertinib var mulig for de som ble randomisert til standard behandling. Median PFS var signifikant bedre for osimertinib med 18,9 måneder versus 10,2 måneder for standard behandling. PFS for pasienter med hjernemetastaser ved studieinkludering var 15,2 måneder for osimertinib versus 9,6 måneder for standard behandling. CNS-progresjon tilkom hos 6 % i osimertinib-armen versus 15 % i standard-armen. Median OS for pasienter som fikk osimertinib var 38,6 måneder, mot 31,8 måneder i standard-armen [250]. Osimertinib har en relativt gunstig bivirkningsprofil; i denne studien ble det rapportert en forekomst av grad 3 eller høyere bivirkninger hos 42 % av pasientene som fikk osimertinib, mot 47 % av pasientene som mottok gefitinib eller erlotinib.

Beslutningsforum vedtok 22.3.2021 følgende:

*«Osimertinib (Tagrisso) innføres til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.»*

Gefitinib, erlotinib, afatinib, dakomitinib og osimertinib har markedsføringstillatelse som førstelinjebehandling for pasienter med avansert EGFR-mutert NSCLC. Gefitinib, erlotinib og afatinib oppfattes som tilnærmet likeverdige preparater, mens dakomitinib har noe lengre effektvarighet men mer bivirkninger. Osimertinib oppfattes å ha tydelig bedre effekt og en mildere bivirkningsprofil enn de andre. Norsk lungekreftgruppe vurderer derfor osimertinib som førstevalg. Ved toksisitet eller annen grunn til bytte av EGFR-hemmer, bør valg gjøres basert på pris og antatt toleranse.

Inklusjon i klinisk studie kan være et alternativ for ubehandlede pasienter med EGFR-mutasjon, for tiden (2020) er osimertinib tilgjengelig på denne måten (se [icgi.net/studieapp](http://icgi.net/studieapp)).

#### 8.4.1.1 Bivirkninger ved EGFR-behandling

Bivirkningene ved EGFR-TKI er annerledes enn ved kjemoterapi. Hudbivirkninger i ansikt og overkropp dominerer, noen utvikler også diare. Disse kan behandles med steroidsalve/krem, evt systemisk tetracyclin [251]. Hos noen er bivirkningene av en slik grad at dosereduksjon eller bytte til en annen EGFR-TKI kan være aktuelt.

#### 8.4.1.2 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 der pasienter som hadde progrediert etter kun en linje EGFR-hemmer ble randomisert 2:1 til osimertinib eller cis- eller karboplatin med pemetreksed, var det bedret median progresjonsfri overlevelse med osimertinib (10,1 måneder mot 4,4 måneder) [253]. Færre pasienter i osimertinib-gruppa fikk grad 3-5-bivirkninger (23 % mot 47 %).

Beslutningsforum vedtok 22.3.2021 følgende:

*«Osimertinib (Tagrisso) innføres til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.»*

Osimertinib anbefales derfor ved progresjon hos EGFR-positive som ikke har fått osimertinib i førstelinje og som har påvist T790M-mutasjon i biopsi (eventuelt i blodprøve) tatt etter progresjon.

Ved progresjon etter osimertinib, eller ved ikke påvist T790M-mutasjon, anbefales kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi. I en nylig publisert fase III-studie hvor pasienter med ikke-plateepitelkarsinom-NSCLC ble randomisert til karboplatin, paklitaksel, bevacizumab og enten placebo eller PD-L1-hemmeren atezolizumab, ble det vist at en subgruppe som var EGFR- (n=80) eller ALK-positiv (n=34) og som hadde fått minst en linje målrettet behandling hadde tilsvarende god effekt av immunterapi som de ubehandlede mutasjons-negative (IMPower 150 [254, 255]). I denne studien ble karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (200 mg/m<sup>2</sup>) gitt i 4-6 kurer sammen med atezolizumab 1200 mg og bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke, og de to sistnevnte medikamentene ble deretter gitt hver 3. uke inntil progresjon. Som beskrevet over er det liten grunn til å tro at behandling utover 2 år er nyttig. Denne kombinasjonsbehandlingen har relativt høye kjemoterapidoser, og dosereduksjon bør vurderes spesielt hos eldre pasienter. Bevacizumab gir risiko for fatale blødninger spesielt ved tumorinfiltrering i større kar samt ved tumorkavitering, som dermed er relative kontraindikasjoner. Total infusjonstid av denne firestoffts behandlingskombinasjonen er lang, og det kan være et praktisk forslag å fordele behandlingen over to dager, da med atezolizumab/bevacizumab dag 1 og paklitaksel/karboplatin dag 2.

Dette behandlingsregimet ble vurdert i Beslutningsforum 21.09.20 med følgende vedtak:

*«Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin kan innføres til behandling av ikke-småcellet lungekreft som har EGFR-mutasjon eller er ALK-positiv som ikke lenger har nytte av målrettet behandling.»*

Immunterapi som monoterapi etter kun EGFR-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk hos EGFR-muterte [256-258].

#### ANBEFALING

##### PÅVIST AKTIVERENDE EGFR-MUTASJON

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

Osimertinib anbefales ved progresjon hos EGFR-positive som ikke har fått osimertinib i

førstelinje og som har påvist T790M-mutasjon.

Ved progresjon etter osimertinib, eller ved ikke påvist T790M-mutasjon bør pasienter vurderes for behandling med kombinasjonen

atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin.

Inklusjon i kliniske studier kan være et alternativ.

#### 8.4.2 ALK-translokasjon

For biologi og test-anbefalinger, se 6.9.5.3 ALK side 81 [81-83].

Flere medikamenter som spesifikt hemmer ALK-kinasen er nå tilgjengelige eller under utvikling [259]. Alle tilgjengelige medikamenter kan brukes basert på IHK-svar uten FISH-bekreftelse.

Krizotinib (Xalkori®) fikk markedsføringstillatelse i første linje basert på en randomisert fase III-studie som viste at krizotinib gav en lengre progresjonsfri overlevelse (10,9 mndr) sammenlignet med kjemoterapi (7,0 mndr) [260]. Standarddosering er 250 mg x2, 2 kapsler à 250 mg. En tidligere fase III-studie i andrelinje viste at krizotinib gav lengre progresjonsfri overlevelse (7,7 mndr) enn kjemoterapi (pemetreksed eller docetaksel) (3,0 mndr) [261].

Krizotinib er vurdert i Beslutningsforum 23.4.18 med følgende vedtak:

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

2. Krizotinib (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 ventet på en avklaring av deres ALK-status.»

Ceritinib (Zykadia®) har markedsføringstillatelse i førstelinje hos ALK-positive. Standarddosering er 450 mg x1 (3 kapsler à 150 mg). En randomisert fase III-studie i førstelinje viste betydelig lengre PFS med ceritinib (16,6 måneder) enn med kjemoterapi (8,1 måneder) [262].

Ceritinib har også markedsføringstillatelse i andrelinje, etter terapivikt på krizotinib, basert på en fase I-studie med 130 pasienter, hvor responsraten etter krizotinib var 56 % [263].

Ceritinib kan forskrives på H-resept etter bruk av krizotinib.

Ceritinib er også vurdert i Beslutningsforum 27.8.18 med 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-positiv NSCLC både i første linje, og etter tidligere behandling med krizotinib [264, 265]. Standarddosering er 600 mg x2 (8 kapsler à 150 mg). I førstelinjestudien var median progresjonsfri overlevelse for alektinib 25,7 måneder, mot 10,4 måneder for krizotinib [266]. I alektinib-gruppen fikk 12 % hjernemetastaser, mot 45 % av de krizotinib-behandlede. Grad 3-5-bivirkninger var hyppigere hos de krizotinib-behandlede (50 % mot 41 %). 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 krizotinib. Som nevnt over (8.1.2 Hjernemetastaser side 112) kan pasienter med hjernemetastaser på diagnosetidspunkt starte behandling med alektinib og følges med MR caput i stedet for helhjernebestråling [216].

Beslutningsforum vedtok 25.6.18 følgende:

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

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

Basert på de overlegne overlevelsesdataene er alektinib foretrukket foran krizotinib eller ceritinib som førstelinjes-preparat for ALK-positiv NSCLC.

Brigatinib (Alunbrig ®) har markedsføringstillatelse til behandling av ALK-positiv NSCLC både i første linje, og etter tidligere behandling med krizotinib [267-270]. Standarddosering startes med en uke med 90 mg x1 etterfulgt av 180 mg x1 (1 kapsel av respektiv styrke), dette er vist å redusere riskiko for pneumonitt. I førstelinjestudien var median progresjonsfri overlevelse for brigatinib 24.0 måneder, mot 11.0 måneder for krizotinib [268]. Hos pasienter med hjernemetastaser ved inklusjon i studien (n=96) var responsraten 78% hos pasienter som fikk brigatinib, mot 26% hos dem som fikk krizotinib. Som nevnt over (8.1.2 Hjernemetastaser side 112) kan pasienter med hjernemetastaser på diagnosetidspunkt starte behandling med brigatinib og følges med MR caput i stedet for helhjernebestråling.

Beslutningsforum vedtok 15.2.21 følgende:

*«1. Brigatinib (Alunbrig) innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)  
2. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.  
3. Legemiddelet skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra avtalestart som er 01.07.2021. Alektinib (Alecensa®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).»*

Utfra foreliggende data oppfattes brigatinib og alektinib som likeverdige preparater til bruk i førstelinje for ALK-positiv NSCLC, og pris vil være førende for valg.

#### *8.4.2.1 Bivirkninger ved ALK-behandling*

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

Alvorlige bivirkninger under ceritinib 750 mg x1 er relativt hyppig, vanligst økning i leverenzymmer, diaré og kvalme [271]. Dosereduksjon er ofte nødvendig, og en nylig studie har vist at ceritinib 450 mg gitt med et lite måltid gir lik serumkonsentrasjon som 750 mg gitt uten mat, og betydelig mindre bivirkninger [272].

Alektinib har en gunstig bivirkningsprofil, men muskelsmerter er vanlig. Brigatinib kan gi interstitiell lungesykdom/pneumonitt med alvorlige symptomer innen få dager etter oppstart, men risikoen er redusert når man starter med 90 mg i en uke før overgang til 180 mg daglig [273].

#### 8.4.2.2 Behandling ved progresjon på ALK-hemmer

Ceritinib kan benyttes etter krizotinib (se over). Brigatinib har også markedsføringstillatelse til bruk etter krizotinib, basert blant annet på en fase 2-studie, som randomiserte 222 krizotinib-refraktære pasienter til to ulike doseringsregimer av brigatinib [269, 270]. I den aktuelle doseringsvarianten (90 mg daglig i 7 dager, etterfulgt av 180 mg daglig), var ORR 56%, PFS 16,7 måneder og bivirkningene var relativt moderate. Denne behandlingen ble vurdert i Beslutningsforum 21.10.19 med følgende vedtak:

*«Brigatinib (Alunbrig) kan innføres til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.»*

Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, G1202R. Lorlatinib er rapportert å være virksom tilstedeværelse av G1202R, og er vist å gi responsrater i området 30-40% etter progresjon etter non-krizotinib ALK-hemmer [217, 274]. Lorlatinib har også god hjernepenetranse, med ca 50% CNS-respons hos pasienter med hjernemetastaser og som hadde progrediert etter non-krizotinib ALK-hemmer. Lorlatinib gis som en tablett daglig, 100 mg. Bivirkninger inkluderer påvirkning av lipidstoffskiftet, samt mentale/kognitive endringer. Dosereduksjon til 75 mg x1, evt til 50 mg x1 kan være nødvendig.

Lorlatinib til bruk etter alektinib ble vurdert i Beslutningsforum 14.12.20 med følgende vedtak:

*«Lorlatinib (Lorviqua) innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere linjer. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.»*

Ingen av de andre tilgjengelige ALK-hemmerne er vist å ha effekt mot G1202R-mutasjonen. Brigatinib er rapportert å kunne gi responser hos enkeltpasienter med progresjon etter alektinib [275].

Ved progresjon på lorlatinib anbefales kjemoterapi kombinert med immunterapi og anti-VEGF-antistoff. I en nylig publisert fase III-studie hvor pasienter med ikke-plateepitelkarsinom-NSCLC ble randomisert til karboplatin, paklitaksel, bevacizumab og enten placebo eller PD-L1-hemmeren atezolizumab, ble det vist at en subgruppe som var EGFR- (n=80) eller ALK-positiv (n=34) og som hadde fått minst en linje målrettet behandling hadde tilsvarende god effekt av immunterapi som de ubehandlede mutasjons-negative (IMPower 150 [254]). I denne studien ble karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (200 mg/m<sup>2</sup>) gitt i 4-6 kurer sammen med atezolizumab 1200 mg og bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke, og de to sistnevnte medikamentene ble deretter gitt hver 3. uke inntil progresjon. Som beskrevet over er det liten grunn til å tro at behandling utover 2 år er nyttig. Denne kombinasjonsbehandlingen har relativt høye kjemoterapidoser, og dosereduksjon bør vurderes spesielt hos eldre pasienter. Bevacizumab gir risiko for fatale blødninger spesielt ved tumorinfiltrering i større kar samt ved tumorkavitering, som dermed er relative kontraindikasjoner. Total infusjonstid av denne firestoffes behandlingskombinasjonen er lang, og det kan være et praktisk forslag å fordele behandlingen over to dager, da med atezolizumab/bevacizumab dag 1 og paklitaksel/karboplatin dag 2.

Dette behandlingsregimet ble vurdert i Beslutningsforum 21.09.20 med følgende vedtak:

«Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin kan innføres til behandling av ikke-småcellet lungekreft som har EGFR-mutasjon eller er ALK-positiv som ikke lenger har nytte av målrettet behandling.»

Immunterapi alene direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

#### ANBEFALING

##### PÅVIST ALK-POSITIVITET

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

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

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

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

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

#### 8.4.3 BRAF-mutasjon

For detaljer rundt biologi og test-rutiner, se 6.9.5.5 BRAF side 81 . Kombinasjonen av BRAF-hemmeren dabrafenib og MEK-hemmeren trametinib har nå markedsføringstillatelse ved BRAF<sup>V600</sup>-positiv lungekreft uansett linje. 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 platinumdublett behandlet med kombinasjonen dabrafenib og trametinib [276]. 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/diaré, asteni og nedsatt appetitt. Grad 3-4-nøytropeni ble sett hos 9 %, og hyponatremi hos 7 %.

En studie har også rapata på tidligere ubehandlede BRAF muterte pasienter med lokalavansert eller metastatisk sykdom som mottok kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib [277]. Responsraten var 64 %, median PFS 10,9 måneder og median totaloverlevelse 24,6 måneder. Bivirkningsprofilen var som hos tidligere behandlede.

Dabrafenib kombinert med trametinib har markedsføringstillatelse ved BRAF-mutert NSCLC både i første og senere linjer. BRAF-hemmer-behandling er besluttet ikke innført i andrelinje av Beslutningsforum i møte 24.9.18, men førstelinjes bruk av dabrafenib/trametinib er fortsatt til vurdering i Nye metoder.

#### 8.4.3.1 Behandling ved progresjon på BRAF-hemmer

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

#### 8.4.4 ROS1-translokasjon

For detaljer rundt biologi og test-rutiner, se 6.9.5.4 ROS1 side 81. Som for EGFR og ALK forekommer ROS1-translokasjoner nærmest utelukkende i adenokarsinomer. Krizotinib hemmer aktivert ROS1, og har markedsføringstillatelse for førstelinjes-behandling eller etter annen behandling der denne aberrasjonen er påvist. I en ikke-randomisert studie med 50 pasienter med påvist ROS1-rearrangement som ble behandlet med krizotinib var responsvarighet 17,6 mndr og responsraten var 72 % [278]. Testing for ROS1 gjøres nå rutinemessig av alle med NSCLC av ikke-plateepitelkarsinomtype, altså samme populasjon som testes for ALK- og EGFR-mutasjoner.

Krizotinib ved ROS1-positivitet er vurdert av Beslutningsforum 23.4.18 med følgende konklusjon:

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

Lorlatinib har effekt hos krizotinib-refraktær ROS1-positiv sykdom, men er ikke vurdert i Nye Metoder for denne indikasjonen [279]. Ceritinib har effekt som førstelinjes ROS1-behandling, men er ineffektiv ved krizotinib-resistens – og har ikke ROS1-godkjenning [280]. Andre godkjente ALK-hemmere er ikke funnet å være virksomme ved ROS1-positiv sykdom. Kjemoterapi kombinert med immunterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC anbefales ved progresjon på ROS1-hemmer. Immunterapi alene direkte etter ROS1-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

#### ANBEFALING

##### PÅVIST ROS1-POSITIVITET

TKI-behandling med krizotinib (250 mg x 2) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

### 8.5 Behandling ved progresjon

#### 8.5.1 Progresjon etter førstelinjes platinumdublett i kombinasjon med immunterapi (adenokarsinom uten mutasjoner og plateepitelkarsinom)

Dersom immunterapi er gitt i kombinasjon med kjemoterapi, vil aktuell behandling ved progresjon kunne være docetaxsel. Effekten av docetaxsel etter kombinasjonen immunterapi og platinumdublett er ikke formelt studert, men det er kjent at effekten av konvensjonell cytostatikabehandling etter progresjon på platinumdublett er generelt relativt begrenset. Slikt behandlingsforsøk bør derfor forbeholdes pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og med respons på førstelinjes behandling. Pasienter som progredierer under pågående førstelinjes behandling har svært lav sannsynlighet for effekt av andrelinjes kjemoterapi [281-283] (A). Docetaxsel er godkjent som annenlinjes kjemoterapi ved progresjon eller residiv ved NSCLC. Studien som bekreftet effekt av andre linje docetaxsel sammenlignet med symptomlindring

(BSC), vel å merke etter platinumdublett alene (ikke i kombinasjon med immunterapi) viste en gevinst i median OS fra 4,6 til 7,0 mnd og en 1-års overlevelse på 37 mot 11 % [284]. Studien er definert som en fase III, men kun 104 pasienter var inkludert.

I første linje er dubletter bedre enn mono kjemoterapi [285]. En meta-analyse på monoterapi versus kombinasjonskjemoterapi i andre-linje viser økt toksisitet og ingen bedring i overlevelse [286]. Behandling gis til progresjon eller intolererbare bivirkninger.

### 8.5.2 Progresjon etter førstelinjes immunterapi gitt som monoterapi

Dersom pembrolizumab er gitt i monoterapi, vil aktuell behandling ved progresjon være kombinasjonsbehandling med platinum (karboplatin eller cisplatin) samt et av 3.-generasjonsstoffene (vinorelbin, gemcitabin, paclitaxel, docetaxel eller pemetreksed) [285, 287, 288] (A). Slik behandling forutsetter god allmenntilstand (ECOG 0-2), men alder i seg selv er ikke begrensende [285, 289]. Studier før immunterapi-æraen der slik behandling ble gitt i førstelinje viste at man kunne oppnå en viss overlevelsesøkning og lindring av symptomer [197].

Dubletter med cisplatin gir noe bedre overlevelse enn dubletter med karboplatin [289, 290]. 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 [291]. Dubletter uten platinum gir også god palliasjon, og til dels mindre bivirkninger [292, 293] (A).

Norsk standarbehandling har vært karboplatin (AUC 5) dag 1 og vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1 og 8, men vinorelbin kan gis som tablett der bruk av intravenøs infusjon ikke anses egnet. Anbefalt dosering vinorelbin 60 mg/m<sup>2</sup> p.o. Særlig kan dette være hensiktsmessig dag 8 slik at pasienten slipper én reise [294] (B). Det anbefales inntil 4 kurer, gitt med 3 ukers mellomrom [200, 201] (A). For pasienter med adenokarsinom er aktuell behandling kombinasjonsbehandling med karboplatin (AUC 5) og pemetreksed (500 mg/kvm) hver 3. uke i inntil 4 kurer, etterfulgt eventuelt av pemetreksed monoterapi som vedlikeholdsbehandling inntil progresjon.

Ved ytterligere progresjon kan docetaxel vurderes, men se betraktninger under avsnitt 8.5.1 *Progresjon etter førstelinjes platinumdublett i kombinasjon med immunterapi (adenokarsinom uten mutasjoner og plateepitelkarsinom)* side 126 angående sannsynlighet for effekt.

### 8.5.3 Progresjon etter førstelinjes platinumdublett

Dette er nå kun aktuelt for pasienter som har blitt behandlet med kjemoterapi uten immunterapi i første linje, før de nye immun-kombinasjonsbehandlingene ble innført.

#### 8.5.3.1 Pembrolizumab

PD-1-hemmeren pembrolizumab i dose 2 mg/kg eller 10 mg/kg gitt hver 3. uke ble i en fase III-studie sammenlignet med docetaxel ved PD-L1 positiv sykdom med progresjon etter platinum-basert kjemoterapi [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 markedsføringsføringstillatelse kun for pasienter som uttrykker PD-L1.

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

Beslutningsforum vedtok 22.5.17 følgende:

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

#### 8.5.3.2 Nivolumab

PD-1-hemmeren nivolumab dosert 3 mg/kg gitt hver 2. uke ble i to fase III-studier for henholdsvis plateepitelkarsinom (n=272) og ikke-plateepitelkarsinom (n=582) sammenlignet med docetaxel hos pasienter med progresjon etter platinum-basert kjemoterapi [258, 295]. I disse studiene var også pasienter med PD-L1 uttrykk på 0 % var inkludert. Ved plateepitelkarsinom var median totaloverlevelse 9,2 mndr med nivolumab mot 6,0 mndr med docetaxel [295], og ved non-plateepitelkarsinom var tilsvarende tall 12,2 og 9,4 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 med nivolumab mot 54 og 55 % med docetaxel [258, 295].

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 med fast dosering 240 mg til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Evaluering med CT gjøres etter hver 4. kur.

Beslutningsforum vedtok 9.6.17, revidert 28.12.17 følgende:

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

For PD-L1-negativ sykdom vedtok Beslutningsforum 18.11.19 følgende:

«Nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.»

#### 8.5.3.3 Atezolizumab

PD-L1-hemmeren atezolizumab dosert 1200 mg gitt hver 3. uke ble i en fase III-studie sammenlignet med docetaxel hos pasienter med progresjon etter platinum-basert kjemoterapi [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 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 atezolizumab-behandling. Atezolizumab har markedsføringstillatelse uavhengig av PD-L1-uttrykk. Nylig ble dosering hver 2. uke (840 mg) eller hver 4. uke (1680 mg) også innvilget markedsføringstillatelse.

Atezolizumab kan gis hver 3. uke (1200 mg) eller hver 4. uke (1680 mg) til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Evaluering med CT gjøres etter hver 3. kur.

Beslutningsforum vedtok 2.2.18 følgende:

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

Beslutningsforum vedtok 30.3.20 følgende:

*Atezolizumab (Tecentriq®) kan innføres til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi. Legemiddelet kan tas i bruk etter neste anbud som er gyldig fra 1. april 2021.*

På grunn av prisforskjeller anbefales atezolizumab som førstevalg hos tidligere cytostatika-behandlede pasienter med PD-L1-positiv sykdom. Nivolumab er andrevalg, pembrolizumab er tredjevalg. Ved PD-L1-negativ sykdom er kun nivolumab besluttet innført inntil atezolizumab også kan benyttes fra 1. april 2021.

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

## ANBEFALING BEHANDLING VED PROGRESJON

Pasienter som har fått kombinasjonsbehandling immunterapi + kjemoterapi i førstelinje kan vurderes for docetaksel.

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

Pasienter som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi. Pasienter som har fått kjemoterapi i førstelinje og immunterapi i andrelinje og som igjen progredierer kan vurderes for tredje linjes kjemoterapi med docetaksel.

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

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

## **8.6 Immunterapi: bivirkninger, behandlingsvarighet og annet**

### **8.6.1 Bivirkninger ved immunterapi**

Bivirkningene ved immunterapi er generelt milde, men kan være alvorlige. Spesielt bør man være oppmerksom på pneumonitter, kolitter og ulike endokrinopatii (inkludert hypofysitt). Pasienter bør monitoreres med regelmessige blodprøver inkludert thyreoideastatus 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 C-infeksjon, aktiv autoimmun sykdom, interstitiell lungesykdom, tidligere pneumonitt som har krevd systemisk steroidbehandling, tidligere alvorlig hypersensitivitetsreaksjon på et annet antistoff og pasienter som får immunosuppressiv behandling (inkludert steroidbehandling). Behandling av slike pasienter må skje bare etter en nøye vurdering av risikoforholdene.

Hyppigst forekommer tyreoidaeforstyrrelse som ofte kan kreve tyroksin-substitusjon. I slike tilfeller, eller ved andre endokrinologiske bivirkninger bør endokrinolog konsulteres. De fleste non-endokrinologiske bivirkninger skal behandles med steroider, ved alvorlige grader startes høye doser (tilsvarende prednisolon 1-2 mg/kg kroppsvekt, med gradvis nedtrapping). Alvorlig kolitt kan kreve tillegg av infliximab, mens levertoksicitet kan kreve tillegg av mykofenolsyre (Cellcept®). Relevant spesialist bør kontaktes. En god oversikt over immunrelaterte bivirkninger finnes i [296].

Dansk melanom-onkologisk miljø har utviklet en app/nettside som gir god informasjon om vurdering og håndtering av bivirkninger med immunterapi, den finnes på nettsiden <https://free.mymedcards.dk/?tags=w0l1SATKc0PrNiW7e2ei>. Legg merke til at alvorlige bivirkninger av immunterapi forekommer langt hyppigere når PD-(L)1-hemmere kombineres med CTLA4-hemmer (ipilimumab), noe som benyttes ved melanom, men ikke ved lungekreft.

### **8.6.2 Behandlingsvarighet ved immunterapi, og kontrollopplegg etter avsluttet behandling**

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

- Studier med pembrolizumab:
  - Keynote 001 (fase I-studie): ingen stopp [297]

- Keynote 010 (2. linje): inntil 24 mndr [257]
- Keynote 024 & 189 (1. linje): inntil 35 sykluser (2 år) [226, 229]
- Studier med nivolumab:
  - CheckMate 003 (fase I-studie): inntil 2 år (96 uker) [298]
  - CheckMate 017 & 057 (2. linje): ingen stopp [258, 295]
  - CheckMate 153: randomisert ved 1 års behandling til enten stopp (uansett respons-status) og evt rebehandling ved progresjon, eller kontinuering [299]
- Studier med atezolizumab:
  - Poplar/OAK (2. linje): ingen stopp [256, 300]
  - IMpower150 (1. linje): ingen stopp [254]
- Studier med avelumab:
  - Javelin 200 (2. linje): ingen stopp [301]
- Studier med durvalumab:
  - Pacific (vedlikeholdsbehandling etter kjemoradiasjon stadium III): 1 år [172]

Ingen data fra disse studiene støtter at lengre enn 2-års behandlingsvarighet gir bedre utkomme enn inntil 2-års varighet. Av de som var behandlet i CheckMate 003-studien hadde 75 % av de som levde i 5 år etter studiestart ikke mottatt annen behandling etter behandlingsslutt i studien [298]. Fra CheckMate 153 kan man få inntrykk av at 1 år er for kort, da de som kontinuerte behandling utover 1 år hadde bedre PFS (HR 0,42) mens OS ikke er rapportert statistisk signifikant forskjellig (OS HR = 0.63 (95 % KI: 0,33-1,20)). Verdt å merke seg er at 56 % av de som stoppet hadde enten komplett eller partiell respons, mot 70 % av de som ble randomisert til kontinuerende behandling. Denne studien er fortsatt kun publisert som et abstrakt fra ESMO 2017 [299].

Toksisitet (og kostnader) øker med behandlingsslengde. 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 [302]. 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 [303]. Om dette kan ekstrapoleres til lungekreft er foreløpig ikke helt avklart, men erfaring fra klinisk praksis gjør at det ikke er usannsynlig.

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

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

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

### 8.6.3 Vaksineringsprogram, kortisonbruk og komorbiditet relatert til immunterapi

Pasienter som behandles med PD-1/PD-L1-hemmere bør følge standard vaksineringsprogram som foreslått av Folkehelseinstituttet, dvs influensavaksine årlig, og pneumokokkvaksine med påfyll hvert 10. år. Det foreligger ikke data som tyder på økte bivirkninger eller lavere effekt hos pasienter som behandles med immunterapi [11].

Det er generelt anbefalt at kortikosteroider bør minimaliseres under pågående immunterapi fordi man har fryktet at steroider kan redusere effekten av slik behandling. De fleste studier har derfor hatt daglig inntak av 10 mg prednisolon eller tilsvarende, som maksimalt tillatt dose. Verdt å merke er Keynote 189-studien (kjemoterapi + pembrolizumab i førstelinje) som hadde protokollert bruk av deksametason 4 mg x2 fra dag -1 til dag +1 under alle kurer hvor pemetreksed ble gitt [226]. Selv om det er studier som viser at høydosert steroidbruk ved oppstart immunterapi er assosiert med dårligere progresjonsfri overlevelse (også i multivariatanalyser), kan det tenkes at dette er som følge av årsaken til steroid-bruken, og ikke nødvendigvis på grunn av steroid-dosen *per se* [304, 305].

Selv om data foreløpig er sparsomme, er det indikasjoner på at pasienter med autoimmune sykdommer kan risikere økt forekomst av bivirkninger ved bruk av PD-1/PD-L1-hemmere. Hyppigst er milde varianter, som oppbluss av symptomer fra ledd og hud («flare») [306], men alvorlige bivirkninger kan også oppstå. Pasienter som allerede står på høydoserte steroider kan være vanskelig å behandle skulle en immunmediert toksisitet oppstå (og kan ha redusert effekt av immunterapi, som nevnt over). Men pasienter med velkontrollerte autoimmune sykdommer bør vurderes for immunterapi om dette er indisert – og etter grundig diskusjon med pasienten om mulige effekter (som ansees likeverdige som hos pasienter uten autoimmun sykdom), bivirkninger og evt alternative behandlingsstrategier. Det anbefales tett kontakt med aktuell spesialist for å vurdere optimal behandling (som unngåelse av systemisk immunsuppresjon om mulig), samt forebygge, evt behandle eksaserbasjoner av underliggende sykdom. For en grundig og oppdatert diskusjon, se [307].

#### ANBEFALING

##### SPESIFIKT VEDRØRERENDE IMMUNTERAPI

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

Immunterapi anbefales ikke gitt utover 24 måneder.

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

Steroidbruk skal minimeres, men utelukker ikke immunterapi.

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

## 8.7 Angiogenesehemmere

Bevacizumab (Avastin®) er testet i flere fase III-studier ved avansert NSCLC. På grunn av tilfeller med fatal blødning hos pasienter med plateepitelkarsinom gis behandlingen ikke til pasienter med predominant plateepitelkarsinom. En amerikansk studie testet karboplatin-paclitaxel +/- bevacizumab der bevacizumab ble gitt inntil progresjon. Det ble funnet signifikant, men moderat økt median OS i bevacizumab armen (12.3 vs 10.3 mnd) [308]. En europeisk studie med cisplatin-gemcitabin +/- bevacizumab viste lik totaloverlevelse i begge armer [309]. Det er dermed lite evidens for at bevacizumab er nyttig ved ikke-småcellet lungekreft sammen med kun kjemoterapi. Imidlertid er det nå vist at bevacizumab i kombinasjon med immunterapi (atezolizumab) og kjemoterapi gir overlevelsesgevinst [254]. Spesielt er dette vist hos pasienter med EGFR- eller ALK-positiv sykdom etter progresjon på målrettet behandling [255], og denne behandlingen er nå innført (se avsnitt 8.4 Målrettet behandling side 119).

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 [310]. I totalgruppen var det ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse. I subgruppen med adenokarsinom var det en statistisk signifikant, men beskjeden forskjell på 12,6 mot 10,3 måneder ( $p=0,036$ ) i favør av nintedanib. Det var noe mer bivirkninger i gruppen som fikk nintedanib. Nintedanib har ikke vært til vurdering i Nye metoder.

VEGF-R-hemmeren ramucirumab (Cyramza®), som er et antistoff, har også markedsføringstillatelse i kombinasjon med docetaxel til andrelinjes behandling av NSCLC. I en fase III-studie ble over 1253 NSCLC-pasienter randomisert til enten docetaxel og ramucirumab, eller docetaxel og placebo [311]. Det var en statistisk signifikant, men beskjeden forskjell i totaloverlevelsen på 10,5 mot 9,1 måneder i favør av ramucirumab (HR 0,86,  $p=0,023$ ). Det var noe mer bivirkninger i gruppen som fikk ramucirumab. Ramucirumab har ikke vært til vurdering i Nye metoder.

#### ANBEFALING

#### ANGIOGENESEHEMMERE

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

### 8.8 Beinresorpsjonshemmere

Metastaser til skjelett fra lungekreft er hyppig forekommende og er forbundet med høy morbiditet [312]. Basert hovedsakelig på studier med bryst- og prostatakreftpasienter er det vist at behandling med bisfosfonater eller denosumab kan gi en viss reduksjon av skjeletthendelser som patologiske brudd, tverrsnittslasjoner, hyperkalsemi og smerter. Det er lite data på lungekreftpasienter. En nylig oversiktsartikkel som gjennomgikk all tilgjengelig litteratur konkluderer at det ikke eksisterer høykvalitets-evidens på at zoledronsyre eller denosumab har effekt på skjelettrelaterte smerter eller livskvalitet hos lungekreftpasienter [313]. Bruk av slike medikamenter kan derfor ikke anbefales utenom kliniske studier.

For bruk av disse medikamentene ved hyperkalsemi, se avsnitt 11.4 Hyperkalsemi side 158.

## ANBEFALING

### BEINRESORPSJONSHEMMERE

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

## 8.9 Bronkoskopisk intervensjon

Tumoret behandlet via bronkoskop er en viktig del av palliasjon ved lungekreft, og gir raskere lindring av dyspné og hemoptyse enn konvensjonell stråling og cytostatika.

Svulster i de sentrale luftveier kan nås med bronkoskopet, og intraluminale masser kan raskt og effektivt reduseres med laser, elektrokoagulasjon, argon plasma koagulasjon eller kryoterapi [314]. Ved ekstern kompresjon av trakea eller hovedbronkier kan det gjøres endobronkial stenting.

Ved tumorvekst i bronkialveggen er endobronkial brakyterapi en effektiv behandling som kan anvendes selv om pasienten tidligere har fått ekstern strålebehandling i området.

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

### 8.9.1 Indikasjoner

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

#### 8.9.1.1 Intraluminalt voksende tumor

Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd-YAG) laser har skjærende og koagulerende egenskaper velegnet for fjerning av svulstev i trakea, hovedbronki, samt bronkialostier på lobusnivå. Argon plasma koagulasjon, elektrokoagulasjon samt kryoterapi brukes også for fjerning av intraluminale svulster, men sistnevnte har ikke umiddelbar vevsreducerende effekt. Ved store tumormasser er mekanisk debulking med stivt bronkoskop etter forutgående laserkoagulasjon for å redusere blødningsfaren effektivt, og forkorter operasjonstiden [315].

#### 8.9.1.2 Tumorvekst i luftrørsveggen

Brakyterapi [316] kan brukes ved tumorvekst i luftrørsveggen og kan ha god effekt på hemoptyse og dyspné som følge av tumorforårsaket luminal obstruksjon. Behandlingen gjennomføres i lokalbedøvelse, med bronkoskopisk nedføring av et tunnelt kateter forbi det aktuelle tumorområdet. En radioaktiv kilde (Iridium 192) føres deretter ned i kateteret og beveges trinnvis forbi svulsten over et på forhånd oppmålt område. Hemostatisk og palliativ dose er typisk 10-15 Gy gitt over 2-3 sesjoner, mens stråling med kurativ intensjon gis som 15-25 Gy over minst 3 sesjoner. Denne teknikken er kun tilgjengelig ved Haukeland universitetssjukehus.

### 8.9.1.3 Ytre kompresjon

Kritisk luftveiskompresjon pga. ekstern tumor eller lymfeknutemasser (> 50 % obstruksjon) krever nedlegging av stent. Innleggelse av metallgitterstenter er en relativt enkel prosedyre, som vanligvis gjøres med fleksibelt bronkoskop under gjennomlysning. Innleggelse av silikonstenter krever instrumentering med stivt bronkoskop [317].

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

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

Silikonstenter er billige, men er mer utsatt for dislokasjon, og pasientene må inhalere saltvann og ev. beta-2-agonister eller mucolytika på forstøver et par ganger daglig, fordi de ellers lett går tett av inntørket sekret, siden det ikke skjer noen fukting av luft eller sekret inne i stenten [315].

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

### 8.9.1.4 Hemoptyse

Rundt 30 % av pasienter med lungekreft får hemoptyse i sykdomsforløpet [318]. Nd-YAG laser er en etablert metode for koagulasjon av tumorkar og penetrerer 5-10 millimeter ned i svulsten. Dette kan gi langvarig kontroll av blødning. Argon plasma koagulasjon virker kun i tumoroverflaten, men kan brukes når blødningskilden er vanskelig å identifisere. Effekten er god og metoden trygg med tanke på perforasjon av bronkialveggen.

Ved betydelig perifer blødning kan man plassere en bronkus-blokkerende ballong gjennom bronkoskopets arbeidskanal [317]. Denne kan ligge nede mens blødningen håndteres på annen måte (bronkialarterieembolisering, kirurgi, strålebehandling).

Brakyterapi kan også være et alternativ ved hemoptyse (se Tumornekst i luftrørsveggen side 134).

## 8.9.2 Behandlingsresultater

Effekten av endoskopisk intervensjon er avhengig av tumors lokalisasjon og graden av obstruksjon. Sentral luftveisobstruksjon er vanskelig å diagnostisere, og pasientene kommer ofte til utredning og behandling når det allerede foreligger en kritisk sentral luftveisobstruksjon [317]. Effekten av endoskopisk intervensjon kan være god idet pasienter kan gå fra å være sengeliggende og surstofftrengende til å være oppegående innen få timer.

Effekten av endoskopisk intervensjon inntreffer nærmest umiddelbart etter prosedyren, mens stråleterapi og cytostatika som regel først har effekt etter noen uker. Særlig har dette betydning for pasienter med



kort forventet levetid. Symptomlindrende behandling bør derfor tilbys tidlig, slik at ikke pustebesvær og residiverende lungeinfeksjoner reduserer livskvaliteten unødig. Det er viktig å følge opp endoskopisk intervensjon med ekstern stråleterapi mot en sentralt sittende lungetumor, for å forlenge behandlingseffekten.

Endobronkial behandling gis før ekstratorakal stråling pga. grunn fare for endobronkialt ødem og inflammasjon [315].

### 8.9.3 Organisering av tilbudet i Norge

Et senter for intervensjonsbronkologi bør kunne tilby behandling for indikasjonene listet i punkt 8.9.1 1, 3 og 4. For øyeblikket er det kun Rikshospitalet, Haukeland 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. Brakyterapi gjøres bare på Haukeland. Alle avdelinger tilbyr Nd-YAG-laserbehandling. Et senter for intervensjonsbronkologi bør ha et stort nedslagsområde for å oppnå høyt nok volum av prosedyrer, og anbefales derfor ikke etablert utenom universitetssykehus.

### 8.9.4 Henvisning

#### 8.9.4.1 Når skal pasienter henvises?

Pasienter med inoperabel lungekreft bør vurderes for endoskopisk intervensjon ved affeksjon av sentrale luftveier, det vil si trakea, hovedbronkier eller stammebronkus [318]. Pasienter med endoskopisk synlige kreftforandringer i overlappene bør også følges nøye. Svulster i overlappen kan vokse raskt endobronkialt ut i hovedbronkus hvor det kan oppstå totalatektase. Disse pasientene bør kontrolleres med bronkoskopi, for å starte behandling før totalatektase er utviklet. Pasientene bør henvises til intervensjon før mer enn 50 % av lumen av hovedbronkus er obstruert. Når atelektase først har oppstått, er det teknisk vanskelig å gjenåpne luftveiene.

#### 8.9.4.2 Hvilke pasienter skal henvises?

Pasienter med ikke småcellet lungekreft, og endobronkiale metastaser fra for eksempel nyre-, hypofarynx- eller colon-karsinomer eller fra malignt melanom kan være kandidater for intervensjonsbronkoskopi [318].

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

Endobronkiale karsinoider er i en særstilling, fordi behandlingen av disse kan ha et kurativt siktemål. Dette forutsetter at det ikke er tumorvekst utenfor bronkus [319]. Langtidsprognosen er god.

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

## ANBEFALING

### BRONKOSKOPISK INTERVENSJON

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

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

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

## 8.10 Kontrollopplegg etter ikke-kurativ behandling

Det foreligger begrenset litteratur og ingen klare anbefalinger for hvor tett oppfølgingen skal være ved ikke kurerbar sykdom [320]. Alder, allmenntilstand, progresjonshastighet, symptomer og pasientens preferanser vil variere, derfor må kontrollopplegget tilpasses individuelt. Som hovedregel bør pasientene henvises til lokalt palliativt team og de bør oppfordres til kontakt med fastlege, kreftkoordinator og kommunale sykepleietjenester.

Målet for kontrollene er

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

### 8.10.1 Kontroll etter 1. linje

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

Bildemodalitet velges ut fra tumors beliggenhet og vekstmønster. Hovedprinsipp er CT-toraks/øvre abdomen ved responsevaluering 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 2-3 foreligger generelt ikke evidens for nytte av andrelinjes behandling, og formodentlig ingen nytte av rutinemessige bildeundersøkelser (D).

### 8.10.2 Kontroll etter ytterligere behandlingslinjer

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

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

#### **ANBEFALING**

#### **KONTROLLOPPLEGG ETTER IKKE-KURATIV BEHANDLING**

Pasienter med inkurabel lungekreft bør ha et aktivt og individuelt tilpasset kontrollopplegg.

Etter førstelinjes behandling anbefales individuelt tilpasset relativt tett kontrollopplegg.

UTGÅTT

# 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 i dag brukes rutinemessig [321]. Dog er betegnelsene *begrenset sykdom* (LD) og *utbredt sykdom* (ED) fortsatt i bruk i internasjonale retningslinjer.

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

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

SCLC T1-4N0-3M0 er potensielt kurerbar. Responstrater etter konkomitant kjemoradioterapi er 70-90 % og 2- og 5-års overlevelse er respektive 40 % og 20-25 % i store randomiserte studier og metaanalyser. Den kurative behandlingen er multimodal og innebærer platinumbasert kjemoterapi, konkomitant stråleterapi og påfølgende profylaktisk hjernebestråling [322]. I tillegg skal pasienter med T1-2N0 svulster vurderes for primær lungekirurgi [323].

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 [324-327]. Kun ca. 5 % av pasienter med SCLC er i stadium I [328, 329]. I tillegg indikerer norske krefregisterdata at for få SCLC pasienter får tilbud om kirurgi [330].

Før ev. kirurgi må pasientene gjennomgå følgende undersøkelser for å utelukke regionale og fjerne metastaser (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 [331]

- 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 [332] gis konkomitant med den adjuvante platinumbaserte kjemoterapien (C), dvs stråleterapi bør starte 20-28 dager fra første kurdag.

Multimodal behandling til denne gruppen har gitt 49-57 % 5-års overlevelse [331].

#### ANBEFALING

##### KIRURGISK BEHANDLING AV SCLC

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

Startutredning er som regel CT 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 gis adjuvant 4 kurer kjemoterapi (B) og deretter profylaktisk hjernebestråling (A).

Ved 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 lymfeknudedisseksjon, skal det 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 viktig ved LS-SCLC. Det anbefales cellegift i form av 4 kurer etoposid/platinum, fortrinnsvis etoposid/cisplatin [325] (A).

Vedlikeholdsbehandling er ikke anbefalt [333] (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 [334].

Cisplatin bør velges ved kurativ behandling av LS-SCLC, men kan erstattes av karboplatin ved intoleranse for cisplatin, redusert nyrefunksjon, klart redusert allmenntilstand eller betydelig komorbiditet. Karboplatin doseres AUC 6, eventuelt AUC 5 ved toksisitet.

### 9.3.1.1 PV-regime

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

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

#### 9.3.1.1.1 Anbefalt hydreringsregime

Prehydrering: 1-2 liter (avhengig av hydreringsgrad/nyrefunksjon) NaCl over 2 timer. Etoposid tilsettes i 500 ml NaCl og gis siste halvtime av prehydrering. Cisplatin gis i 1000 ml NaCl over 2 timer. Posthydrering 1000 ml NaCl over 1 time. Total infusjonstid 5 timer, total væske: 3,5-4,5 liter. Akynzeo anbefales for å unngå drikkebegrensende kvalme.

Dag 2-3 gis etoposid i 500 ml NaCl med 500 ml NaCl skyll. Kreatinin måles dag 2-3 for å vurdere nyrefunksjon.

#### 9.3.1.1.2 Eventuell dosejustering

Siden behandlingsmålet er kurativt etterstrebes optimal behandlingsintensitet. G-CSF anbefales ikke, pga manglende evidens for økt overlevelse, og betydelig økt toksisitetsrisiko ved bruk av vekstfaktor kombinert med kjemoterapi ved SCLC [168].

Om det tilkommer lave nøytrofile- og trombocytverdier 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 0,5-1 uke

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

## ANBEFALING

### KJEMOTERAPI VED LS-SCLC

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

Karboplatin kan erstatte cisplatin ved redusert nyrefunksjon, redusert allmentilstand

(ECOG 2-3), eller ved signifikant komorbiditet (D).

### 9.3.2 Strålebehandling

#### 9.3.2.1 Torakal strålebehandling

Metaanalyser har vist at tillegg av torakal strålebehandling (TRT) ved LS-SCLC bedrer lokal kontroll (25-30 % residivreduksjon) og øker 3-årsoverlevelsen med 5,4 %. I tillegg er effekten størst blant pasienter yngre enn 60 år (A) [335].

Kliniske studier og en Cochrane-gjennomgang har vist at tidlig strålebehandling (konkomitant med kjemoterapi) gir bedre effekt enn strålebehandling gitt etter avsluttet kjemoterapi (A) [336]. Det anbefales konkomitant TRT og kjemoterapi, med TRT oppstart ved/like etter 2. kur (B) [325].

Konkomitant akselerert hyperfraksjonert TRT resulterte i økt 5-års overlevelse (26 % vs 16 %), men også klart mer grad 3-4 esofagitt enn normofraksjonert TRT [337]. Andre studier, inkludert en norsk har imidlertid ikke vist forskjell i overlevelse mellom normo- og hyperfraksjonert TRT [338, 339][338][339]. Den norske studien viste en trend mot økt median overlevelse ved hyperfraksjonert (1,5 Gy x 2 x 15) sammenlignet med standard akselerert (2,8 Gy x 15) bestråling, og bivirkningene var ikke høyere i den hyperfraksjonerte armen.

De første resultatene av den oppfølgende, nordiske studien på LS SCLC (THORA) er nylig publisert [340]. I denne studien ble pasienter randomisert til hyperfraksjonert torakal bestråling til 45 Gy (1,5 Gy x 2 i 15 dager) eller 60 Gy (1,5 Gy x 2 i 20 dager). Studien viser en betydelig gevinst både i form av 2-års overlevelse (74% vs 48%) og median overlevelse (37,2 vs 22,6 måneder), og det var ikke mer bivirkninger i høydose-armen (grad 3-4 esofagitt 21% vs 18%), og vesentlig mindre enn i HAST-studien. Studien var en randomisert fase II studie, men overlevelsesforskjellene var høysignifikante. Vi tror det vil være vanskelig å gjennomføre en fase III studie, og det vil uansett ta lang tid før resultatene av en slik studie foreligger. Dette er første gang på over 20 år at det har vært vist fremskritt i behandlingen av LS SCLC, og vi anbefaler derfor hyperfraksjonert toraksbestråling til 60 Gy som standardbehandling i Norge..

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

#### ANBEFALING

##### STRÅLETERAPI VED LS-SCLC

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

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

**Hyperfraksjonert stråleterapi med 1,5 Gy x 2 x 20 etterstrebes (B). Alternativt gis 1,5 Gy x 2 x 15, 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 [341]. Dette gir 5-6 % økt overlevelse etter PCI ved LS-SCLC.

En publisert retrospektiv studie fra Kina har sett på PCIs rolle som ledd i behandlingen av SCLC begrenset sykdom [342]. Til tross for at multivariat analyse viste at PCI var en uavhengig gunstig faktor for overlevelse, kunne en ikke finne at PCI økte overlevelsen hos pasienter med mest begrenset sykdom (patologisk stadium I). Men studien var retrospektiv og antallet med stadium I var kun 17. På den annen side er det solide data som viser lokal og overlevelseseffekt av PCI. Inntil ytterligere data foreligger anbefales PCI også til pasienter med operert stadium I SCLC [325].

PCI tilbys LS-SCLC pasienter i relativt god ECOG med minimum partiell respons (A). Det anbefales PCI med fraksjonering 25 Gy/10 fraksjoner [343]. Høyere PCI doser (>36 Gy) medfører økt toksisitet og skal unngås (A) [343]. PCI bør ikke gis samtidig med systemisk kjemoterapi. Pasienter >65 år og/eller med alvorlig vaskulær sykdom kan ha økt risiko for å utvikle nevrokognitive bivirkninger [344, 345].

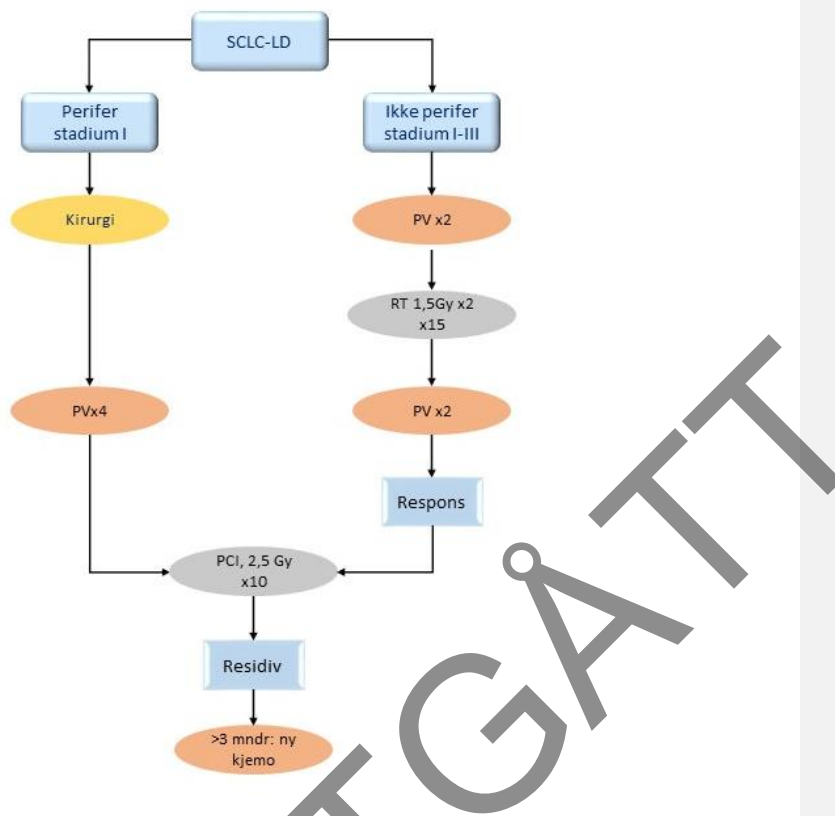
#### ANBEFALING

##### PROFYLAKTISK HJERNEBESTRÅLING, LS-SCLC

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

Øvrige LS-SCLC 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).





Figur 25 Algoritme for behandling av LS-SCLC

#### 9.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i generelt redusert allmenntilstand

Pasientens allmenntilstand og fysiske status bør være veiledende for behandlingsvalg i stedet for pasientens kronologiske alder. Eldre pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-2) og normal organfunksjon har tilsvarende effekt av behandlingen som yngre og bør få optimal multimodal behandling [346] (A). Ved redusert allmenntilstand som skyldes sykdomsbyrde bør pasienten få adekvat kurativ behandling til tross for redusert allmenntilstand (D).

Hos eldre pasienter med redusert allmenntilstand (ECOG 3-4), uavhengig av tumorbyrde, eller redusert organfunksjon bør en vurdere å utelate kjemoterapi, tilby enkeltstoffbehandling (oral etoposid) eller kombinasjonsbehandling med reduserte doser [325, 347].

#### ANBEFALING

#### ELDRE PASIENTER MED LS-SCLC

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 3-6 måneders intervall i 2 år, deretter lengre intervall (D) [325].

### 9.6 **Behandling ved residiv og plagsomme symptomer**

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

Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling, forutsatt respons av platinumbasert behandling i første linje, siden dette bedrer overlevelsen [325, 347] (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 [348]. ACO er aktuell som 2. linjebehandling. Karboplatin-irinotekan har vist effekt i en fase to-studie i 2. linje, og kan også vurderes [349].

Oral topotekan har i en fase III-studie, vurdert mot best supportive care (BSC), vist effekt med hensyn til respons og overlevelse [350]. I en fase III-studie ga iv topotekan tilsvarende overlevelse, men mer grad 4 toksisitet i form av anemi og trombocytomi sammenlignet med ACO [351]. Peroral topotekan er funnet likeverdig med iv topotekan [352].

Palliativ strålebehandling bør vurderes ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i toraks [331] (D). Stereotaktisk strålebehandling mot solitære eller få hjernemetastaser kan være effektivt [353], men ofte er det multiple hjernemetastaser slik at helhjernebestråling er mest aktuelt.

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

#### **ANBEFALING**

#### **RESIDIV, LS-SCLC**

Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling (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 topotekan, irinotekan, docetaxel, ifosfamid, temozolomid og oral etoposid (C).

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

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

UTGÅTT

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

Ved utbredt SCLC kan behandlingsmålet være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Gjennomførbarhet av behandlingen og pasientens livskvalitet og preferanser/ønsker er dermed viktigst. Selv pasienter i redusert allmenntilstand (ECOG 3-4), der denne er betinget i sykdomsbyrde, kan få en god og meningsfull behandlingseffekt. Prognosen ved utbredt sykdom er, til tross for responsrater opp mot 70 %, relativt dårlig med PFS på kun 5,5 mnd, median overlevelse på 9-11 mnd og 2-års overlevelsesrate 10 % [344]. Langtidsoverlevende er sjeldne.

## 10.1 Definisjon utbredt sykdom

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

For generelle palliative tiltak vises det til

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

## 10.2 Medikamentell behandling

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

En norsk randomisert studie viste ingen forskjell i overlevelse eller livskvalitet mellom platinumbasert eller antracyclinbasert kjemoterapi ved ES-SCLC [334]. Etoposid/karboplatin er sidestilt med doksorubicin/syklofosamid/vinkristin (ACO) ved utbredt sykdom [354] (A). Det anbefales 4 kurer (A). Det er ingen økt effekt av å fortsette behandlingen utover 4-6 kurer [325].

Karboplatin er sidestilt med cisplatin ved ES-SCLC. Ved SCLC er det kun to relativt små studier som har vurdert etoposid/cisplatin mot etoposid/karboplatin [355]. 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/irinotekan ble testet mot karboplatin/etoposid, ga førstnevnte regime bedre 1-års overlevelse, 35 % vs. 28 % [356]. Livskvalitetsdata viste en trend for

forlenget palliasjon i irinotekanarmen. Denne studien reproduserer tidligere japanske data i favør av karboplatin/irinotekan [357]. Det er senere publisert to større studier som ikke viser noen bedret overlevelse etter irinotekan kombinasjonen [358, 359]. På bakgrunn av dette samt høyere kostnader ved irinotekan-kombinasjonen er dokumentasjonen for svak til å anbefale irinotekan/karboplatin som førstevalg ved ES-SCLC. Men sidestilles med karboplatin/etoposid og ACO (A). I praksis vil ACO eller karboplatin/irinotekan være andrelinjebehandling. Ergo er det ingen kjemoterapidublett som har vist sikkert bedre effekt enn iv karboplatin/etoposid ved ES-SCLC.

Vedlikeholdsbehandling med cellegift har ikke vist noen effekt ved utbredt SCLC [333] (A).

### 10.2.1 Karboplatin-etoposid

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

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1	Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> iv
Dag 2-4	Etoposid	200 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> i.v.
	Syklofosamid	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v.
	Vinkristin	2 mg i.v.
Ny kur gis dag 22		

### 10.2.3 Karboplatin-irinotekan

Det administreres totalt fire kurer. Irinotekan 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	Irinotekan	175 mg/m <sup>2</sup> i.v.
Ny kur gis dag 22		

Det benyttes ikke G-CSF for å opprettholde behandlingsintensitet. Ved hematologisk toksisitet reduseres dosene av hver cellegift i henhold til følgende dosereduksjonsskjema, evt utsettes kur med en uke:

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

#### 10.2.4 Immunterapi

Flere store fase III-studier har studert effekten av immunterapi gitt i tillegg til standard kjemoterapi med platin og etoposid [360-362]. Den såkalte IMpower133-studien randomiserte 403 pasienter til enten fire kurer med karboplatin, etoposid og atezolizumab etterfulgt av atezolizumab til progresjon, eller samme behandling med placebo i stedet for atezolizumab. Gruppen som fikk atezolizumab hadde en median totaloverlevelse på 12,3 måneder, mot 10,3 måneder i gruppen som kun fikk kjemoterapi [361]. Den såkalte Caspian-studien randomiserte 537 pasienter til enten fire kurer med karboplatin eller cisplatin, etoposid og durvalumab etterfulgt av durvalumab til progresjon, eller samme behandling med placebo i stedet for durvalumab. Gruppen som fikk durvalumab hadde en median totaloverlevelse på 13,0 måneder, mot 10,3 måneder i gruppen som kun fikk kjemoterapi [360]. Den såkalte KeyNote 604-studien randomiserte 453 pasienter til enten fire kurer med karboplatin eller cisplatin, etoposid og pembrolizumab etterfulgt av pembrolizumab i inntil 2 år, eller samme behandling med placebo i stedet for pembrolizumab. Gruppen som fikk pembrolizumab hadde en median totaloverlevelse på 10,8 måneder, mot 9,7 måneder i gruppen som kun fikk kjemoterapi [362]. De to første studiene møtte det primære endepunktet, mens den siste formelt er en negativ studie.

Atezolizumab og durvalumab har fått EMA-godkjenning til bruk i første linje hos pasienter med SCLC-ES i kombinasjon med karboplatin og etoposid. Disse behandlingsmulighetene er til vurdering i nye metoder, og beslutning er ikke fattet. Det vil kunne være aktuelt å vurdere pasienter for inklusjon i studier der immunterapi gis.

#### ANBEFALING

##### KJEMOTERAPI ES-SCLC

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

Førstelinje kjemoterapi ved ES-SCLC er fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat

allmenntilstand (ECOG 0-2) (A).

Selv ved ECOG 3 bør det vurderes kjemoterapi hvis redusert allmenntilstand er klart relatert til pasientens lungekreft (D).

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

### 10.3 Strålebehandling

#### 10.3.1 Torakal strålebehandling

Torakal strålebehandling (TRT) har generelt sett liten plass i rutinebehandling av utbredt SCLC [325].

En fase III-studie som randomiserte pasienter med utbredt SCLC med respons på kjemoterapi til enten torakal strålebehandling eller kontroll viste ingen signifikant overlevelsesforskjell mellom gruppene, men det ble vist bedre torakal sykdomskontroll [363]. Selekterte pasienter, spesielt med gjenværende torakal tumor og lite ekstratorakal sykdom bør kunne vurderes for slik behandling, Inklusjon i kliniske studier kan her være aktuelt.

TRT er imidlertid ofte aktuell som symptomrettet behandling, for eksempel ved truede luftveier, hemoptyse, skjelettsmerter etc [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 ES-SCLC

Rutinemessig torakal stråleterapi anbefales ikke ved ES-SCLC, men kan vurderes hos utvalgte pasienter med lav ekstratorakal sykdomsbyrde.

Torakal strålebehandling er aktuelt ved plagsomme tumorrelaterte symptomer fra toraks (A).

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

#### 10.3.2 Hjernebestråling

##### 10.3.2.1 Profylaktisk hjernebestråling (PCI)

En europeisk studie fra 2007 randomiserte pasienter med SCLC utbredt sykdom uten symptomer på hjernemetastaser til enten PCI eller ingen hjernebestråling [364]. 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 en 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 [365]. 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 (anbefalt opplegg er da hver 3 måned første år) [366, 367]. 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 [344].

#### 10.3.2.2 Manifeste primære hjernemetastaser

Ved hjernemetastaser påvist i primærsituasjonen antas blod-hjerne-barrieren å være skadet/lekk. Hos kjemonaive pasienter bør derfor kjemoterapi være førstevalg, strålebehandling sekundært [368] (B). Ca 50 % av pasienter med hjernemetastaser responderer godt på kjemoterapi og skal i så fall ikke rutinemessig henvises for hjernebestråling.

Dersom stråleterapi er aktuelt, så kan stereotaktisk strålebehandling mot solitære eller få hjernemetastaser være effektivt [353], men ofte er det multiple hjernemetastaser slik at helhjernebestråling er mest aktuelt.

Vær spesielt oppmerksom på kjøretøforskriftens helsekrav. For detaljer vises det til [Helsedirektoratets førerkortveileder](#).

#### ANBEFALING

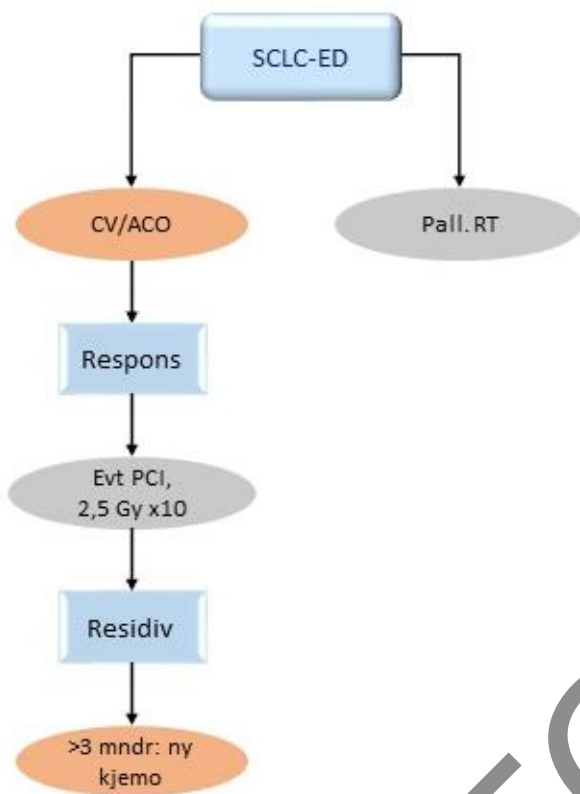
##### HJERNEBESTRÅLING ES-SCLC

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

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

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





Figur 26 Algoritme for behandling av ES-SCLC

#### 10.4 Pasienter over 75 år eller pasienter i redusert allmenntilstand

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

Hos eldre pasienter med redusert allmenntilstand (ECOG 2-4) som ikke er forårsaket av tumorbyrde, eller redusert organfunksjon, bør en vurdere å utelate kjemoterapi, ev. tilby enkeltstoffbehandling (oral etoposid) [322]. Er redusert allmenntilstand relatert til sykdomsbyrde bør pasienten likevel tilbys adekvat palliativ tumorrettet behandling (D).

#### ANBEFALING

#### BEHANDLING AV ELDRE PASIENTER MED ES-SCLC

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 bedre tolerert behandling (eks. peroral 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 toraks med 2-3 måneders mellomrom (D). For øvrige pasienter er det ikke indisert med rutinemessig bildemessig oppfølging.

#### 10.6 Behandling ved residiv og andre plagsomme symptomer

En Cochrane oversikt publisert i 2009 [369] 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 [370] (A). Blant behandlingsrefraktære (ingen respons eller progresjon på initial kjemoterapi) og resistente pasienter med tidlig residiv (<6 uker) vil behandlingseffekten være dårlig og klinisk nytte av videre behandling usikker. Om residivet kommer senere enn 3 mnd (sensitivt residiv) kan en vurdere å reintrodusere samme behandling som i første linje. Ved tidlig residiv (< 3 mnd, refraktær), forutsatt effekt i første linje, vil 2. linje kombinasjonsbehandling være aktuell (ACO, karboplatin-irinotekan, etoposid monoterapi).

Oral topotekan har i en fase III studie, målt mot BSC, vist effekt med hensyn til respons og overlevelse. I en annen fase III studie ga iv topotekan tilsvarende overlevelse, men med mer grad 4 toksisitet (anemi og trombocytomi) enn ACO [350, 351]. Peroral topotekan er funnet likeverdig med iv topotekan [352]. Medikamentet er godkjent i Norge.

Palliativ strålebehandling er klart indisert ved behov for lindring av dyspné, hoste, hemoptyse eller tumorassosierte smerter i toraks [331] (D).

#### **ANBEFALING**

##### **RESIDIV, ES-SCLC**

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

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

**Ved tidlig residiv vil ACO, oral topotekan eller karboplatin-irinotekan være aktuelt (C).**

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

**Torakal strålebehandling er effektivt 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
- Malign medullakompresjon
- Hyperkalsemi

Alle disse kliniske situasjoner krever rask medisinsk behandling, og det vil ikke alltid være mulig å stille en sikker diagnose før behandlingsstart [371].

Intervensjoner i ulike øyeblikkelig hjelp situasjoner forutsetter følgende overveielser:

*Ved kjent lungekreftdiagnose fra tidligere:*

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

*Ved ikke kjent lungekreftdiagnose:*

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

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

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

## 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 [372].

### 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 Horner's syndrom med ensidig miøse, ptose, enophthalmus og nedsatt svettesekresjon i ansiktet. Hodepine og synsforstyrrelse kan være tilstede. Brystmerter og svelgbesvær er også nokså vanlig. Pasienten kan også ha kompresjon av sentrale luftveier med dyspné/stridor som ledsagende symptom.

### 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 behandlingsstart.

### 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 O<sub>2</sub> etter behov. Det startes med høydose deksametason (4 mg x 4, eller 8 mg x 2) eller metylprednisolon (Medrol 16 mg x 4).

Ved bekreftet eller mistenkt SCLC gis primær kjemoterapi dersom pasienten er kjemonaiv. Ved kjemoresistent SCLC, ukjent histologi eller bekreftet NSCLC-histologi skal pasienten tilbys øyeblikkelig hjelp stenting av vena cava og/eller strålebehandling [373]. 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 2,8 Gy x 15. De to første fraksjonene gis på to påfølgende dager.

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

#### ANBEFALING

##### VENA CAVA SUPERIOR-SYNDROM

Initialt skal pasienten opp i sittende stilling og administreres O<sub>2</sub> etter behov.

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart (D). Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

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 rgt-funn kan strålebehandling gjøres direkte uten

forutgående stenting (A).

## 11.2 Kompresjon og okklusjon av sentrale luftveier

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

### 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 mistolket som en forverring av obstruktiv lungesykdom.

### 11.2.2 Diagnostikk

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

### 11.2.3 Behandling

Det startes med høydose deksametason (4 mg x 4, eller 8 mg x 2) eller metylprednisolon (Medrol 16 mg x 4). Pasienter som har kjent NSCLC eller uavklart histologi bør først vurderes for intervensjonsbronkoskopi med laserbehandling og/eller stenting. Dette gjøres pr i dag på Haukeland universitetssjukehus, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og St. Olavs hospital. Deretter gis strålebehandling med oppstart etter få dager. Fraksjonering etter generell sykdomstilstand og målvolumstørrelse, 3 Gy x 10 eller 8,5 Gy x 2 [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. eksternt stråleterapi og laserbehandling [374].

#### ANBEFALING

##### KOMPRESJON AV SENTRALE LUFTVEIER

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart (D). Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

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

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

Ved residiv i tidligere bestrålt område vurderes intervensjonsbronkoskopi med stenting

og/eller laserbehandling (D).

### 11.3 Malign medullakompresjon

Malign medullakompresjon er en tilstand med kompresjon av medulla spinalis og/eller cauda equina som følge av tumorvekst inn i spinalkanalen og/eller intramedullære metastaser [375]. Symptomene kan utvikle seg langsomt i løpet av uker eller akutt i løpet av få dager. Vel 60 % av tilfellene skyldes lunge-, prostata- eller brystkreft. Livskvalitet og prognose endres dramatisk [376].

#### 11.3.1 Symptomer

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

#### 11.3.2 Diagnostikk

Grundig anamnese inkl. varighet av symptomer er essensielt. Hvor raskt tilstanden har utviklet seg vil påvirke undersøkelser som skal gjøres (MR, evt CT) og behandlingsstrategi. Rask diagnostikk og behandlingstart kan være avgjørende for hvilke funksjoner som kan bevares/bedres siden paralysen 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) [377, 378]. Henvielse til øyeblikkelig hjelp til sykehus med multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) for vurdering av de ulike behandlingsoalternativer. Dersom steroidbehandling gir bedring av symptomene (mindre pareser), eller hvis pasienten ikke oppfattes som operabel, velges strålebehandling som primærbehandling med oppstart innen 24 timer [376, 379].

Valg av fraksjonering avhenger av pasientens allmenntilstand og forventet levetid. For pasienter med forventet levetid på mindre enn seks måneder, anbefales endosert strålebehandling, hvor 8 Gy x 1 er best dokumentert. Slik hypofraksjonert strålebehandling har i randomiserte studier vist å gi samme gevinst når det gjelder fysisk funksjon og smertelindring som mer fraksjonert behandling, men behov for rebestråling forekommer oftere ved singel-fraksjonert behandling.

Randomiserte studier har vist samme funksjonsresultat og overlevelse med 4 Gy x 5 som med 3 Gy x 10 hos pasienter med forventet levetid under 1 år. Ved forventet levetid mellom ½ og 1 år anbefales derfor 4 Gy x 5, mens 3 Gy x 10 forbeholdes pasienter med forventet levetid over 1 år. Strålebehandling tilstrebes startet med minimum to påfølgende dager, noe som iblant vil medføre behandling i helg. Ved progresjon av nevrologiske symptomer under pågående strålebehandling, bør man vurdere om nevrokirurg/ortoped skal konsulteres på nytt med hensyn på dekompresjon eller om iverksatt behandling skal avbrytes.

Det vises til [Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen](#), og [Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer](#).

## ANBEFALING

#### **MALIGN MEDULLAKOMPRESJON**

Høydose deksametason (4 mg x 4, 8 mg x2) eller metylprednisolon (16 mg x 4) startes umiddelbart (B). Protonpumpehemmer som ulcusprofylakse startes samtidig.

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

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

Fraksjonering bør velges utfra forventet levetid:

<6 mndr: 8 Gy x 1

6-12 mndr: 4 Gy x 5

>12 mndr: 3 Gy x 10

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

### **11.4 Hyperkalsemi**

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

#### **11.4.1 Typiske symptomer**

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

#### **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 90 mg. Biokjemisk respons sees etter 2-4 dager, med laveste verdi 7-10 dager etter bisfosfanat-behandling. 90 % av de som behandles blir normokalsemiske, og effekten opprettholdes i opp til 3 uker. Ved manglende respons kan en ny dose bisfosfanat gis etter 7-10 dager etter forrige dose [380].

#### **ANBEFALING**

##### **HYPERKALSEMI**

Rehydrering med 2000 ml NaCl/døgn (D).

Bisfosfonat i form av zoledronat 4 mg eller 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, og anbefales behandlet med direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) som apiksaban, edoksaban eller rivaroksaban [381, 382]. Apiksaban (10 mg x2 første 7 dager, deretter 5 mg x2) oppfattes å ha best dokumentasjon hos lungekreftpasienter basert på den nylig publiserte Caravaggio-studien med 1155 inkluderte kreftpasienter (200 med lungekreft) som hadde en nylig tromboembolisk hendelse. Studien randomiserte mellom apiksaban eller lavmolekylærvekt heparin (LMVH) [383]. Studien konkluderte med lik frekvens av re-trombosering (5,6 % med apiksaban og 7,9 % med dalteparin), og lik frekvens av alvorlig blødning (3,8 % mot 4,0 %) Det er verdt å legge merke til at pasienter med hjernemetastaser ikke var inkludert i studien, og i slike tilfeller kan LMVH vurderes brukt. Antikoagulasjonsbehandling bør være livsvarig ved ikke-kurabel sykdom [384]. Se også retningslinjer fra Norsk selskap for trombose og hemostase (<https://app.magicapp.org/#/guideline/jOpV9L>).

### **11.6 Infeksjonsbehandling og vaksinerings**

Penicillin (2 mill x 4) er førstevalg ved pneumoni også hos lungekreftpasienter. Andrevalg bør være ciprofloksacin (400 mg x 2 i.v. eller 500 mg x 2 p.o). Absorpsjonen er 100 %, så hvis pasienten er i stand til å ta tabletter, kan tablettbehandling startes umiddelbart (langt lavere kostnad). Unntak vil være pasienter med tumorforandringer som klemmer av bronkier med risiko for postobstruksjonspneumoni og abscess-utvikling, piperacillin/tazobaktam (4 gram/0,5 g x 3) bør benyttes ved terapivikt på penicillin hos disse. Ved infeksjon ved neutropeni skal antibiotikabehandling iverksettes raskt. Adekvat prøvetaking og første dose antibiotika (penicillin/aminoglykosid – obs! aminoglykosid skal unngås dersom cisplatin er gitt) bør være gjennomført innen én time etter ordinerings. Se for øvrig spesiallitteratur.

Pasienter med lungekreft bør anbefales årlig influensavaksine, også under pågående kjemo- eller immunterapi. Se også avsnitt 8.6.3 Vaksinerings, kortisonbruk og komorbiditet relatert til immunterapi side 132.

Pneumokokkvaksine (23-valent, polysakkarid-basert) bør tilbys ved diagnose eller senere, og repeteres hvert 10. år ([www.fhi.no](http://www.fhi.no)). Levende vaksiner bør unngås under pågående kjemo- eller immunterapi pga risiko for vaksine-indusert infeksjon [385].

### **11.7 Ekstravasering av cellegift**

Både taksaner (docetaksel) og vinka-alkaloider (vinorelbine, vinkristin) ansees å være vevstoksiske. Mens det ved ekstravasering av taksaner anbefales nedkjøling, skal det ved vinka-ekstravasering benyttes varmeknappinger for å begrense vevsskaden. Ved ACO-kurer skal man være spesielt oppmerksom på dette; dersom doksorubicin er gått ekstravasalt skal det nedkjøles, mens det ved vinkristin benyttes oppvarming. De andre kjemoterapeutika som brukes ved lungekreft (platin, pemetreksed, gemcitabin, cyklofosfamid og etoposid) er i mindre grad vevstoksiske.



# 12 Palliasjon

## 12.1 Definisjon

Palliasjon er et medisinsk spesialområde hvor hovedfokuset er god livskvalitet for pasienter og deres familier (<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>). Kunnskap om grunnsykdommen, ulike behandlingsmetoder, grundig kartlegging og symptomlindring samt samarbeid på tvers av spesialiteter, profesjoner og nivå i helsetjenesten samt ivaretagelse av pårørende, står sentralt for å kunne tilby optimal behandling.

På engelsk benyttes ofte begrepene «supportive og palliative care». I følge European Society for Medical Oncology (ESMO) skal «supportive care» tilbys på alle stadier i kreftsykdommen, mens «palliative care» befatter seg med pasienter som ikke kan bli kurert [386]. American Society for Clinical Oncology (ASCO) opererer ikke med dette skillet [387] og ingen av de to organisasjonene beskriver forskjeller i innhold.

Verdens helseorganisasjon (WHO) fremhever at palliasjon er av betydning i hele sykdomsforløpet og ikke bare i livets slutfase: « [Palliative care] is applicable early in the course of illness, in conjunction with other therapies that are intended to prolong life, such as chemotherapy or radiation therapy, and includes those investigations needed to better understand and manage distressing clinical complications.»

Livskvaliteten er vist å være generelt lavere hos pasienter med lungekreft enn ved annen kreft [388]. 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 [389] og har blitt replikert i en rekke senere randomiserte studier [390]. Betydningen av integrasjon mellom onkologi og palliasjon ble fremhevet i et nylig publisert spesialnummer av Lancet Oncology [391]. For ytterligere detaljer om palliasjon vises det til [Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen](#) og spesial-litteratur.

## 12.2 Systematisk kartlegging av symptomer

Subjektive symptomer bør måles på en systematisk måte og rapporteres av pasienten selv. På engelsk, og ofte på norsk, benyttes begrepet «patient-reported outcome measures» (PROMs) [392]. Det er godt dokumentert at helsepersonells vurdering av pasientens plager ikke sammenfaller med hva pasientene selv rapporterer, og at pasientene ofte underrapporterer dersom de ikke blir spurt systematisk. Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) er et kartleggings skjema som anbefales brukt i daglig praksis; det er oversatt til en rekke språk [393].

## 12.3 Vanlige tilstander og symptomer hos pasienter med lungekreft

For detaljer om kartlegging og behandling av en rekke tilstander og symptomer hos kreftpasienter vises det til [Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen](#), Kaasa og Loge: Palliasjon. En nordisk lærebok. Gyldendal 2016, [Norsk Legemiddelhåndbok kap 21](#) og spesial-litteratur.

### 12.3.1 Ernæring

Anoreksi og kakeksi er hyppig ved lungekreft. Begge tilstandene er negative prognostiske faktorer både ved kirurgi og kjemoterapi. Nyere studier antyder at ernæringsintervensjon kan ha en positiv effekt på vekt, muskelmasse og livskvalitet [394]. Tidlig og gjentatt kartlegging av ernæringsstatus anbefales [395]. Pasientene bør i tidlig fase oppfordres til inntak av kalori- og proteinrik kost. Ved langtkommet sykdom og kakeksi som ikke responderer på ernæringsbehandling, er det viktig å bidra til å tone ned fokus på ernæring. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) har utarbeidet retningslinjer for kreftpasienter [396].

### 12.3.2 Fysisk aktivitet

I en norsk studie ble det funnet at fysisk trening etter kirurgisk behandling av lungekreft førte til bedre kondisjon, muskelmasse og livskvalitet [397]. 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 oppfølgingsstid [394, 395].

### 12.3.3 Smerte

Smerte er vanlig hos pasienter med lungekreft. Smerte kan ha svært mange årsaker og behandlingen må være årsaksrettet. Tumorrettet behandling inkludert strålebehandling bør alltid vurderes. For detaljer om medikamentell smertebehandling og palliativ strålebehandling vises det til [Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen](#) og [Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer](#).

Vær spesielt oppmerksom på kjøretøyforskriftens helsekrav vedrørende medikamentbruk. For detaljer vises det til [Helsedirektoratets førerkortveileder](#).

### 12.3.4 Pustebesvær

Pasienter med lungekreft opplever ofte pustebesvær eller dyspné. Også her er årsaksrettet behandling sentralt som for eksempel tumorrettet behandling og tapping av pleuravæske. Flere ikke-medikamentelle og medikamentelle tiltak kan være aktuelle [398]. Opioider kan bidra til indirekte reduksjon av oksygenbehovet og reduksjon av åndedrettscenterets følsomhet for karbondioksyd og anbefales for god symptomlindring [399].

### 12.3.5 Angst

En viss grad av angst er normalt i enkelte situasjoner, men kan ofte bli svært plagsomt hos pasienter med lungekreft. Angst kan forverre pustebesvær og vise versa. Kartlegging av utløsende årsaker og lindrende faktorer samt miljøtiltak og tilbud om samtalepartner er viktig. Benzodiazepiner anbefales som medikamentell symptomlindring. Antidepressiva bør vurderes hos pasienter med uttalt angst (for eksempel mirtazapin eller escitalopram) [400].

## 12.4 Omsorg ved livets slutt

God omsorg og lindring ved livets slutt er sentralt både for den døende pasienten og de pårørende som skal leve videre. Det er viktig at leger og sykepleiere erkjenner at pasienten er i ferd med å dø. Målsetting med alle tiltak skal da være best mulig lindring og å unngå uhensiktsmessig medisinsk utredning og

behandling. Å dø er en irreversibel fysiologisk prosess. Som regel inntreffer en gradvis funksjonsforverring og pasienten blir mer og mer sengeliggende, slutter å ta til seg mat og drikke og mister gradvis interessen for omgivelsene. Bevissthetsnivået fluktuerer ofte og pusten endrer seg. Urinproduksjonen avtar, men blærekateter er som regel indisert for å unngå uro. Alt unødvendig utstyr bør tas ut av rommet og oksygen og intravenøse tilganger som regel fjernes. Pårørende trenger informasjon om hva som skjer med den døende pasienten og hva de kan forvente. Noen uker etter dødsfallet bør de etterlatte tilbys samtale.

Helsedirektoratet har nylig publisert [nasjonale faglige råd for lindrende behandling i livets slutfase](#).

Peroral medikasjon er som regel ikke mulig og subkutan administrasjon av medikamenter er anbefalt. Følgende fire medikamenter er sentrale for å oppnå god lindring i livets slutfase: morfin, midazolam, haldol og glykopyrrolat. Detaljert informasjon om bruken av disse medikamentene finnes på hjemmesiden til [Kompetansenter i lindrende behandling i Helse Vest](#).

UTGÅTT

# 13 Neuroendokrine lungesvulster (karsinoid og storcellet neuroendokrint karsinom)

Under neuroendokrine lungesvulster hører de lavgradig maligne typiske karsinoidene (TC), de intermediært maligne atypiske karsinoidene (AC), og de høygradig maligne storcellede neuroendokrine tumorene (LCNEC) samt småcellet lungekreft (SCLC). De har til felles evnen til å syntetisere neuropeptider og tilstedeværelsen av neuroendokrine korn ved elektronmikroskopi av cellene. De skiller seg fra hverandre klinisk, epidemiologisk, og ved sine molekylære og histomorfologiske karakteristika. Karsinoidene har sannsynligvis annen opprinnelse enn de høymaligne variantene [401].

Karsinoidene som gruppe utgjør ca 2 % av all lungekreft, og typiske karsinoider er 8-10 ganger så vanlige som de atypiske. LCNEC utgjør ca 3 % av svulstene mens SCLC er den klart vanligste med ca 16 % av alle diagnostiserte tilfeller av lungekreft. SCLC omtales i egne kapitler i handlingsprogrammet (9 Kurativ behandling av lokalisert småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M0) - *begrenset sykdom* side 139 og 10 Ikke-kurativ behandling av metastatisk småcellet lungekreft (SCLC T1-4N0-3M1) - *utbredt sykdom* side 147).

Det ble i 2015 publisert europeiske retningslinjer for håndtering av pulmonale karsinoider, som et ekspert-konsensus-dokument. Disse retningslinjene oppfattes i hovedsak å ha evidensgrad D [402]. I 2017 kom en grundig amerikansk oversiktsartikkel over dette temaet, og den også understreker at det er få gode studier på denne diagnosegruppen [403].

## 13.1 Patologi

Neuroendokrine svulster er definert som epiteliale neoplasmer med neuroendokrin morfologi [67]

## 13.2 Neuroendokrine lungesvulster

- A. Typisk karsinoid: tumor med karsinoid morfologi og < 2 mitoser pr 2 mm<sup>2</sup> (10 HPF), ikke nekroser. Ki67 ≤5 %.
- B. Atypisk karsinoid: tumor med karsinoid morfologi og med 2 – 10 mitoser pr 2 mm<sup>2</sup> 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 mm<sup>2</sup>, 70 per 2 mm<sup>2</sup> 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 mm<sup>2</sup>, ofte ≥ 80 pr 2 mm<sup>2</sup>). Ki67 50-90 %.

Andre sjeldne tumores med neuroendokrint uttrykk: blastoma i lunge, primitiv neuroektodermal 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 ev. andre).

Histologisk vurdering: Å skille typiske og atypiske karsinoider på små biopsier kan være vanskelig hvis man ikke ser nekroser eller områder med hyppige nekroser [67, 404, 405].

I tillegg skal følgende angis for resektater: tumorstørrelse (dimensjonalt), invasjon i serosa/peritoneum, andre organer eller strukturer, TNM-stadium [67].

Det skal alltid angis proliferasjonsindeks, tradisjonelt brukes mitoseindeks (antall mitoser per 2 mm<sup>2</sup> (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: neuroendokrine markører (synaptofysin, kromogranin A, TTF-1, ev. peptidhormon og CD56), samt Ki67. Det synes ikke å være grunnlag for å gjøre EGFR, ALK eller PD-L1 på neuroendokrine svulster (se 6.9.3.7.2 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC) side 75).

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

### **13.4 Typiske og atypiske karsinoide svulster**

Karsinoide svulster er sjeldne, men forekomsten er økende med ca 1,2 nye tilfeller per 100 000 i Norge [406]. De fleste karsinoide svulster oppstår i GI-traktus mens ca 17 % har opprinnelse i lungene [407]. Lungekarsinoider utgjør ca 2 % av primær lungekreftsykdom [408] 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 [409], 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 [409].

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 % [409]. 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 [402]. 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.

Nukleærmedisinske somatostatin-baserte undersøkelser som  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE/ $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC og oktreotidsintigrafi med SPECT/CT kan anvendes i diagnostikken av neuroendokrine tumores, da de er mer spesifikke enn konvensjonell bildediagnostikk for typiske karsinoider og lavgradige atypiske karsinoider [410]. Disse er i tillegg helkroppsundersøkelser og kan indikere evt nytte av, og respons på, peptidreseptor-radionuklidterapi med  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (Lutathera®).

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE/DOTATOC foretrekkes fremfor oktreotidsintigrafi, dersom denne er tilgjengelig, pga bedre sensitivitet.

Typiske karsinoider har lav proliferasjonsaktivitet og har ofte et høyt somatostatinreseptor-uttrykk. Disse svulstene vil derfor kunne avbildes godt med ovennevnte somatostatinreseptor-undersøkelser.

Atypiske karsinoider har høyere proliferasjonsaktivitet, men de har et lavere uttrykk av somatostatinreseptorer. De vil derfor ikke alltid ha aktivitetsopptak på somatostatinreseptor-undersøkelser. Imidlertid vil disse svulstene ofte ha et høyere FDG-opptak pga høyt glukoseopptak, og  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET kan derfor vurderes som et supplement til somatostatinreseptorundersøkelse.

Som hovedregel er altså somatostatinanalog-PET-CT oftere positiv ved høyt differensierte neuroendokrine tumores med lav Ki-67 indeks og FDG PET-CT er oftere positiv ved lavt differensierte neuroendokrine tumores med høy Ki-67 indeks. Ved tvil om typisk eller atypisk karsinoid kan Ki-67 derfor være veiledende for valg av type PET-tracer.

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET er nå tilgjengelig ved Oslo universitetssykehus og Haukeland universitetssykehus. Metoden forventes tilgjengelig ved St Olavs hospital og Universitetssykehuset i Nord-Norge i løpet av høsten 2019.

Tumormarkøren kromogranin A kan være forhøyet i blod hos noen pasienter med karsinoider, men nivåene overlapper med den friske befolkningen, og kan være forhøyet ved en rekke medisinske tilstander [411]. ProGRP er beskrevet å ha en viss prognostisk verdi men er ikke i rutinebruk [411]. Ved mistanke om karsinoid 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 [412]. 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 % [407, 413, 414]. 5-20 % av typiske, og 30-

70 % av atypiske karsinoider har spredning til lymfeknuter, og lymfeknudedisseksjon må derfor gjøres. For atypiske karsinoider er lymfeknutestatus, reseksjonsgrad og residiv faktorer forbundet med dårligere prognose [415].

Det er ikke holdepunkter for at adjuvant medikamentell behandling har effekt verken ved typiske eller atypiske karsinoider uansett lymfeknutestatus, og dette anbefales ikke [416, 417].

Laserbehandling kan være nyttig for å avhjelpe bronkial obstruksjon før kirurgi og for å få oversikt perifert for tumor ved bronkoskopi. For medisinsk inoperable pasienter kan endobronkial laserbehandling være et alternativ. Laserbehandling er også beskrevet som en behandlingsmulighet med kurativt potensiale [418].

### 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 4-5 pasienter synes somatostatinanaloger å ha en veksthemmende effekt hos 30-70 % av de behandlede. Somatostatinanaloger har ofte en meget god effekt på hormoninduserte symptomer som diare og flushing.

Peptidreseptor-radionuklidterapi er et etablert behandlingsprinsipp, som kan benyttes for behandling av undergrupper av pasienter med neuroendokrin kreft. Best dokumentasjon foreligger foreløpig for gastrointestinale neuroendokrine svulster [419]. <sup>177</sup>Lutetium-DOTATATE (Lutathera®) er et legemiddel som er godkjent av European Medicines Agency for behandling av neuroendokrine neoplasier. Norske pasienter har inntil nylig blitt sendt til Sverige eller Danmark for slik behandling, men Beslutningsforum fattet 27.8.18 vedtak om at denne behandlingen kan innføres i Norge (<https://www.fhi.no/publ/2018/peptidreseptor-radionuklidterapi-basert-pa-lutetium-for-behandling-av-nevro/>). Tilråding om organisering av behandlingstilbudet skal forelegges de fire administrerende direktørene i de regionale helseforetakene for beslutning, hvilket foreløpig ikke er gjort. Tumor må ha opptak på <sup>68</sup>Ga-DOTATOC eller oktreotidscintigrafi, for å kunne behandles med Lutathera®. Prinsippet i behandlingen er at injisert legemiddel fester seg til somatostatinreseptorer på kreftcellene og det radioaktive <sup>177</sup>Lutetium utsender β-partikler som bestråler tumor.

Interferon-alfa kan stoppe vekst [420], men dette preparatet tolereres ofte svært dårlig. mTOR hemmeren everolimus har også vist veksthemmende effekt på lungecarcinoider med en median progresjonsfri overlevelse på 11 mnd [421]. Disse biologiske behandlingene er per i dag mest aktuelle for pasienter med lungecarcinoider med lav proliferasjon, Ki 67 <10 / mitoseindeks < 20.

For mer hurtigvoksende karsinoider kan kjemoterapi med kombinasjonen temozolomid monoterapi, eller i kombinasjon med kapecitabin, ha effekt på en del pasienter [422]. Også sunitinib er beskrevet å ha effekt ved lungecarcinoider [423]. Alternativt kan cisplatin/etoposid prøves [424]. Grunnet betydelige bivirkninger anbefales dette først etter svikt på andre behandlinger eller ved svært rask veksthastighet, gjerne bekreftet ved en ny vevsprøve med proliferasjonsindeks-estimering da særlig atypiske karsinoider

kan endre aggressivitetsgrad. Etablert behandling for gastrointestinale karsinoider med streptozocin og syklofosamid eller 5FU har tvilsom effekt ved karsinoider i luftveiene [425].

#### 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 [426].

#### 13.4.5 Kontroller

Det finnes ingen studier som kan brukes til å skissere et evidensbasert oppfølgingsopplegg. Det er ikke helt uvanlig at pasienter med antatt kurativt behandlede lungekarsinoider kan få påvist residiv etter 5-15 år. Dermed vil et pragmatisk oppfølgingsopplegg kunne være: 6 mnd., 1 år, 2 år, 3 år, 4 år, 5 år, 7 år og 10 år etter kirurgi, og individuell vurdering deretter.

Kontroller tilpasses individuelt og etter lokale bildediagnostiske protokoller. Typiske karsinoider metastaserer svært sjeldent, og CT toraks med kontrast er tilstrekkelig kontroll-modalitet. Ved atypiske lungekarsinoider, som kan være aggressive, anbefales kontroller med CT toraks/øvre abdomen med kontrast. Karsinoid-metastaser er ofte hypervaskulære og ses best i arteriell kontrastfase. Derfor anbefales kontrast i både arteriell fase og portovenøs fase over leveren, mens det er tilstrekkelig med kun venøs fase over toraks. MR abdomen bør vurderes hos pasienter under 50 år for å redusere strålebelastningen [402].

Somatostatinreseptor-basert bildediagnostikk anbefales ikke i rutinekontroller. Samtidig kromogranin A - analyse gir erfaringsmessig liten/ingen tilleggsgevinst utover bildediagnostikk. Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose og behandlingsalternativer ved ev. progresjon.

For pasienter som ikke er radikalt operert vil det avhengig av behandlingsmodalitet som velges være behov for kontroller med 3-6 mnd. intervaller

#### 13.4.6 Behandlingsansvar

Behandlingen av pasienter med utbredt sykdom som ikke kan kureres ved kirurgi er i prinsippet som for nevroendokrine svulster utgått fra GI-traktus. Det anbefales derfor kontakt med avdelinger som behandler disse for råd og eventuelt overføring av videre behandling.

#### ANBEFALING

##### KARSINOIDER

Karsinoider utredes og stadiesettes som lungesvulster for øvrig.

Ved typiske karsinoider stadium I og II og atypiske karsinoider anbefales somatostatinreseptor-basert bildediagnostikk.

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

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). Adjuvant kjemoterapi er ikke indisert.  
Ved inoperabel karsinoid skal medikamentell behandling vurderes (D).  
Kontroller bør tilpasses individuelt, og pasienten bør følges i minimum 10 år etter operasjon (D).

### 13.5 **Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC)**

LCNEC utgjør rundt 3 % av de opererte lungekrefttilfellene og er forbundet med røyking [427]. 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 lungekreft, mens respons på både kjemoterapi og strålebehandling er betydelig dårligere. Paraneoplastiske syndromer er ikke beskrevet og hjernemetastaser forekommer angivelig sjeldent [428]. Overlevelsen er lavere enn for NSCLC, det er angitt at den for opererte pasienter i tidlig stadium er 15 – 57 % etter 5 år [427].

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**

Stadieinndeling 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. Overlevelsesdata synes å være noe dårligere sammenlignet med adenokarsinomer i samme stadium, med rapporterte 5-årsdata i stadium I og II på 50 % og 45 % respektive [429].

#### 13.5.3 **Kjemoterapi**

LCNEC er aggressive på linje med SCLC og har samme neuroendokrine differensiering. Kjemoterapi som ved SCLC er best dokumentert [430-432].

Det er publisert studier som støtter adjuvant kjemoterapi til pasienter med LCNEC, også ved sykdom i stadium IB [433-435]. 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 [436, 437]. Pemetreksed har trolig ingen plass ved LCNEC [438]. Målrettet behandling kan forsøkes dersom

påvist relevant molekylær aberrasjon (se også avsnitt 6.9.3.7.2 Storcellet neuroendokrint karsinom (LCNEC) side 75.

#### 13.5.4 Strålebehandling

Effekt av strålebehandling ved lokalavansert sykdom er ikke avklart [67, 439].

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 [440]. Profylaktisk hjernebestråling er neppe nyttig [441].

#### 13.5.5 Kontroller

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

##### ANBEFALING

##### 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 SCLC og strålebehandles som ved NSCLC (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). Asbesteksponering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom (MPM). Sammenhengen mellom mesoteliom og asbest ble første gang påvist på 60-tallet. Importen av asbest til Norge skjøt fart etter 2. verdenskrig. I 1977 ble import av asbest regulert, og i 1982 forbudt.

Fra eksponering til klinisk sykdom er latenstiden 30-50 år [442, 443]. Tradisjonelt har arbeidere i industri der asbest har vært brukt blitt oftest og hardest rammet. Høy forekomst er observert hos arbeidere i bygningsindustrien (eternittplater), i smelteverksindustrien (isolasjon), sjøfolk og fiskere (maskinrom), og i bilverksteder (bremsebånd).

De siste årene har insidensen vært ca 60-80 tilfeller for menn, og ca 15 tilfeller blant kvinner. Det ser ut til at insidensøkningen nå har kulminert [444]. Kjønnsforskjellen forklares med ulik yrkeseksponering.

## 14.2 Sykdomsutvikling

Typisk presentasjon er langsomt økende brystsmarter 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. Metastasering skjer sent i forløpet og forårsaker sjelden symptomer. Direkte involvering av mediastinale strukturer er vanlig og de fleste pasienter har lokalt avansert sykdom.

Malignt mesoteliom har generelt en dårlig prognose med en median overlevelse på rundt 9 måneder, og 1- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis ca 40 % og 10-15 % [444]. Pasienter med epiteloid histologi (utgjør ca 50 % av MPM) har bedre prognose enn de med blandet (bifasisk) eller sarkomatoid histologi [445]. De få som lever >3 år har som regel mesoteliom av epiteloid type [446]. 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 yrkesskadeforsikring. NAV behandler vanligvis saker om mesoteliom meget raskt når pasienten har rettet krav om yrkesskadeerstatning og avgitt opplysninger om asbestbruk i arbeidslivet, og diagnosen er bekreftet ved epikrise eller liknende. Noen

særskilt vurdering i form av spesialisterklæring fra yrkesmedisiner er normalt ikke nødvendig. Det er viktig å informere at pasienten selv må sette i gang prosessen med å kreve yrkesskadeytelser fra trygd og arbeidsgivers forsikring. Dersom dette gjøres først etter pasientens død bortfaller vanligvis retten til erstatning.

#### 14.4 Diagnostikk

Det er viktig å kombinere sykehistorie, yrkeseksposisjon, klinisk undersøkelse, radiologi og patologi i diagnostikken av malignt mesoteliom. Ordinær røntgen toraks kan gi mistanke om mesoteliom.

Anbefalt utredning av mesoteliom for diagnostikk og stadium er [447-450]

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

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

Løselig mesothelin-relatert peptid i serum (SMRP) kan ev. undersøkes; nivåene kan korrelere med sykdomsstatus [451].

Det kan være vanskelig å skille MPM fra både benign pleural sykdom og annen malignitet som metastatisk adenokarsinom, sarkom eller andre metastaser til pleura [452, 453]. Cytologiske prøver fra pleuravæske kan ofte være falsk negative [447]. For histopatologiske vurderinger henvises til kapittel 6.9.3.10 Mesoteliom side 77.

#### 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"><li>•involvement of diaphragmatic muscle</li><li>•extension of tumor from visceral pleura into the underlying pulmonary parenchyma</li></ul>
T3	Describes locally advanced but potentially resectable tumor. Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>•involvement of the endothoracic fascia</li> <li>•extension into the mediastinal fat</li> <li>•solitary, completely resectable focus of tumor extending into the soft tissues of the chest wall</li> <li>•nontransmural involvement of the pericardium</li> </ul>
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"> <li>•diffuse extension or multifocal masses of tumor in the chest wall, with or without associated rib destruction</li> <li>•direct transdiaphragmatic extension of tumor to the peritoneum</li> <li>•direct extension of tumor to the contralateral pleura</li> <li>•direct extension of tumor to mediastinal organs</li> <li>•direct extension of tumor into the spine</li> <li>•tumor extending through to the internal surface of the pericardium with or without a pericardial effusion, or tumor involving the myocardium</li> </ul>
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

<b>T4</b>	IIIB	IIIB	IIIB
<b>M1</b>	IV	IV	IV

IASLC/UICC Mesothelioma Staging Manual, 8th edition, 2016 [454].

#### ANBEFALING

##### UTREDNING AV MESOTELIOM

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

Ved sterk mistanke om mesoteliom, ved diagnostisk usikkerhet eller når radikal behandling vurderes, skal pasienten henvises tverrfaglig møte ved universitetssykehus (A).

CT toraks med kontrast er basis for diagnostikk og staging (C).

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

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

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

### 14.6 Multimodal behandling i forbindelse med kirurgi av mesoteliom

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

Kjemoterapi nyttes neoadjuvant i håp om å nedstage tumor før kirurgi. Postoperativ stråleterapi er kun anbefalt der et er sikkert gjenværende tumorvev (forutsatt at lite lungevolum må bestråles). Kirurgien skal gjøres på grundig selekterte pasienter av erfarne torakskirurger (del av multidisiplinære team) som ledd i en klinisk studie (A) [455].

#### 14.6.1 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 [456]. Blant de som overlevde peroperativt (30 dager) var median overlevelse 19 mnd og 5-års overlevelse 15 %. I en undergruppe (n=31) med MPM stadium I av epiteloid type og frie reseksjonsrender var 5-års overlevelsen 46 %.

I 2011 ble det publisert en liten randomisert britisk studie som vurderte gjennomførbarhet av radikal kirurgi med EPP som del av trimodal terapi [457]. Femti pasienter ble etter neoadjuvant cisplatinbasert kjemoterapi randomisert til henholdsvis EPP eller ingen EPP. Median overlevelse viste seg å være dårligere i EPP armen (14.4 versus 19.5 mnd). Dette er en liten studie med spesielt to svakheter: 1) EPP

ble gjennomført hos kun 67 % av pasienter randomisert til EPP-armen; 2) I alt 12 sykehus deltok i studien, dette gir kun 1,3 EPP-inngrep i snitt per sykehus.

For begrenset mesoteliom har EPP tidligere vært ansett som den beste kirurgiske behandling. Men dette kan dras 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.

#### *14.6.1.1 Mesoteliomkirurgi sentalisert til Rigshospitalet, København*

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

#### *14.6.1.2 Seleksjon for henvisning til Rigshospitalet, København*

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

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

#### *14.6.1.3 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

#### 14.6.1.4 Operativt inngrep

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

Partiell pleurektomi og dekortikering er teknisk og anesthesiologisk vanskelig og tar 4 - 5 timer. Gjennomsnittslig postoperativ liggetid er 12 dager (luftlekkasje er vanlig problem), og ca 3 % må reopereres pga diafragmaruptur eller blødning.

#### 14.6.1.5 Postoperativt opplegg

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

### 14.6.2 Postoperativ strålebehandling

Postoperativ strålebehandling er kun anbefalt der det er sikkert gjenværende tumorvev og der kun et lite lungevolum må bestråles. Kirurg vil i slike tilfelle ha markert aktuelt område med klips. Anbefalt postoperativ stråledose er 2 Gy x 25 fraksjoner.

### 14.6.3 Adjuvant kjemoterapi

Ingen randomiserte studier har undersøkt nytten av neoadjuvant versus adjuvant kjemoterapi. I tre fase 2 studier (n=60-77) av trimodal behandling av MPM fant en at gjennomførbareheten av neoadjuvant cisplatinbasert kombinasjonskjemoterapi var god hos en stor andel av pasientene [458-460]. I en systematisk oversikt over 32 av 58 relevante studier, fant en at pasienter med MPM profiterte på radikal kirurgi, spesielt i kombinasjon med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi og adjuvant stråleterapi [461].

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

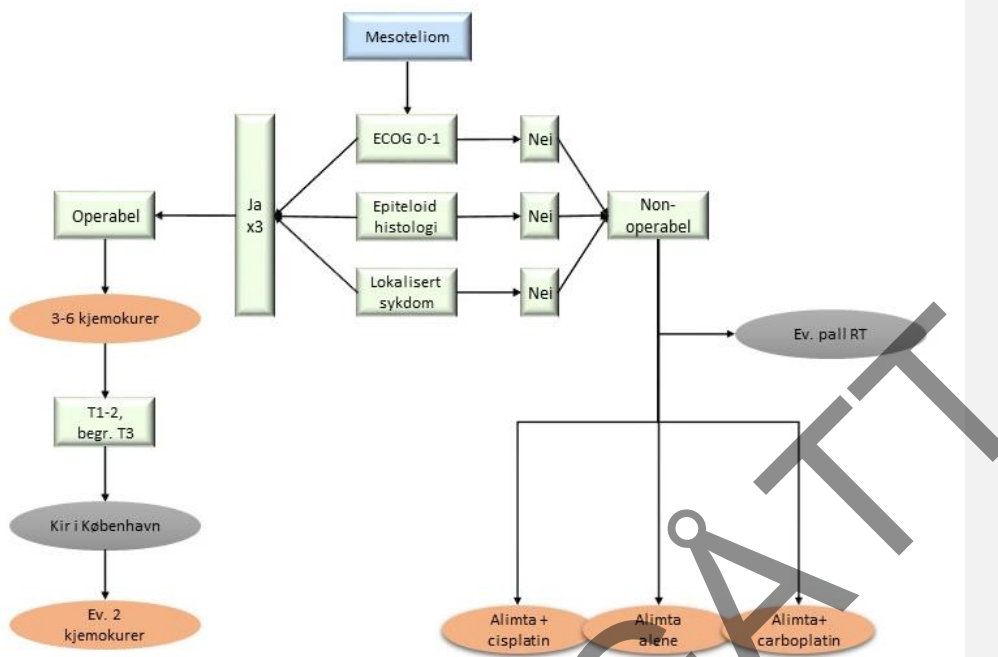
Kirurgi er kun aktuelt ved god allmenntilstand (ECOG 0-1), mindre enn 50% sarkomatoid histologi og T1-3N0

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

I Skandinavia henvises disse pasientene til Onkologisk avd, Rigshospitalet, København for endelig utredning og kirurgi.

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





Figur 27 Algoritme for behandling av mesoteliom

## 14.7 Strålebehandling

### 14.7.1 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 [462]. Diffuse metastaser som kler hele pleurahulen vil profitere lite på strålebehandling pga volum, og stråling mot store lungfelt vil dessuten gi betydelig risiko for pneumonitt [463].

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) [464], men optimal stråledose er uavklart [465, 466]. Til pasienter i rimelig god allmenntilstand anbefales generelt fraksjonering 4 Gy x 5 eller 3 Gy x 10-13. Ved svekket allmenntilstand og kort forventet levetid vil man tilby en engangsfraksjon på 8 Gy.

## ANBEFALING

#### PALLIATIV BEHANDLING MESOTELIOM

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

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

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

#### 14.7.2 Profylaktisk strålebehandling mot stikkanaler

Implantasjonsmetastaser etter transtorakale prosedyrer som biopsi og pleuratapping er et hyppig problem (20-40 %) ved MPM. Randomiserte studier har ikke påvist redusert frekvens av implantasjonsmetastaser mellom pasienter som fikk strålebehandling (10 Gy x1 eller 7 Gy x3) mot innstikkstedet versus ubehandlede pasienter [467, 468].

#### ANBEFALING

##### PROFYLAKTISK STRÅLEBEHANDLING MOT STIKKANALER

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

### 14.8 Medikamentell behandling

#### 14.8.1 Kjemoterapi

Kjemoterapi alene er anbefalt til pasienter med teknisk eller medisinsk inoperabel MPM og pasienter med sarkomatoid histologi [469, 470]. Dette er pasienter som ikke er aktuelle for multimodal terapi.

Randomiserte studier har vist at cisplatin kombinert med et antifolat (pemetreksed eller raltitreksed) øker responsrate og median overlevelse (12,1 og 11,4 mnd) signifikant sammenlignet med cisplatin alene (9,3 og 8,8 mnd) (A) [471, 472].

Cisplatin kan i palliativ tumorrettet sammenheng erstattes med karboplatin. Behandling i store pasientserier har vist at karboplatin-pemetreksed gir tilsvarende effekt som cisplatin-pemetreksed [473, 474].

En randomisert fase III-studie sammenlignet standard-kombinasjonen cisplatin og pemetreksed med cisplatin og pemetreksed pluss bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke i inntil seks sykluser [475]. 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) [474].

Det foreligger så langt ingen klar anbefaling om andrelinjes behandling ved mesoteliom, og dersom det er tilgjengelige studier bør pasientene vurderes henvist for dette.

En nordisk fase-II studie som benyttet en trippelkombinasjon av liposomalt doksorubicin (Caelyx®), karboplatin og gemcitabin (CCG-studien), viste en responsrate på 32 % og median overlevelse på 13 måneder [476].

#### 14.8.2 Immunterapi

Det har de siste år blitt utført flere studier med immunterapi ved mesoteliom, men de fleste har gitt skuffende resultater [477]. Men nylig kom en stor fase 3-studie som randomiserte 605 ubehandlede pasienter med ikke-operabelt pleuralt mesoteliom til enten nivolumab (3 mg/kg hver 2. uke) og ipilimumab (1 mg/kg hver 6. uke) i inntil 2 år, eller standard kjemoterapi med inntil 6 sykler med platinum og pemetreksed [478]. Etter en median oppfølgingstid på 30 måneder, ble det påvist signifikant lengre overlevelse hos pasientene som ble behandlet med immunterapi (median 18,1 mndr mot 14,1 mndr). I begge gruppe ble grad 3-4 bivirkninger rapportert hos ca 30%. Overlevelsesforskjellen var mest markert hos pasienter med non-epitelioid subtype, på grunn av begrenset effekt av cellegift i denne gruppen (median overlevelse med cellegift var 8,8 mndr, mot 18,1 mndr i gruppen som fikk immunterapi). Dette behandlingsopplegget er til vurdering i Nye Metoder.

#### ANBEFALING

##### MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV MESOTELIOM

Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG 0-2) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi (cisplatin/karboplatin og pemetreksed evt med tillegg av bevacizumab) inntil progresjon eller uønsket toksisitet (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). Det er bedre effekt og lengre overlevelse ved tidlig oppstart.

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

Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

#### 14.9 Pleurodese

Mange pasienter med MPM opplever symptomgivende pleuraeffusjon med betydelig dyspné. Pleurodese har derfor lenge vært anbefalt som en prosedyre som gjøres tidlig i pasientforløpet for å oppnå best mulig lindring, og samtidig færrest mulig stikkkanalresidiv. Det er en trend mot mer vellykket pleurodese ved valg av torakoskopisk drenasje, men denne prosedyren er mer smertefull enn om det velges ordinært pleuradren for pleurodese. Ved bruk av pleuradren er responsraten noe lavere, men ikke av stor betydning. Det synes å være best dokumentasjon ved bruk av Steril Talkum (A) [448]. Drenet stenges av i 60 minutter og seponeres etter 24-48 timer når væskeproduksjonen er under 250 ml/døgn [479].

#### ANBEFALING

#### PLEURODESE VED MESOTELIOM

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

Både torakoskopisk og vanlig pleuradreninstallasjon kan benyttes (A).

#### 14.10 Palliativ kirurgi

Kirurgi vil sjelden gi symptomlindring for den palliative pasienten, annet i tilfeller der det er innvekst i medulla spinalis med medullakompresjon 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 [480]. 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 har disse betegnelsen thymom type C [481]. 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.

Femårs overlevelse er for thymomer rundt 80 %, mens den er i størrelsesorden 40 % for thymus-karsinomer [482]. En tredel av pasientene med thymussvulst har myastenia gravis [483].

## 15.1 Stadieinndeling

Masaokas (også kalt Masaoka-Koga) stadieinndeling av thymomer er den mest brukte [484]:

<b>Stadium</b>	<b>Beskrivelse</b>
<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
<i>Stadium IV</i>	A) Pleural eller perikardiell disseminering
	B) Lymfogen eller hematogen metastasering

## 15.2 Utredning

Diagnostikk og behandlingsstrategi bør foregå i et tverrfaglig samarbeid mellom kirurg, onkolog, radiolog og patolog [485]. 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, brystsmærter, 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 muskelsvakhhet, spesielt i øyemuskulatur (hengende øyelokk). Motsatt finner man hos ca 15 % av myasteni-pasientene en thymus-svulst [483].

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 oppfyllninger i nivå med thymus. MR toraks og PET-CT kan vurderes for å avklare spesifikke problemstillinger som vurdering av innvekst i naboorganer, eller utredning av mulige fjernmetastaser. MR toraks kan også utføres for å avgjøre om tumor representerer en cyste [486]. Dessuten kan MR inn- og ut-av-fase brukes til differensiering mellom normalt thymusvev / thymus-hyperplasi og thymus-neoplasme. Normalt thymusvev og hyperplasi inneholder mikroskopisk fett som vises via inn- og ut-av-fase MR [487].

**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 edrofoniumtest (Tensilon) og elektromyografi (EMG). Diagnosen bør bekreftes med påvisning av AChR-antistoff. Antistoff mot titin og RyR hos myasteni-pasienter yngre enn 60 år tyder på tilstedeværelse av thymus-svulst, mens fravær av disse antistoffene nærmest ekskluderer et thymus-neoplasme [488].

Pasienter med thymomassosiert myastenia gravis blir vanligvis ikke helbredet for sin myasteni selv etter komplett reseksjon av thymomet. Videre synes thymomer som er kombinert med myastenia gravis å være mindre aggressive enn thymomer uten myasteni [489]. Preoperativ plasmaferese eller intravenøs immunoglobulinbehandling kan benyttes for å redusere risikoen for postoperativ myasten krise [483].

### 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, ev. med flere farger dersom orientering fremgår av makropreparatet [490, 491].

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

Biopsirapporten skal inneholde følgende: diagnose, tumors type og subtype og immunhistokjemiske funn i hht. WHO klassifikasjonen [67, 492], type preparat, tumor lokalisasjon (radiologisk angivelse), tumor største diameter og utbredelse, ev. stadium [482, 484], 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 mengde lymfocytter, og videre er lymfocyttopulasjonene ulike slik at de gjenspeiler differensieringen av thymusepitelet i de ulike svulsttypene. Dette prinsippet har vist seg å korrelere godt med svulstens biologiske potensiale og med prognosen [492].

#### 15.4.1.1 Klassifikasjon

WHO klassifikasjonen deler svulstene inn i følgende kategorier rangert etter stigende malignitetsgrad: A, AB, B1, B2, B3 og thymus-karsinom [67]. Thymus-karsinom er synonymt med thymom type C, men thymus-karsinom er nå anbefalt term.

- A: Utgjør 4 – 17 %. Medullært differensierte, små ovale eller spolformete epitelceller, assosiert med få lymfocytter av 'moden' T- og av og til B-celletype. Tumor er som regel kapselkledd, men kan ved noen anledninger vokse inn i kapselen. Meget sjeldent vokser tumor inn i lungevev.
- AB: Utgjør 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-lymfoblaster), 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 tilblanding 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 subtyper, oftest subtyper 5/6 og 7, varierende subtyper 14 og 19. Ekspresjonsmønsteret av subtyper korrelerer i noen grad med type thymom. Thymuskarsinomer er ofte positive for CD5 og CD117. Lymfocyttopulasjonene korrelerer i høy grad med thymomtype. Medullære thymocytter er T-celler som er CD3+, CD4+ eller CD8+, CD1a-, CD99- og TdT-, og B-celler som er CD20+. Kortikale thymocytter er T-celler som er CD3+, CD4+CD8+, CD1a+, CD99+ og TdT+.

Differensialdiagnoser avhenger av svulststype. Viktigste differensialdiagnose ved thymom type A, er thymom type B3, samt andre epiteliale, og mesenchymale svulster. En aktuell differensialdiagnose ved thymom type B1 er T-lymfoblastisk lymfom. Differensialdiagnose ved thymom type B3 er på den ene siden thymom type A, og på den andre thymuskarsinom. Som differensialdiagnose ved mistanke om thymuskarsinom må overveies metastase, først og fremst fra lungekarsinom.

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

## 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 [493]. 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 [489], som kan være en fornuftig strategi også for norske forhold, men med forbehold om nytten av stråleterapi (se under):

Masaokas stadium	Anbefalt behandlingsstrategi
I	Kun kirurgi.
II	Kirurgi. Postoperativ strålebehandling for pasienter hvor tumor etter mikroskopisk undersøkelse har malignitetsgrad B2 eller høyere etter WHO's inndeling.
III	Kirurgi. Preoperativ kjemoterapi, eventuelt stråleterapi, dersom det synes usikkert om tumor kan fjernes radikalt.



	Postoperativ kjemo-/radioterapi dersom kirurgisk reseksjon ikke er radikal.
IVa	Kirurgi, hvis mulig etter preoperativ kjemoterapi.
IVb	Kjemoterapi.

Dersom det ikke er mulig med radikal reseksjon av et thymom (WHO grad B1 eller lavere) er det rapportert at inkomplett reseksjon (debulking) kan bedre overlevelse [494].

Ved residiv anbefaler Fujii at det skal opereres dersom residivet ser ut til å kunne fjernes kirurgisk [489].

### 15.6 Onkologisk behandling

For radikalt opererte stadium III-IV kan postoperativ stråleterapi vurderes, men evidensgrunnlaget for dette er tynt [495]. 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 antydning at dette kan gi overlevelsesgevinst etter radikal operasjon for thymuskarsinom [496]. 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) [497]. På basis av dette synes det rimelig å anbefale utelatelse av stråleterapi i slike situasjoner, men diskutere problemstillingen åpent med pasienten. Dersom bestråling gjennomføres, skal den preoperative tumorutbredelsen inkluderes i det kliniske målvolumet (CTV), men ikke normalt utseende («elektive») lymfeknuter. Aktuell stråledose er 2 Gy x 25, og oppstart innen 3 måneder. Total hjertedose bør være < 30 Gy. Postoperativ kjemoterapi vil ikke være aktuelt ved R0 stadium I-II.

Ved ikke-radikalitet (R1-R2) etter kirurgi er det større grunnlag for postoperativ bestråling, men det er heller ikke her klarlagt om dette øker overlevelsen [497]. Spesielt aktuelt kan det være ved R2 og thymuskarsinom, og her kan man vurdere konkomitant kjemoradiasjon (2 Gy x 30 med cisplatin-holdig kjemoterapi, eksempelvis samme PV-regime som benyttes ved stadium III NSCLC). Slik adjuvant behandling bør igangsettes innen 3 måneder etter operasjonen.

Ved store, primært inoperable svulster kan neoadjuvant behandling med kjemoradiasjon vurderes [497]. Det blir da anbefalt cisplatin-holdig kjemoterapi, så PV-kurer kombinert med 2 Gy x 25 kan være et alternativ også her [498]. Dersom fortsatt inoperabel etter denne stråledose, kan man vurdere å gå opp til totalt 60-66 Gy, under forutsetning av tilfredsstillende hjertedose. Debulking kan være et alternativ i selekterte tilfeller av thymom etter kjemoterapi, hvor en for eksempel ønsker å gjøre evt øvrige restlesjoner tilgjengelig for definitiv strålebehandling, men er ikke ansett aktuelt ved thymus-karsinomer [499].

## ANBEFALING ADJUVANT BEHANDLING AV THYMOM

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

Ved R0-R1 gis 2 Gy x 25, mens ved R2 gis 2 Gy x 30 med konkomitant kjemoterapi. Neoadjuvant kjemoradioterapi kan vurderes ved primært inoperable svulster.

### 15.6.1 Ikke-kurativ behandling

Ved avansert sykdom eller metastaser kan cisplatin-holdig kjemoterapi forsøkes, og de fleste vil også inkludere et antracyklin [500]. 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 syklofosamid) er også en kombinasjon som er brukt internasjonalt, alternativt uten vinkristin. Siden antracykliner er hjertetoksisk, bør man vurdere å utelate dette om strålebehandling som involverer hjertet er gitt. Standard PV-kurer kan da være et alternativ. CT-basert evaluering bør gjøres etter 3 kurer, og antall kurer bestemmes av respons, toksistet, og ev. kumulativ cardiotoxisk dose for antracykliner.

Immunterapi med PD-1/PD-L1-hemmere ser ut til å gi betydelig bivirkningsrisiko, spesielt ved thymom type A, B og AB, og pasienter bør være godt informert om dette før eventuell oppstart. Ved progredierende thymuskarsinom der andre behandlingsmuligheter er uttømt, bør dette kunne forsøkes [501-503].

#### 15.6.1.1 EDP-kur

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

#### 1.1.1.1 ADOC-kur

Beh. Dag	Stoff	Dose
Dag 1	Doksorubicin	40 mg/m <sup>2</sup> iv
	Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup> iv
Dag 3	Vinkristin	0,6 mg/m <sup>2</sup> iv

Dag 4	Syklofosamid	700 mg/m <sup>2</sup> iv
Ny kur gis dag 29. Obs! Ingen kjemo dag 2		

Ved residiv kan monoterapi med pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke) eller paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke) forsøkes [504]. Det er også rapportert at thymus-svulster som viser opptak ved Octreotid-scan har hatt effekt av subkutan Octreotid sammen med prednisolon. Responser var sett hos 12 av 38 pasienter (32 %), men alvorlige bivirkninger var hyppige (grad 4/5 hos 21 %) [505]. Det er også lovende studier med antistoff-basert terapi, blant annet mot insulin-lignende vekstfaktor [506].

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 [504].

### 15.7 Oppfølging

Etter radikaloperasjon med frie reseksjonsrender (R0) av stadium I/II-svulster er prognosen svært god, med 10-årsoverlevelse fra 70-90 % for thymomer, lavere for thymuskarsinomer [482]. Men residiver kan komme etter lang tid, spesielt gjelder dette thymomer. Pasienter med inoperabel sykdom som har gjennomgått onkologisk behandling bør også følges regelmessig, og kan f.eks. vurderes for stereotaktisk stråleterapi mot metastaser. Gitt sykdommens sjeldenhet vil det trolig være fornuftig med en viss sentralisering også av kontrollvirksomheten.

#### ANBEFALING

#### OPPFØLGNING ETTER BEHANDLING FOR 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.

# 16 Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene

## 16.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007-2010) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

## 16.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft 103 Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger. Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere.

## 16.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

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

I dette handlingsprogrammet har man anvendt gradering av evidensnivå (A–D) for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	
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	
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	

Kunnskapsgrunnlaget i disse retningslinjene er gradert i henhold til tabellen over. I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert.

For å indikere kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene, er det brukt gradering A–D. En anbefaling som er anført med D behøver derfor ikke å være en svakere anbefaling enn en som er anført A, B eller C. Det henspiller kun til kunnskapsgrunnlaget anbefalingen er basert på. I enkelte sammenhenger vil klinisk erfaring og gjeldende praksis være et godt grunnlag for anbefalingen. I andre sammenhenger er det uttrykk for at det ikke finnes tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for anbefalingen, selv om det hadde vært ønskelig.

## **16.4 Bakgrunn og arbeidsprosess**

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (335) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft - Nasjonal Kreftstrategi 2013–2017 (336). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

De nasjonale onkologiske faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum hadde tidligere utviklet behandlingsveiledere for ulike krefttyper. Da arbeidet med de nasjonale handlingsprogrammene på kreftområdet startet i 2006, tok Helsedirektoratet utgangspunkt i disse.

### **16.4.1 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (03/2013)**

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (forlenget til 2011)*. Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft- Nasjonal Kreftstrategi 2013-2017*. Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med – og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet rettet i juli 2006 en henvendelse til Norsk Lunge Cancer Gruppe og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppens sammensetning. RHF-ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, i henhold til tidligere Oppdragsdokument fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Kunnskapssenteret har bistått gruppen med metodestøtte, søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

Norsk Lunge Cancer Grupperuppe har hatt handlingsprogrammet til vurdering og gitt innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen i 2013 et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeforening og Kreftforeningen og Norsk Lunge Cancer Gruppe primo 2013. Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helsedirektoratet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet i mars 2013.

#### **Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet**

Amundsen, Tore, St Olavs Hospital  
Bach-Gansmo, Tore, Haukeland Universitetssykehus  
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge  
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus  
Grønberg, Bjørn Henning, St Olavs Hospital  
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus  
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge  
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål  
Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus  
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus  
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital  
Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Richardson, Elin, Universitetssykehuset Nord-Norge  
Rostad, Hans, Kreftregisteret  
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret  
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital  
Sörenson, Sverre, Linköping Universitetssjukhus, Sverige  
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus  
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

#### **Redaksjonskomite:**

Frem til 31.12.11:

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

01.01.12-30.06.17:

Odd Terje Brustugun (leder)

Kristian Bartnes

Roy Bremnes

Lars Fjellbirkeland

Øystein Fløtten

Ellinor Heitmann

Kristin Nesgård

Elin Richardsen

Fra 01.07.17:

Odd Terje Brustugun (leder)

Sveinung Sørhaug

Terje Tollåli

Nina Helbekkmo

Mette Sprauten

Sverre Fluge

Sissel Wahl

Per Magnus Haram

Haseem Ashraf

Mohammad Moda Saad Al-Zubaydi

Anne Kari Knudsen

Ellen Anita Fagerberg

Line Cecilie Christiansen

Lene Juvet fra daværende Nasjonalt kunnskapssenteret for helsetjenesten bistod gruppen med metodestøtte, litteratursøk og gradering av kunnskapsgrunnlaget ved den første utgivelsen av handlingsprogrammet. Espen This-Evensen ga faglig bidrag til kapitlet om karsinoider.

#### **16.4.2 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (01/2014)**

##### **Arbeidsgruppe – andre utgave av handlingsprogrammet**

Amundsen, Tore, St Olavs Hospital

Bach-Gansmo, Tore, Haukeland Universitetssykehus

Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge

Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus

Grønberg, Bjørn Henning, St Olavs Hospital

Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus



Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge  
Hornslien, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål  
Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus  
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus  
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital  
Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset Nord-Norge  
Rostad, Hans, Kreftregisteret  
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret  
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital  
Sörenson, Sverre, Linkjøping Universitetsjukehus, Sverige  
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus  
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

Redaksjonskomite:

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

**16.4.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 3. utgave (09/2014)**

**Arbeidsgruppe – tredje utgave av handlingsprogrammet**

Amundsen, Tore, St Olavs Hospital  
Bach-Gansmo, Tore, Haukeland Universitetssykehus  
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset Nord-Norge  
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Dolven Jacobsen, Kari, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus  
Grønberg, Bjørn Henning, St Olavs Hospital  
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus  
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset Nord-Norge  
Hornslien, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål  
Haaverstad, Rune, Haukeland Universitetssykehus  
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus  
Nesgård, Kristin, St Olavs Hospital

Naalsund, Anne, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset Nord-Norge  
Rostad, Hans, Kreftregisteret  
Strand, Trond-Eirik, Kreftregisteret  
Sundstrøm, Stein, St. Olavs hospital  
Sörenson, Sverre, Linkjøping Universitetsjukehus, Sverige  
von Plessen, Christian, Haukeland Universitetssykehus  
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset Nord-Norge

Redaksjonskomite:

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

**16.4.4 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 4. utgave (12/2014)**

**Arbeidsgruppe – fjerde utgave av handlingsprogrammet**

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital  
Bach-Gansmo, Tore, Oslo Universitetssykehus  
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Brunsvig, Paal, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Fjeld, Jan Gunnar, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus  
Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital  
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus  
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Hornslie, Kjersti, Oslo universitetssykehus, Ullevål  
Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus  
Lehmann, Sverre, Haukeland Universitetssykehus  
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital  
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital  
Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital  
Aaløkken, Trond Mogens, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Aasebø, Ulf, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)

Kristian Bartnes

Roy Bremnes

Lars Fjellbirkeland

Øystein Fløtten

Ellinor Heitmann

Kristin Nesgård

Elin Richardsen

Tore Amundsen

#### **16.4.5 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 5. utgave (05/2015)**

##### **Arbeidsgruppe – femte utgave av handlingsprogrammet**

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital

Ashraf, Haseem, Ahus

Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus

Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital

Haram, Per Magnus, St. Olavs Hospital

Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus

Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Helvoirt, Rene van, Sørlandet Sykehus

Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus

Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital

Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital

Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)

Haseem Ashraf

Roy Bremnes

Lars Fjellbirkeland

Øystein Fløtten

Per Magnus Haram

Ellinor Heitmann

Rene van Helvoirt

Ellen Richardsen

#### **16.4.6 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 6. utgave (06/2016)**

##### **Arbeidsgruppe – 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

#### **16.4.7 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 7. utgave (10/2016)**

##### **Arbeidsgruppe – sjuende utgave av handlingsprogrammet**

Amundsen, Tore, St. Olavs Hospital  
Ashraf, Haseem, Ahus  
Bartnes, Kristian, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Bremnes, Roy, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Brustugun, Odd Terje, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Bugge, Anders, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fjellbirkeland, Lars, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Fløtten, Øystein, Haukeland Universitetssykehus  
Grønberg, Bjørn Henning, St. Olavs Hospital  
Haram, Per Magnus, St. Olavs Hospital  
Heitmann, Ellinor, Vestre Viken, Ringerike sykehus  
Helbekkmo, Nina, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Helvoirt, Rene van, Sørlandet Sykehus  
Johnsen, Boel, Haukeland Universitetssykehus  
Nesgård, Kristin, St. Olavs Hospital  
Richardsen, Elin, Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Solberg, Steinar Kristian, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
Sundstrøm, Stein, St. Olavs Hospital  
Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)  
Haseem Ashraf  
Roy Bremnes  
Lars Fjellbirkeland  
Øystein Fløtten  
Per Magnus Haram  
Ellinor Heitmann  
Rene van Helvoirt  
Elin Richardsen

**16.4.8 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 8. utgave (08/2017)**

**Arbeidsgruppe – åttende utgave av handlingsprogrammet**

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

Sørhaug, Sveinung, St. Olavs Hospital

Redaksjonskomite:

Odd Terje Brustugun (leder)

Mohammed Modar Saad Al-Zubaydi

Haseem Ashraf

Line Cecilie Christiansen

Ellen Anita Fagerberg

Sverre Fluge

Per Magnus Haram

Nina Helbekkmo

Anne Kari Knudsen

Mette Sprauten

Sveinung Sørhaug

Terje Tollåli

Sissel Gyrid Freim Wahl

#### **16.4.9 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 9. utgave (02/2018)**

##### **Arbeidsgruppe – fra niende utgave av handlingsprogrammet**

Odd Terje Brustugun (leder)

Mohammed Modar Saad Al-Zubaydi

Haseem Ashraf

Line Cecilie Christiansen

Ellen Anita Fagerberg

Sverre Fluge

Per Magnus Haram

Nina Helbekkmo

Anne Kari Knudsen

Mette Sprauten

Sveinung Sørhaug

Terje Tollåli

Sissel Gyrid Freim Wahl

#### **16.4.10 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 10. utgave (05/2018)**

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

#### **16.4.11 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 11. utgave (07/2018)**

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

#### **16.4.12 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 12. utgave (12/2018)**

Handlingsprogrammet ble 3.12 2018 oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum om at ceritinib (Zykadia ©) kan innføres til 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.

#### **16.4.13 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 13. utgave (09/2019)**

I denne oppdateringen er det gjort en generell gjennomgang av hele handlingsprogrammet. Spesielt er det gjort revisjon av omtalen av molekylær utredning, nukleærmedisinsk utredning av neuroendokrine svulster samt inkorporering av aktuelle vedtak fra Beslutningsforum, inkludert innføring av kombinasjonsbehandling med immunterapi.

#### **16.4.14 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 14. utgave (10/2019)**

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende innføring av durvalumab etter kjemoradiasjon for NSCLC stadium III, og innføring av brigatinib etter krizotinib for ALK-positive pasienter.

#### **16.4.15 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 15. utgave (12/2019)**

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende innføring av nivolumab som andrelinjes behandling for pasienter i stadium IV med plateepitelkarsinom med PD-L1-negativ sykdom, og innføring av dakomitinib for EGFR-positive pasienter.

#### **16.4.16 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 16. utgave (04/2020)**

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende innføring av atezolizumab som andrelinjes behandling for pasienter i stadium IV med plateepitelkarsinom med PD-L1-negativ sykdom.

#### **16.4.17 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 17. utgave (09/2020)**

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum vedrørende innføring av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin for pasienter med EGFR- eller ALK-positive NSCLC som ikke lenger har nytte av målrettet behandling – med innføringsdato 1. oktober 2020. Videre er nytten av postoperativ stråleterapi revidert i henhold til nye data (avsnitt 7.2.2.).

#### **16.4.18 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 18. utgave (11/2020)**

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum om at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%. Behandlingen kan tas i bruk fra 15. november 2020.

#### **16.4.19 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 19. utgave (01/2021)**

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningsforum den 14.12.2020 vedrørende Lornatinib. Lorlatinib (Lorviqua) innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. januar

2021.

#### **16.4.20 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 20. utgave (04/2021)**

Handlingsprogrammet ble oppdatert etter beslutning i Beslutningforum vedrørende Brigatinib (Alunbrig) den 15.02.2021 og beslutning vedrørende Osimertinib (Tagrisso) den 22.03.2021.

Brigatinib (Alunbrig) innføres til førstlinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Legemiddelet skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra avtalestart som er 01.07.2021. (Se avsnitt 8.4.2).

Osimertinib (Tagrisso) innføres til behandling av voksne pasienter med lokalavanser etter metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato. (Se avsnitt 8.4.2)

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

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

#### **16.5 Habilitet**

Arbeidsgruppens medlemmer har i forbindelse med arbeidet blitt bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til arbeid med dette nasjonale handlingsprogrammet.

#### **16.6 Oppdatering av retningslinjene**

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene og Helsedirektoratet. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeid med oppdatering av handlingsprogrammet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på [helsedirektoratet.no](https://helsedirektoratet.no) og [helsebiblioteket.no](https://helsebiblioteket.no) (web-versjon).



# 17 Referanser

1. Christensen NL, Jekunen A, Heinonen S, Dalton SO, Rasmussen TR: **Lung cancer guidelines in Sweden, Denmark, Norway and Finland: a comparison.** *Acta Oncol* 2017, **56**(7):943-948.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** *Int J Cancer* 2015, **136**(5):E359-386.
3. Brustugun OT, Møller B, Helland A: **Years of life lost as a measure of cancer burden on a national level.** *Br J Cancer* 2014, **111**(5):1014-1020.
4. Sagerup CM, Småstuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT: **Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases.** *Thorax* 2011, **66**(4):301-307.
5. Sagerup CM, Smastuen M, Johannesen TB, Helland A, Brustugun OT: **Increasing age and carcinoma not otherwise specified: a 20-year population study of 40,118 lung cancer patients.** *J Thorac Oncol* 2012, **7**(1):57-63.
6. Brustugun OT, Grønberg BH, Fjellbirkeland L, Helbekkmo N, Aanerud M, Grimrud TK, Helland Å, Møller B, Nilssen Y, Strand TE *et al*: **Substantial nation-wide improvement in lung cancer relative survival in Norway from 2000 to 2016** *Lung Cancer* 2018, **122**:138-145.
7. Haldorsen T, Andersen A, Boffetta P: **Smoking-adjusted incidence of lung cancer by occupation among Norwegian men.** *Cancer Causes Control* 2004, **15**(2):139-147.
8. Helland A, Brustugun OT: **[Lung cancer in smokers and never-smokers].** *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009, **129**(18):1859-1862.
9. Sagerup CM, Nymoen DA, Halvorsen AR, Lund-Iversen M, Helland A, Brustugun OT: **Human papilloma virus detection and typing in 334 lung cancer patients.** *Acta Oncol* 2014, **53**(7):952-957.
10. Bugge AS, Lund MB, Valberg M, Brustugun OT, Solberg S, Kongerud J: **Cause-specific death after surgical resection for early-stage non-small-cell lung cancer.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2018, **53**(1):221-227.
11. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, Muller M, Wallinga J, Gelderblom H, Smit EF: **Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events.** *Eur J Cancer* 2018, **104**:182-187.
12. Schoser B, Eymard B, Datt J, Mantegazza R: **Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer.** *J Neurol* 2017, **264**(9):1854-1863.
13. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS: **The size of**

- mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2006, **29**(1):26-29.
14. Gunluoglu MZ, Melek H, Medetoglu B, Demir A, Kara HV, Dincer SI: **The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in non-small-cell lung cancer patients.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2011, **40**(2):287-290.
  15. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S, Group EGW: **Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2013, **24 Suppl 6**:vi89-98.
  16. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, Turna A, Van Schil P, Venuta F, Waller D *et al*: **Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2014, **45**(5):787-798.
  17. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, Sabbatini A: **Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO<sub>2</sub>) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection.** *Ann Thorac Surg* 2012, **93**(6):1802-1806.
  18. Salati M, Brunelli A: **Preoperative assessment of patients for lung cancer surgery.** *Curr Opin Pulm Med* 2012, **18**(4):289-294.
  19. Adabag AS, Wassif HS, Rice K, Mithani S, Johnson D, Bonawitz-Conlin J, Ward HB, McFalls EO, Kuskowski MA, Kelly RF: **Preoperative pulmonary function and mortality after cardiac surgery.** *Am Heart J* 2010, **159**(4):691-697.
  20. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM *et al*: **ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy).** *Eur Respir J* 2009, **34**(1):17-41.
  21. Lim E, Beckles M, Warburton C, Baldwin D: **Cardiopulmonary exercise testing for the selection of patients undergoing surgery for lung cancer: friend or foe?** *Thorax* 2010, **65**(10):847-849.
  22. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escrui C, Peters S, Committee EG: **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):iv1-iv21.
  23. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR *et al*: **ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery.** *Circulation* 2007, **116**(17):e418-499.

24. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, lung B, Kelm M *et al*: **Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)**. *Eur J Anaesthesiol* 2010, **27**(2):92-137.
25. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, Macchiarini P, Crapo JD, Herold CJ, Austin JH *et al*: **Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society**. *Radiology* 2013, **266**(1):304-317.
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M *et al*: **New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)**. *Eur J Cancer* 2009, **45**(2):228-247.
27. Leroy V, Templier C, Faivre JB, Scherpereel A, Fournier C, Mortier L, Wemeau-Stervinou L: **Pembrolizumab-induced pneumonitis**. *ERJ Open Res* 2017, **3**(2).
28. Alberts WM, Physicians ACoC: **Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition)**. *Chest* 2007, **132**(3 Suppl):1S-19S.
29. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA: **Integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer: technical aspects and clinical integration**. *Eur Respir J* 2009, **33**(1):201-212.
30. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, Nanni C, Massaro A, Marzola MC, Rubello D, Fanti S: **PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview**. *Eur J Radiol* 2012, **81**(5):988-1001.
31. Guerra L, De Ponti E, Elisei F, Bettinardi V, Landoni C, Picchio M, Gilardi MC, Versari A, Fioroni F, Dziuk M *et al*: **Respiratory gated PET/CT in a European multicentre retrospective study: added diagnostic value in detection and characterization of lung lesions**. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012, **39**(9):1381-1390.
32. Bastarrika G, García-Veloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, Campo A, Seijo L, Alcaide AB, Pueyo J *et al*: **Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography**. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**(12):1378-1383.
33. Bunyaviroch T, Coleman RE: **PET evaluation of lung cancer**. *J Nucl Med* 2006, **47**(3):451-469.
34. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F, Physicians ACoC: **Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)**. *Chest* 2007, **132**(3 Suppl):178S-201S.
35. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, Nishiwaki Y, Suzuki K, Nagai K: **Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients**. *Lung Cancer* 2005, **47**(2):235-242.
36. Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, Baron O,

- Despins P: **Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2009, **36**(4):731-736.
37. Søggaard R, Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L, Lassen U: **Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011, **38**(5):802-809.
38. Langer A: **A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner?** *BMC Health Serv Res* 2010, **10**:283.
39. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, Danna M, Inoue T, Deniaud-Alexandre E, Schipani S *et al*: **Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007.** *Radiother Oncol* 2009, **91**(1):85-94.
40. Oh JR, Seo JH, Chong A, Min JJ, Song HC, Kim YC, Bom HS: **Whole-body metabolic tumour volume of 18F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012, **39**(6):925-935.
41. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, Fossella FV, Chang JY: **Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, **82**(1):e91-97.
42. van Loon J, De Ruysscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, Dingemans AM, Hochstenbag M, Bootsma G, Geraedts W *et al*: **Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, **77**(2):329-336.
43. Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV: **Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma.** *Chest* 2001, **120**(6):1798-1802.
44. Goekenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM *et al*: **Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society.** *Pneumologie* 2011, **65**(1):39-59.
45. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK: **Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls.** *Radiographics* 2009, **29**(5):1333-1351.
46. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS: **Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements.** *Clin Cancer Res* 2013, **19**(14):3936-3943.
47. Chalian H, Töre HG, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghmai V: **Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0.** *Radiographics* 2011, **31**(7):2093-2105.
48. Schneider J: **Tumor markers in detection of lung cancer.** *Adv Clin Chem* 2006, **42**:1-41.

49. Stovold R, Blackhall F, Meredith S, Hou J, Dive C, White A: **Biomarkers for small cell lung cancer: neuroendocrine, epithelial and circulating tumour cells.** *Lung Cancer* 2012, **76**(3):263-268.
50. D'Urso V, Doneddu V, Marchesi I, Collodoro A, Pirina P, Giordano A, Bagella L: **Sputum analysis: non-invasive early lung cancer detection.** *J Cell Physiol* 2013, **228**(5):945-951.
51. Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, Leh F, Eagan TM: **Cost minimization analysis for combinations of sampling techniques in bronchoscopy of endobronchial lesions.** *Respir Med* 2009, **103**(6):888-894.
52. Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, Leh F, Eagan TM: **Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques.** *BMC Pulm Med* 2008, **8**:2.
53. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD, Physicians ACoC: **The solitary pulmonary nodule.** *Chest* 2003, **123**(1 Suppl):89S-96S.
54. Herth F, Becker HD, Ernst A: **Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial.** *Chest* 2004, **125**(1):322-325.
55. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavvar M, Rintoul RC, Shah PL, Singh S, Slade MG *et al*: **British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults.** *Thorax* 2011, **66 Suppl 3**:iii1-21.
56. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A: **Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer.** *Chest* 2008, **133**(4):887-891.
57. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M: **Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum.** *Eur Respir J* 2006, **28**(5):910-914.
58. Lee HS, Lee GK, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Nam BH, Zo JI, Hwangbo B: **Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station?** *Chest* 2008, **134**(2):368-374.
59. Griffin AC, Schwartz LE, Baloch ZW: **Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens.** *Cytojournal* 2011, **8**:20.
60. Konge L, Vilmann P, Clementsen P, Annema JT, Ringsted C: **Reliable and valid assessment of competence in endoscopic ultrasonography and fine-needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer.** *Endoscopy* 2012, **44**(10):928-933.
61. Manhire AR, Richardson CM, Gleeson FV: **Lung biopsy guidelines--for the obedience of fools and guidance of wise men.** *Thorax* 2003, **58**(11):913-914.
62. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, Pointon K, Richardson C, Sawicka E, BTS: **Guidelines for radiologically guided lung biopsy.** *Thorax* 2003, **58**(11):920-936.

63. Skulberg AK, Mathisen LC, Vaagbø G: **[Treatment of air embolisms]**. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016, **136**(12-13):1070.
64. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, De Leyn P, Braun J, Carroll NR, Praet M *et al*: **Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial**. *JAMA* 2010, **304**(20):2245-2252.
65. Munavvar M, Khan MA, Edwards J, Waqaruddin Z, Mills J: **The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease?** *Eur Respir J* 2007, **29**(3):571-574.
66. Bhattacharya S, Bairagya TD, Das A, Mandal A, Das SK: **Closed pleural biopsy is still useful in the evaluation of malignant pleural effusion**. *J Lab Physicians* 2012, **4**(1):35-38.
67. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG: **WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart**. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
68. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, Marom EM, Travis WD, Girard N, Arenberg DA, Bolejack V, Donington JS, Mazzone PJ *et al*: **The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification**. *J Thorac Oncol* 2016, **11**(5):639-650.
69. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG: **Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart**. *J Thorac Oncol* 2015, **10**(9):1240-1242.
70. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J, Mansukhani M, Koul S, Halmos B, Borczuk AC: **Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations**. *J Clin Oncol* 2015.
71. Makino T, Mikami T, Hata Y, Otsuka H, Koezuka S, Isobe K, Tochigi N, Shibuya K, Homma S, Iyoda A: **Comprehensive Biomarkers for Personalized Treatment in Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: A Comparative Analysis With Adenocarcinoma**. *Ann Thorac Surg* 2016, **102**(5):1694-1701.
72. Le X, Desai NV, Majid A, Karp RS, Huberman MS, Rangachari D, Kent MS, Gangadharan SP, Folch E, VanderLaan PA *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):70-73.
73. Karlsson A, Brunnström H, Lindquist KE, Jirström K, Jönsson M, Rosengren F, Reuterswärd C, Cirenajwis H, Borg Å, Jönsson P *et al*: **Mutational and gene fusion analyses of primary large cell and large cell neuroendocrine lung cancer**. *Oncotarget* 2015, **6**(26):22028-22037.
74. Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Asakura K, Nakagawa K, Sakurai H *et al*: **PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung**. *Lung Cancer* 2017, **108**:115-120.
75. Lund-Iversen M, Grøholt KK, Helland Å, Borgen E, Brustugun OT: **NUT expression in primary lung tumours**. *Diagn Pathol* 2015, **10**:156.

76. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, Lew M, Pantelas J, Ramalingam SS, Reck M *et al*: **Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update.** *J Clin Oncol* 2018, **36**(9):911-919.
77. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD *et al*: **Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2018, **29**(Suppl 4):iv192-iv237.
78. Skov BG, Skov T: **Paired Comparison of PD-L1 Expression on Cytologic and Histologic Specimens From Malignancies in the Lung Assessed With PD-L1 IHC 28-8pharmDx and PD-L1 IHC 22C3pharmDx.** *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017, **25**(7):453-459.
79. Aguilar E, Gainor J, Kravets S, Khosrowjerdi S, Lydon C, Adeni A, Subegdjo S, Rizvi H, Hellman M, Awad M: **Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-Line Pembrolizumab and a PD-L1 TPS of 50-74% vs 75-100% or 0-89% vs 90-100%.** *J Thorac Oncol* 2018, **13**(10):S367-S368.
80. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H *et al*: **Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer.** *Nature* 2007, **448**(7153):561-566.
81. Vidal J, Clavé S, de Muga S, González I, Pijuan L, Gimeno J, Remón J, Reguart N, Viñolas N, Gironés R *et al*: **Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients.** *J Thorac Oncol* 2014, **9**(12):1816-1820.
82. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H, Soltermann A, O'Byrne KJ, Dooms C, Sejda A *et al*: **Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project.** *J Clin Oncol* 2014, **32**(25):2780-2787.
83. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, Stubbs H, Law K, Lindeman N, Mark E *et al*: **Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population.** *Clin Cancer Res* 2009, **15**(16):5216-5223.
84. Hallberg B, Palmer RH: **Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology.** *Nat Rev Cancer* 2013, **13**(10):685-700.
85. Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS, Nakayama S, Yamaguchi N, Goldstein MA, Huberman MS, Costa DB: **Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors.** *J Thorac Oncol* 2013, **8**(1):45-51.
86. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Janne PA, Costa DB *et al*: **Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2010, **363**(18):1693-1703.
87. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R *et al*: **ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.** *J Clin Oncol* 2012, **30**(8):863-870.

88. Gold KA: **ROS1--targeting the one percent in lung cancer.** *N Engl J Med* 2014, **371**(21):2030-2031.
89. Lin JJ, Shaw AT: **Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer.** *J Thorac Oncol* 2017, **12**(11):1611-1625.
90. Conde E, Hernandez S, Martinez R, Angulo B, De Castro J, Collazo-Lorduy A, Jimenez B, Muriel A, Mate JL, Moran T *et al*: **Assessment of a New ROS1 Immunohistochemistry Clone (SP384) for the Identification of ROS1 Rearrangements in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients: the ROSING Study.** *J Thorac Oncol* 2019.
91. Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, Helland A: **BRAF-mutations in non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 2014, **84**(1):36-38.
92. Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ, Socinski MA: **Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy?** *J Clin Oncol* 2010, **28**(31):4769-4777.
93. Khan I, Rhett JM, O'Bryan JP: **Therapeutic targeting of RAS: New hope for drugging the "undruggable".** *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019:118570.
94. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS *et al*: **KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors.** *N Engl J Med* 2020, **383**(13):1207-1217.
95. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: **NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy.** *Nat Rev Clin Oncol* 2018, **15**(12):731-747.
96. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, McCoach CE, Gautschi O, Besse B, Cho BC *et al*: **Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2020, **383**(9):813-824.
97. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS, Doebele RC, Cassier PA, Lopes G, Tan DS-W *et al*: **Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC).** *Journal of Clinical Oncology* 2020, **38**(15\_suppl):9515-9515.
98. Wan JC, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, Pacey S, Baird R, Rosenfeld N: **Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA.** *Nat Rev Cancer* 2017, **17**(4):223-238.
99. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, Lindeman N, Lockwood CM, Rai AJ, Schilsky RL *et al*: **Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review.** *J Clin Oncol* 2018, **36**(16):1631-1641.
100. Abbosh C, Birkbak NJ, Swanton C: **Early stage NSCLC - challenges to implementing ctDNA-based screening and MRD detection.** *Nat Rev Clin Oncol* 2018, **15**(9):577-586.
101. Remon J, Caramella C, Jovelet C, Lacroix L, Lawson A, Smalley S, Howarth K, Gale D, Green E, Plagnol V *et al*: **Osimertinib benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumour DNA.** *Ann Oncol* 2017, **28**(4):784-790.



102. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J: **Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging.** *Radiology* 2008, **246**(3):697-722.
103. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, Mehta AC, Ohno Y, Powell CA, Prokop M *et al*: **Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017.** *Radiology* 2017, **284**(1):228-243.
104. Park EA, Goo JM, Lee JW, Kang CH, Lee HJ, Lee CH, Park CM, Lee HY, Im JG: **Efficacy of computer-aided detection system and thin-slab maximum intensity projection technique in the detection of pulmonary nodules in patients with resected metastases.** *Invest Radiol* 2009, **44**(2):105-113.
105. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, Marom EM, Erasmus JJ: **Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule.** *Radiographics* 2014, **34**(6):1658-1679.
106. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, Wiener RS: **Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013, **143**(5 Suppl):e93S-120S.
107. Godoy MC, Naidich DP: **Overview and strategic management of subsolid pulmonary nodules.** *J Thorac Imaging* 2012, **27**(4):240-248.
108. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Dettnerbeck F, Flieder DB, Goo JM, MacMahon H, Naidich D, Nicholson AG *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):1204-1223.
109. Chung JH, Choe G, Jheon S, Sung SW, Kim TJ, Lee KW, Lee JH, Lee CT: **Epidermal growth factor receptor mutation and pathologic-radiologic correlation between multiple lung nodules with ground-glass opacity differentiates multicentric origin from intrapulmonary spread.** *J Thorac Oncol* 2009, **4**(12):1490-1495.
110. Park CM, Goo JM, Kim TJ, Lee HJ, Lee KW, Lee CH, Kim YT, Kim KG, Lee HY, Park EA *et al*: **Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers: what is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions?** *Chest* 2008, **133**(6):1402-1409.
111. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, Pedersen JH, Mortensen J: **Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning.** *Thorax* 2011, **66**(4):315-319.
112. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF, Swensen SJ: **Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society.** *Radiology* 2005, **237**(2):395-400.
113. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, Franks K,

- Gleeson F, Graham R, Malhotra P *et al*: **British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules.** *Thorax* 2015, **70** Suppl 2:ii1-ii54.
114. Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Naidich DP: **Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society.** *Radiology* 2017, **285**(2):584-600.
115. Wilson JM, Jungner YG: **[Principles and practice of mass screening for disease].** *Bol Oficina Sanit Panam* 1968, **65**(4):281-393.
116. Pedersen JH, Sørensen JB, Saghir Z, Fløtten Ø, Brustugun OT, Ashraf H, Strand TE, Friesland S, Koyi H, Ek L *et al*: **Implementation of lung cancer CT screening in the Nordic countries.** *Acta Oncol* 2017, **56**(10):1249-1257.
117. Spiro SG: **Screening for lung cancer: we still need to know more.** *Thorax* 2012, **67**(4):283-285.
118. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Døssing M, Hansen H, Kofoed KF, Larsen KR *et al*: **CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT.** *Thorax* 2012, **67**(4):296-301.
119. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD *et al*: **Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening.** *N Engl J Med* 2011, **365**(5):395-409.
120. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF *et al*: **Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial.** *N Engl J Med* 2013, **369**(10):920-931.
121. Dominioni L, Rotolo N, Mantovani W, Poli A, Pisani S, Conti V, Paolucci M, Sessa F, Paddeu A, D'Ambrosio V *et al*: **A population-based cohort study of chest x-ray screening in smokers: lung cancer detection findings and follow-up.** *BMC Cancer* 2012, **12**:18.
122. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Reding DJ *et al*: **Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial.** *JAMA* 2011, **306**(17):1865-1873.
123. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, Infante M, Oudkerk M, de Koning HJ, Group ERST: **European randomized lung cancer screening trials: Post NLST.** *J Surg Oncol* 2013, **108**(5):280-286.
124. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, Remy-Jardin M, von Stackelberg O, Sculier JP, (ESR) ESoR *et al*: **ESR/ERS white paper on lung cancer screening.** *Eur Respir J* 2015, **46**(1):28-39.
125. Brunelli A, Pompili C, Salati M: **Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates.** *Monaldi Arch Chest Dis* 2010, **73**(2):72-78.
126. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C *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):c1.
127. Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, Cummings KM: **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):1914-1916.
  128. Al-Sahaf M, Lim E: **The association between surgical volume, survival and quality of care.** *J Thorac Dis* 2015, **7**(Suppl 2):S152-155.
  129. Refai M, Brunelli A, Salati M, Pompili C, Xiumè F, Sabbatini A: **Efficacy of anterior fissureless technique for right upper lobectomies: a case-matched analysis.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2011, **39**(6):1043-1046.
  130. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR *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):379-386.
  131. van Meerbeek JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N *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):442-450.
  132. Francis S, Orton A, Stoddard G, Tao R, Hitchcock YJ, Akerley W, Kokeny KE: **Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer.** *J Clin Oncol* 2017:JCO2017744771.
  133. Weichselbaum RR, Hellman S: **Oligometastases revisited.** *Nat Rev Clin Oncol* 2011, **8**(6):378-382.
  134. Hishida T, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Ishii G-i, Iwasaki M, Nishiwaki Y: **Is surgical resection indicated for a solitary non-small cell lung cancer recurrence?** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006, **131**(4):838-842.
  135. Veronesi G, Novellis P, Voulaz E, Alloisio M: **Robot-assisted surgery for lung cancer: State of the art and perspectives.** *Lung Cancer* 2016, **101**:28-34.
  136. Berry MF, D'Amico TA, Onaitis MW, Kelsey CR: **Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer does not compromise oncologic efficacy.** *Ann Thorac Surg* 2014, **98**(1):197-202.
  137. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, Hansen H, Brunelli A, Group EDCaEMII: **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.
  138. McKenna RJ, Mahtabifard A, Yap J, McKenna R, Fuller C, Merhadi A, Hakimian B: **Wedge resection and brachytherapy for lung cancer in patients with poor pulmonary function.** *Ann Thorac Surg* 2008, **85**(2):733-736.
  139. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H: **Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-**

- institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, **114**(3):347-353.
140. De Ruysscher D, Nakagawa K, Asamura H: **Surgical and nonsurgical approaches to small-size nonsmall cell lung cancer.** *Eur Respir J* 2014, **44**(2):483-494.
  141. Ferguson MK, Lehman AG: **Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques.** *Ann Thorac Surg* 2003, **76**(6):1782-1788.
  142. Lakha S, Gomez JE, Flores RM, Wisnivesky JP: **Prognostic significance of visceral pleural involvement in early-stage lung cancer.** *Chest* 2014, **146**(6):1619-1626.
  143. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, Groen HJ, McRae SE, Widder J, Feng L *et al*: **Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials.** *Lancet Oncol* 2015.
  144. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, Kim AW, Decker RH, Husain ZA: **Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database.** *J Thorac Oncol* 2015, **10**(1):148-155.
  145. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, Wilson LD, Decker RH, Yu JB: **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):2727-2734.
  146. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson K-A *et al*: **Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(20):3290-3296.
  147. Nantavithya C, Gomez DR, Wei X, Komaki R, Liao Z, Lin SH, Jeter M, Nguyen QN, Li H, Zhang X *et al*: **Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Body Proton Therapy for High-Risk, Medically Inoperable, Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018, **101**(3):558-563.
  148. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, Blumenschein GR, Heymach JV, Vaporciyan AA, Swisher SG *et al*: **Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.** *J Clin Oncol* 2018, **36**(18):1813-1822.
  149. Mesko S, Gomez D: **Proton Therapy in Non-small Cell Lung Cancer.** *Curr Treat Options Oncol* 2018, **19**(12):76.
  150. Haasbeek CJA, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ: **Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer.** *Oncologist* 2008, **13**(3):309-319.
  151. von Meyenfeldt EM, Prevoo W, Peyrot D, Lai A Fat N, Burgers SJ, Wouters MW, Klomp HM: **Local progression after radiofrequency ablation for pulmonary metastases.** *Cancer* 2011, **117**(16):3781-3787.
  152. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J,

- Group IALCTC: **Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2004, **350**(4):351-360.
153. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T: **Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis.** In.; 2004: 414-419.
  154. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incullet R, Vallieres E *et al*: **Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2005, **352**(25):2589-2597.
  155. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, Eberhardt W, Zabeck H, Kollmeier J, Serke M, Frickhofen N, Reck M, Engel-Riedel W *et al*: **Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study.** *Ann Oncol* 2013, **24**(4):986-992.
  156. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, Goto K, Daga H, Ikeda N, Sugio K *et al*: **Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.** *J Clin Oncol* 2020, **38**(19):2187-2196.
  157. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, Johnson DH, Kesler KA, Green M, Vincent M *et al*: **Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10.** *J Clin Oncol* 2010, **28**(1):29-34.
  158. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS, Kim AW, Detterbeck FC, Blasberg JD, Boffa DJ: **Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery.** *JAMA Oncol* 2017, **3**(5):610-619.
  159. Fruh M, Rolland E, Pignon J-P, Seymour L, Ding K, Tribodet H, Winton T, Le Chevalier T, Scagliotti GV, Douillard JY *et al*: **Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(21):3573-3581.
  160. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, Mackillop WJ, Shepherd FA: **Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada.** *J Clin Oncol* 2012, **30**(15):1813-1821.
  161. Genova C, Rijavec E, Grossi F: **Hematopoietic growth factors in lung cancer.** *Curr Opin Oncol* 2016, **28**(2):135-144.
  162. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, Guo JT, Liu X, Liu Y, Dai WM: **Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials.** *J Thorac Oncol* 2010, **5**(4):510-516.
  163. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, Reynolds C, Govindan R, Melnyk A, Fisher W *et al*: **Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the**

- Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008, 26(35):5755-5760.**
164. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, Lau DH, Crowley JJ, Gandara DR: **Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023.** *J Clin Oncol* 2008, 26(15):2450-2456.
  165. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R *et al*: **Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2010, 28(13):2181-2190.
  166. Bi N, Wang L: **Superiority of concomitant chemoradiation over sequential chemoradiation in inoperable, locally advanced non-small cell lung cancer: challenges in the selection of appropriate chemotherapy.** *Semin Radiat Oncol* 2015, 25(2):122-132.
  167. De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M, Pijls-Johannesma M, Wanders R, Hochstenbag M, Dingemans AM, Bootsma G, Geraedts W, Simons J *et al*: **Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study.** *Ann Oncol* 2009, 20(1):98-102.
  168. Bunn PA, Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, Livingston R, Weiss GR, Hicks WJ, Gandara DR: **Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group.** *J Clin Oncol* 1995, 13(7):1632-1641.
  169. Benna M, Guy JB, Bosacki C, Jmour O, Ben Mrad M, Ogorodniitchouk O, Soltani S, Lan M, Dagueuet E, Mery B *et al*: **Chemoradiation and granulocyte-colony or granulocyte macrophage-colony stimulating factors (G-CSF or GM-CSF): time to think out of the box?** *Br J Radiol* 2020, 93(1109):20190147.
  170. Arrieta O, Cardona AF, Lara-Mejía L, Heredia D, Barrón F, Zatarain-Barrón ZL, Lozano F, de Lima VC, Maldonado F, Corona-Cruz F *et al*: **Recommendations for detection, prioritization, and treatment of thoracic oncology patients during the COVID-19 pandemic: the THOCOoP cooperative group.** *Crit Rev Oncol Hematol* 2020, 153:103033.
  171. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M *et al*: **Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2017, 377(20):1919-1929.
  172. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M *et al*: **Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC.** *N Engl J Med* 2018, 379(24):2342-2350.
  173. Pancoast H: **Superior pulmonary sulcus tumor.** *JAMA* 1932, 99:1391-1396.
  174. Kozower BD, Larnar JM, Detterbeck FC, Jones DR: **Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013, 143(5 Suppl):e369S-e399S.
  175. Narayan S, Thomas CR, Jr.: **Multimodality therapy for Pancoast tumor.** *Nat Clin*

- Pract Oncol* 2006, **3**(9):484-491.
176. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson DH, Shulman L, Shepherd F, Deschamps C *et al*: **Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160).** *J Clin Oncol* 2007, **25**(3):313-318.
  177. Rusch VW: **Management of Pancoast tumours.** *Lancet Oncol* 2006, **7**(12):997-1005.
  178. Nezu K, Kushibe K, Tojo T, Takahama M, Kitamura S: **Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer.** *Chest* 1998, **113**(6):1511-1516.
  179. Fogh S, Yom SS: **Symptom management during the radiation oncology treatment course: a practical guide for the oncology clinician.** *Semin Oncol* 2014, **41**(6):764-775.
  180. Vogelius IR, Bentzen SM: **A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis.** *Acta Oncol* 2012, **51**(8):975-983.
  181. Cannon DM, Mehta MP, Adkison JB, Khuntia D, Traynor AM, Tomé WA, Chappell RJ, Tolakanahalli R, Mohindra P, Bentzen SM *et al*: **Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2013, **31**(34):4343-4348.
  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):5-24.
  183. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski JM, Barriger RB, Bezjak A, Videtic GM, Bradley J: **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):1092-1099.
  184. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Gagliardi G, Lax I, Wennberg B, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA *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):359-367.
  185. Simone CB: **Thoracic Radiation Normal Tissue Injury.** *Semin Radiat Oncol* 2017, **27**(4):370-377.
  186. Mao J, Kocak Z, Zhou S, Garst J, Evans ES, Zhang J, Larrier NA, Hollis DR, Folz RJ, Marks LB: **The impact of induction chemotherapy and the associated tumor response on subsequent radiation-related changes in lung function and tumor response.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **67**(5):1360-1369.
  187. Chiu CH, Chern MS, Wu MH, Hsu WH, Wu YC, Huang MH, Chang SC: **Usefulness of low-dose spiral CT of the chest in regular follow-up of postoperative non-small cell lung cancer patients: Preliminary report.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, **125**(6):1300-1305.
  188. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S: **Follow-up and**

- surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013, **143**(5 Suppl):e437S-454S.
189. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E: **What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review.** *J Thorac Oncol* 2012, **7**(5):821-824.
190. Mollberg NM, Ferguson MK: **Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach.** *Ann Thorac Surg* 2013, **95**(3):1112-1121.
191. Rubins J, Unger M, Colice GL, Physicians ACoC: **Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition).** *Chest* 2007, **132**(3 Suppl):355S-367S.
192. Sonobe M, Yamada T, Sato M, Menju T, Aoyama A, Sato T, Chen F, Omasa M, Bando T, Date H: **Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer.** *Ann Surg Oncol* 2014, **21**(8):2546-2554.
193. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB: **Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013, **145**(1):75-81; discussion 81-72.
194. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, Rocco G, Senan S, Van Schil P, Veronesi G *et al*: **2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2014, **25**(8):1462-1474.
195. Gorenberg M, Bar-Shalom R, Israel O: **Patterns of FDG uptake in post-thoracotomy surgical scars in patients with lung cancer.** *Br J Radiol* 2008, **81**(970):821-825.
196. Takenaka D, Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Onishi Y, Matsumoto K, Matsumoto S, Yoshikawa T, Sugimura K: **Integrated FDG-PET/CT vs. standard radiological examinations: comparison of capability for assessment of postoperative recurrence in non-small cell lung cancer patients.** *Eur J Radiol* 2010, **74**(3):458-464.
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):899-909.
198. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P: **The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours.** *J Thorac Oncol* 2007, **2**(8):694-705.
199. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, Kaasa S, von Plessen C, Stornes F, Tollali T *et al*: **Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced**



- non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009, **27**(19):3217-3224.**
200. Helbekkmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, Brunsvig PF, von Plessen C, Hjelde HH, Garpestad OK, Bailey A, Bremnes RM: **Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity.** *Br J Cancer* 2007, **97**(3):283-289.
  201. von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, Stephens R, Vilsvik J, Aasebo U, Sorenson S: **Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer.** *Br J Cancer* 2006, **95**(8):966-973.
  202. Janni W, Kiechle M, Sommer H, Rack B, Gauger K, Heinrigs M, Steinfeld D, Augustin D, Simon W, Harbeck N *et al.*: **Study participation improves treatment strategies and individual patient care in participating centers.** *Anticancer Res* 2006, **26**(5B):3661-3667.
  203. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, Cheung P, Chow E: **Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(24):4001-4011.
  204. Sundstrom S, Bremnes R, Aasebo U, Aamdal S, Hatlevoll R, Brunsvig P, Johannessen DC, Klepp O, Fayers PM, Kaasa S: **Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial.** *J Clin Oncol* 2004, **22**(5):801-810.
  205. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, Helbekkmo N, Fløtten O, Aasebø U: **Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group.** *Br J Cancer* 2013, **109**(6):1467-1475.
  206. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, Hopwood P, Harvey A, Qian W, Stephens RJ: **Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial.** *BMJ* 2002, **325**(7362):465-465.
  207. Sundstrom S, Bremnes R, Brunsvig P, Aasebo U, Olbjorn K, Fayers PM, Kaasa S: **Immediate or delayed radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? Data from a prospective randomised study.** *Radiother Oncol* 2005, **75**(2):141-148.
  208. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H: **Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases - authors' reply.** *Lancet Oncol* 2014, **15**(7):e248.
  209. Page S, Milner-Watts C, Perna M, Janzic U, Vidal N, Kaudeer N, Ahmed M, McDonald F, Locke I, Minchom A *et al.*: **Systemic treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer.** *Eur J Cancer* 2020, **132**:187-198.
  210. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB *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):1049-1060.
  211. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, Aslam B, Minhas

- S, Verhoeff JJC, Kleynen CE *et al*: **Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis**. *Radiat Oncol* 2017, **12**(1):106.
212. Yang SY, Kim DG, Lee SH, Chung HT, Paek SH, Hyun Kim J, Jung HW, Han DH: **Pulmonary resection in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with gamma-knife radiosurgery for synchronous brain metastases**. *Cancer* 2008, **112**(8):1780-1786.
213. Suh JH: **Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases**. *N Engl J Med* 2010, **362**(12):1119-1127.
214. Chen L, Shen C, Redmond KJ, Page BR, Kummerlowe M, Mcnutt T, Bettgowda C, Rigamonti D, Lim M, Kleinberg L: **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):939-947.
215. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, Hodge R, Kaur P, Brown AP, Ghiorghiu D *et al*: **CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3)**. *J Clin Oncol* 2018, **36**(26):2702-2709.
216. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, De Petris L, Kim DW, Chiappori A, Moro-Sibilot DL *et al*: **Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer**. *J Clin Oncol* 2016, **34**(34):4079-4085.
217. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin CC, Gadgeel SM *et al*: **Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study**. *Lancet Oncol* 2018, **19**(12):1654-1667.
218. Ando K, Akimoto K, Sato H, Manabe R, Kishino Y, Homma T, Kusumoto S, Yamaoka T, Tanaka A, Ohmori T *et al*: **Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis**. *Cancers (Basel)* 2020, **12**(4).
219. Sun L, Davis CW, Hwang WT, Jeffries S, Sulyok LF, Marmarelis ME, Singh AP, Berman AT, Feigenberg SJ, Levin W *et al*: **Outcomes in Patients With Non-small-cell Lung Cancer With Brain Metastases Treated With Pembrolizumab-based Therapy**. *Clin Lung Cancer* 2020.
220. Eguren-Santamaria I, Sanmamed MF, Goldberg SB, Kluger HM, Idoate MA, Lu BY, Corral J, Schalper KA, Herbst RS, Gil-Bazo I: **PD-1/PD-L1 Blockers in NSCLC Brain Metastases: Challenging Paradigms and Clinical Practice**. *Clin Cancer Res* 2020, **26**(16):4186-4197.
221. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, Wells W, Dawson L, Millar BA, Laperriere N: **Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience**. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007, **19**(7):532-538.
222. Patel SH, Robbins JR, Gore EM, Bradley JD, Gaspar LE, Germano I, Ghafoori P, Henderson MA, Lutz ST, McDermott MW *et al*: **ACR Appropriateness Criteria® follow-up and retreatment of brain metastases**. *Am J Clin Oncol* 2012, **35**(3):302-306.

223. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Létourneau D, Grills IS, Jawad M, Fahim DK, Shin JH *et al*: **Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis.** *Radiat Oncol* 2014, **9**:226.
224. Waldeland E, Brustugun OT, Ramberg C, Helland Å: **[Stereotactic irradiation in spinal metastases].** *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012, **132**(22):2478-2479.
225. Nguyen QN, Chun SG, Chow E, Komaki R, Liao Z, Zacharia R, Szeto BK, Welsh JW, Hahn SM, Fuller CD *et al*: **Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial.** *JAMA Oncol* 2019.
226. Gandhi L, Garassino MC: **Pembrolizumab plus Chemotherapy in Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2018, **379**(11):e18.
227. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Powell SF *et al*: **Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.** *J Clin Oncol* 2020, **38**(14):1505-1517.
228. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI *et al*: **24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer.** *J Thorac Oncol* 2019, **14**(1):124-129.
229. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S *et al*: **Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2016, **375**(19):1823-1833.
230. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I *et al*: **Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.** *Lancet* 2019, **393**(10183):1819-1830.
231. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csőszi T, Fülöp A *et al*: **Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2018, **379**(21):2040-2051.
232. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J *et al*: **A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407.** *J Thorac Oncol* 2020, **15**(10):1657-1669.
233. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG *et al*: **Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.** *N Engl J Med* 2004, **350**(21):2129-2139.
234. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y *et al*: **Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in**

- pulmonary adenocarcinoma.** *N Engl J Med* 2009, **361**(10):947-957.
235. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M *et al*: **Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.** *N Engl J Med* 2009, **361**(10):958-967.
  236. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M *et al*: **Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.** *J Clin Oncol* 2013, **31**(27):3327-3334.
  237. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY *et al*: **Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.** *Lancet Oncol* 2014, **15**(2):213-222.
  238. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima 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):121-128.
  239. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I *et al*: **Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR.** *N Engl J Med* 2010, **362**(25):2380-2388.
  240. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma 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):1394-1400.
  241. Brustugun OT, Helland Å, Fjellbirkeland L, Kleinberg L, Ariansen S, Jebsen P, Scott H, Dønne T, Bremnes R, Berg T *et al*: **Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft.** *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012, **132**(8):952-955.
  242. Helland Å, Skaug HM, Kleinberg L, Iversen ML, Rud AK, Fleischer T, Sagerup C, Solberg S, Jørgensen L, Ariansen S *et al*: **EGFR gene alterations in a Norwegian cohort of lung cancer patients selected for surgery.** *J Thorac Oncol* 2011, **6**(5):947-950.
  243. Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowlati A, Seigel L, Albert D, Witt K, Botkin D: **Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(6):863-869.
  244. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, Milanowski J, Karnicka-Mlodkowski H, Pesek M, Serwatowski P *et al*: **Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(12):1545-1552.
  245. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA *et al*: **Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT**

2. *J Clin Oncol* 2004, **22**(5):785-794.

246. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S *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.
247. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J *et al*: **Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial.** *Lancet Oncol* 2017, **18**(11):1454-1466.
248. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J *et al*: **Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations.** *J Clin Oncol* 2018, **36**(22):2244-2250.
249. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T *et al*: **Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2018, **378**:113-125.
250. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B *et al*: **Overall Survival with Osimertinib in Untreated.** *N Engl J Med* 2019.
251. Thatcher N, Nicolson M, Groves RW, Steele J, Eaby B, Dunlop J, McPhelim J, Nijjar R, Ukachukwu I: **Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the u.k.** *Oncologist* 2009, **14**(8):840-847.
252. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, Wang J, Yang JC, Lu Y, Atagi S *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):990-998.
253. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS *et al*: **Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2017, **376**(7):629-640.
254. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F *et al*: **Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC.** *N Engl J Med* 2018, **378**(24):2288-2301.
255. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D *et al*: **Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial.** *Lancet Respir Med* 2019, **7**(5):387-401.
256. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC *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):255-265.
257. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ *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):1540-1550.
  258. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E *et al*: **Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2015, **373**(17):1627-1639.
  259. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F: **ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC.** *Cancer Treat Rev* 2014, **40**(2):300-306.
  260. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T *et al*: **First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.** *N Engl J Med* 2014, **371**(23):2167-2177.
  261. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F *et al*: **Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.** *N Engl J Med* 2013, **368**(25):2385-2394.
  262. Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ *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):917-929.
  263. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T *et al*: **Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2014, **370**(13):1189-1197.
  264. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail 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):234-242.
  265. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, Lena H, Moro-Sibilot D, Bearz A, Ramirez SV *et al*: **Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study.** *J Clin Oncol* 2016, **34**(7):661-668.
  266. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R *et al*: **Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2017.
  267. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH *et al*: **Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2018, **379**(21):2027-2039.
  268. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, García Campelo MR, Kim DW *et al*: **Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial.** *J Clin Oncol* 2020, **38**(31):3592-3603.

269. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, West HL, Reckamp KL, Leigh NB, Tiseo M, Smit EF, Kim DW, Gettinger SN *et al*: **Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial.** *J Thorac Oncol* 2020, **15**(3):404-415.
270. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, Huber RM, West HL, Groen HJM, Hochmair MJ *et al*: **Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial.** *J Clin Oncol* 2017, **35**(22):2490-2498.
271. Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ *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.
272. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, Park K, Kim SW, Ghosn M, Ardizzoni A *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):1357-1367.
273. Camidge DR, Pabani A, Miller RM, Rizvi NA, Bazhenova L: **Management Strategies for Early-Onset Pulmonary Events Associated with Brigatinib.** *J Thorac Oncol* 2019, **14**(9):1547-1555.
274. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, Riely GJ, Ou SI, Clancy JS, Li S *et al*: **Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.** *J Clin Oncol* 2019, **37**(16):1370-1379.
275. Hochmair M, Weinlinger C, Schwab S, Naber J, Setinek U, Krenbek D, Urban MH, Fabikan H, Watzka S, Koger R *et al*: **Treatment of ALK-rearranged non-small-cell lung cancer with brigatinib as second or later lines: real-world observations from a single institution.** *Anticancer Drugs* 2019, **30**(7):e0787.
276. Planchard D, Besse B, Groen HJ, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, Kim TM, Mazieres J, Novello S *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):984-993.
277. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone V, D'Amelio AM, Zhang P, Mookerjee B *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):1307-1316.
278. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB *et al*: **Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2014, **371**(21):1963-1971.
279. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, Kao S, Lin CC, Bauer TM, Clancy JS *et al*: **Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial.** *Lancet Oncol* 2019.

280. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, Cho EK, Lee SS, Kim BS, Choi MY *et al*: **Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement**. *J Clin Oncol* 2017, **35**(23):2613-2618.
281. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicen S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, Johansdottir HK, Klughammer B, Gonzalez EE: **Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study**. *Lancet Oncol* 2012, **13**(3):300-308.
282. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach JV, Perrone F, Rosell R, Shepherd FA, Thatcher N, Vansteenkiste J *et al*: **Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer**. *J Thorac Oncol* 2008, **3**(4):430-440.
283. Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, Lazzari-Agli L: **Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials**. *Chest* 2009, **135**(6):1596-1609.
284. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R *et al*: **Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy**. *J Clin Oncol* 2000, **18**(10):2095-2103.
285. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D *et al*: **American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(36):6251-6266.
286. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C *et al*: **Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(11):1836-1843.
287. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH: **Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer**. *N Engl J Med* 2002, **346**(2):92-98.
288. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK, Care LCDSGoCCOsPiE-B: **First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review**. *J Thorac Oncol* 2010, **5**(2):260-274.
289. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M: **Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer**. *In.*; 2004: 3852-3859.
290. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Zatloukal P, Mazzanti P *et al*: **Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis**. *J Natl Cancer Inst* 2007, **99**(11):847-857.
291. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, Thomas P, Rudd RM, Vansteenkiste J, Thatcher N *et al*: **Efficacy of gemcitabine plus**



- platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes.** *Lung Cancer* 2005, **47**(1):69-80.
292. Barlesi F, Pujol J-L: **Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials.** *Lung Cancer* 2005, **49**(3):289-298.
293. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M: **Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials.** *Lung Cancer* 2008, **59**(1):1-11.
294. Jensen LH, Osterlind K, Rytter C: **Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC.** *Lung Cancer* 2008, **62**(1):85-91.
295. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E *et al*: **Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.** *N Engl J Med* 2015, **373**(2):123-135.
296. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA: **Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018.** *JAMA* 2018, **320**(16):1702-1703.
297. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L *et al*: **Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2015, **372**(21):2018-2028.
298. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, Powderly J, Heist R, Sequist LV, Smith DC *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):1675-1684.
299. Spigel D, McLeod M, Hussein M, Waterhouse D, Einhorn L, Horn L, Creelan B, Babu S, Leighl N, Couture F *et al*: **Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).** *Ann Oncol* 2017, **28**:v460-v496.
300. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C *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):1837-1846.
301. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, Garassino M, de Marinis F, Özgüroğlu M, Szczesna A, Polychronis A, Uslu R *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.
302. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, Nagata K, Nakagawa A, Otsuka K, Uehara K *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):1798-1805.
303. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, Hwu WJ, Weber

- JS, Gangadhar TC, Joseph RW *et al*: **Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma.** *J Clin Oncol* 2018, **36**(17):1668-1674.
304. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Lai WV, Hendriks LEL *et al*: **Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer.** *J Clin Oncol* 2018, **36**(28):2872-2878.
305. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM: **Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications.** *J Clin Oncol* 2019:JCO1900189.
306. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, Azimi R, Rizvi H, Riess JW, Hellmann MD *et al*: **Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders.** *J Clin Oncol* 2018, **36**(19):1905-1912.
307. Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, Grivas P: **Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors.** *J Natl Compr Canc Netw* 2019, **17**(6):750-757.
308. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH: **Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2006, **355**(24):2542-2550.
309. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N *et al*: **Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL).** *Ann Oncol* 2010, **21**(9):1804-1809.
310. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao 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):143-155.
311. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbounova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J *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):665-673.
312. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M: **Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study.** *Lung Cancer* 2007, **57**(2):229-232.
313. Hendriks LE, Hermans BC, van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbag MM, Dingemans AM: **Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review.** *J Thorac Oncol* 2016, **11**(2):155-173.
314. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L: **Therapeutic bronchoscopy with**

- immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents.** *Eur Respir J* 2006, **27**(6):1258-1271.
315. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, Physicians ACoC: **Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest* 2007, **132**(3 Suppl):94S-107S.
316. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K: **Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers.** *Eur Respir J* 2006, **28**(1):200-218.
317. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC: **Central airway obstruction.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **169**(12):1278-1297.
318. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B: **Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients.** *Chest* 1996, **110**(6):1536-1542.
319. Brox HAP, Risse EK, Paul MA, Grunberg K, Golding RP, Kunst PWA, Eerenberg J-P, van Mourik JC, Postmus PE, Mooi WJ *et al*: **Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, **133**(4):973-978.
320. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, Group EGW: **Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2014, **25** Suppl 3:iii27-39.
321. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P: **The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer.** *J Thorac Oncol* 2009, **4**(9):1049-1059.
322. Simon GR, Turrisi A, Physicians ACoC: **Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest* 2007, **132**(3 Suppl):324S-339S.
323. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, Han P, Choi K, Rotman M: **Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated?** *Cancer* 2010, **116**(5):1350-1357.
324. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G: **A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy.** *Chest* 1994, **106**(6 Suppl):320S-323S.
325. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, Group EGW: **Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2013, **24** Suppl 6:vi99-105.
326. Sørensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E, Group EGW: **Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2010, **21** Suppl 5:v120-125.
327. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ: **Surgery for early-stage small cell lung cancer.** *J Natl Compr Canc Netw* 2011, **9**(10):1132-1139.

328. Ignatius Ou SH, Zell JA: **The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM Edition.** *J Thorac Oncol* 2009, **4**(3):300-310.
329. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD: **Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer.** *J Thorac Oncol* 2010, **5**(2):215-219.
330. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Scott H, Heyerdahl Strøm E, Norstein J: **Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy?** *Eur J Cardiothorac Surg* 2004, **26**(4):782-786.
331. Bischof M, Debus J, Herfarth K, Muley T, Kappes J, Storz K, Hoffmann H: **Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-II with or without radiotherapy.** *Strahlenther Onkol* 2007, **183**(12):679-684.
332. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, Westra W, Xu L, Alberg AJ, Mason D, Baylin SB, Herman JG, Yung RC *et al*: **Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005, **129**(1):64-72.
333. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, Luce S, Sotiriou C, Vermylen P, Paesmans M: **Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature.** *Lung Cancer* 1998, **19**(2):141-151.
334. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, Boye N, Wang M, Vigander T, Vilsvik J *et al*: **Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up.** *J Clin Oncol* 2002, **20**(24):4665-4672.
335. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B: **A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 1992, **327**(23):1618-1624.
336. Pijls-Johannesma MCG, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF: **Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer.** *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1).
337. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH: **Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide.** *N Engl J Med* 1999, **340**(4):265-271.
338. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM, Hillman SL, Farr GH, Tazelaar HD, Krook JE *et al*: **Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **59**(4):943-951.
339. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, Brustugun OT, Brunsvig PF, Aasebø U, Bremnes RM, Tollåli T, Hornslien K, Aksnessæther BY *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):591-597.
340. Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, Brustugun OT, Hornslien K, Madebo T, Langer SW, Schytte T, Nyman J, Risum S *et al*: **High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell**

- lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial.** *Lancet Oncol* 2021, **22**(3):321-331.
341. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H *et al*: **Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group.** *N Engl J Med* 1999, **341**(7):476-484.
342. Zhu H, Guo H, Shi F, Zhu K, Luo J, Liu X, Kong L, Yu J: **Prophylactic cranial irradiation improved the overall survival of patients with surgically resected small cell lung cancer, but not for stage I disease.** *Lung Cancer* 2014, **86**(3):334-338.
343. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Arriagada R, Jones R, Wanders R *et al*: **Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial.** *Lancet Oncol* 2009, **10**(5):467-474.
344. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, Werner-Wasik M, Videtic GM, Garces YI, Choy H: **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):77-84.
345. Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Wanders R, Lerouge D, Keus R, Hatton M, Videtic GM, Senan S *et al*: **Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01).** *Ann Oncol* 2011, **22**(5):1154-1163.
346. Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, Sause W, Komaki R, Wagner H, Aisner SC, Livingston RB, Blum R, Johnson DH: **Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma.** *Cancer* 2000, **89**(9):1953-1960.
347. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, Pietanza MC, Ramalingam SS, Turrisi AT, Giaccone G: **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):4106-4111.
348. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA: **Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline.** *J Thorac Oncol* 2007, **2**(4):348-354.
349. Chen G, Huynh M, Fehrenbacher L, West H, Lara PN, Yavorkovsky LL, Russin M, Goldstein D, Gandara D, Lau D: **Phase II trial of irinotecan and carboplatin for extensive or relapsed small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(9):1401-1404.
350. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G, Thatcher N, Ross GA, Dane GC, Crofts T: **Phase III trial comparing supportive care alone**

- with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(34):5441-5447.
351. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, Stewart DJ, Clark PI, Palmer MC, Depierre A *et al*: **Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 1999, **17**(2):658-667.
  352. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, Moreau L, Bildat S, Ranson M, Richardson G, Steppert C, Riviere A, Camlett I *et al*: **Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2001, **19**(6):1743-1749.
  353. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, Yomo S, Aiyama H, Higuchi Y, Shuto T *et al*: **Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study.** *JAMA Oncol* 2020, **6**(7):1028-1037.
  354. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R, Fong K: **Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer.** *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4).
  355. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N: **Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702.** *Br J Cancer* 2007, **97**(2):162-169.
  356. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, Sundstrom S, Thaning L, Vilsvik J, Aasebo U *et al*: **Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(26):4261-4267.
  357. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T *et al*: **Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2002, **346**(2):85-91.
  358. Hanna N, Bunn PA, Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M *et al*: **Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(13):2038-2043.
  359. Lara PN, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, Jett J, Langer CJ, Kuebler JP, Dakhil SR *et al*: **Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(15):2530-2535.
  360. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH *et al*: **Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.** *Lancet* 2019, **394**(10212):1929-1939.
  361. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer

- F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M *et al*: **First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer**. *N Engl J Med* 2018, **379**(23):2220-2229.
362. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csósz T, Cheema PK, Rodriguez-Abreu D, Wollner M, Yang JC *et al*: **Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study**. *J Clin Oncol* 2020, **38**(21):2369-2379.
363. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijser A, Faivre-Finn C, Senan S: **Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial**. *Lancet* 2015, **385**(9962):36-42.
364. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S: **Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer**. *N Engl J Med* 2007, **357**(7):664-672.
365. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, Nishio M, Kaneda H, Takayama K, Ishimoto O *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):663-671.
366. Schild SE, Sio TT, Daniels TB, Chun SG, Rades D: **Prophylactic Cranial Irradiation in the Modern Era of Active Surveillance in Small Cell Lung Cancer**. *J Oncol Pract* 2017, **13**(11):732-738.
367. Eze C, Käsmann L, Manapov F: **Redefining the Role of Prophylactic Cranial Irradiation in the Modern Era of Active Surveillance in Small Cell Lung Cancer**. *JAMA Oncol* 2019, **5**(1):11-12.
368. Chen G, Huynh M, Chen A, Fehrenbacher L, Gandara D, Lau D: **Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer**. *Clin Lung Cancer* 2008, **9**(1):35-38.
369. Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio O, Bonfill Cosp X, Agra Varela Y: **Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer**. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD001990.
370. Thatcher N, Faivre-Finn C, Lorigan P: **Management of small-cell lung cancer**. *Ann Oncol* 2005, **16 Suppl 2**:ii235-239.
371. Walji N, Chan AK, Peake DR: **Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management**. *Postgrad Med J* 2008, **84**(994):418-427.
372. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J: **Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes**. *N Engl J Med* 2007, **356**(18):1862-1869.
373. Rowell NP, Gleeson FV: **Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus**. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD001316.
374. Reveiz L, Rueda JR, Cardona AF: **Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer**. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **12**:CD004284.
375. Ropper AE, Ropper AH: **Acute Spinal Cord Compression**. *N Engl J Med* 2017,

- 376(14):1358-1369.
376. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Tharyan P: **Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults.** *Cochrane Database Syst Rev* 2015(9):CD006716.
  377. Kumar A, Weber MH, Gokaslan Z, Wolinsky JP, Schmidt M, Rhines L, Fehlings MG, Laufer I, Sciubba DM, Clarke MJ *et al*: **Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment: A Systematic Review.** *Clin Spine Surg* 2017, **30**(4):156-163.
  378. Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH: **Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial.** *Eur J Cancer* 1994, **30A**(1):22-27.
  379. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B: **Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial.** *Lancet* 2005, **366**(9486):643-648.
  380. Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, Edmonds PM, Patel S: **Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy.** In.; 2004: 418-431.
  381. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M: **Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis.** *Thromb Res* 2019, **173**:158-163.
  382. Desai R, Koipallil GK, Thomas N, Mhaskar R, Visweshwar N, Laber D, Patel A, Jaglal M: **Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for secondary prevention of cancer associated thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Sci Rep* 2020, **10**(1):18945.
  383. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A *et al*: **Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer.** *N Engl J Med* 2020, **382**(17):1599-1607.
  384. Schindewolf M, Weitz JI: **Broadening the Categories of Patients Eligible for Extended Venous Thromboembolism Treatment.** *Thromb Haemost* 2020, **120**(1):14-26.
  385. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H *et al*: **2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host.** *Clin Infect Dis* 2014, **58**(3):e44-100.
  386. Cherny NI, Catane R, Kosmidis P, Care EToSaP: **ESMO takes a stand on supportive and palliative care.** *Ann Oncol* 2003, **14**(9):1335-1337.
  387. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D, Janjan N, Strasser F, von Gunten CF, Von Roenn JH: **Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(18):3052-3058.
  388. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A: **Quality of life of patients with lung cancer.** *Onco Targets Ther* 2016, **9**:1023-1028.



389. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF *et al*: **Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2010, **363**(8):733-742.
390. Hui D, Bruera E: **Integrating palliative care into the trajectory of cancer care.** *Nat Rev Clin Oncol* 2016, **13**(3):159-171.
391. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, Brunelli C, Caraceni A, Cervantes A, Currow DC *et al*: **Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission.** *Lancet Oncol* 2018, **19**(11):e588-e653.
392. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD, Group CP: **Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension.** *JAMA* 2013, **309**(8):814-822.
393. Watanabe SM, Nekolaichuk CL, Beaumont C: **The Edmonton Symptom Assessment System, a proposed tool for distress screening in cancer patients: development and refinement.** *Psychooncology* 2012, **21**(9):977-985.
394. Payne C, Larkin PJ, McIlfratrick S, Dunwoody L, Gracey JH: **Exercise and nutrition interventions in advanced lung cancer: a systematic review.** *Curr Oncol* 2013, **20**(4):e321-337.
395. Chandrasekar D, Tribett E, Ramchandran K: **Integrated Palliative Care and Oncologic Care in Non-Small-Cell Lung Cancer.** *Curr Treat Options Oncol* 2016, **17**(5):23.
396. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S *et al*: **ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.** *Clin Nutr* 2017, **36**(1):11-48.
397. Edvardsen E, Skjønsberg OH, Holme I, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen SA: **High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial.** *Thorax* 2015, **70**(3):244-250.
398. Brown DJ: **Palliation of breathlessness.** *Clin Med (Lond)* 2006, **6**(2):133-136.
399. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE: **A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea.** *Thorax* 2002, **57**(11):939-944.
400. Grassi L, Nanni MG, Rodin G, Li M, Caruso R: **The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists.** *Ann Oncol* 2018, **29**(1):101-111.
401. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, Sun R, Ozretić L, Seidel D, Zander T, Leenders F, George J, Müller C *et al*: **Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids.** *Nat Commun* 2014, **5**:3518.
402. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE *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.
403. Wolin EM: **Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated and Intermediate-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung.** *Chest* 2017, **151**(5):1141-1146.

404. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S: **The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems.** *Pancreas* 2010, **39**(6):707-712.
405. Oberg K, Castellano D: **Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors.** *Cancer Metastasis Rev* 2011, **30** Suppl 1:3-7.
406. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Thiis-Evensen E, Tretli S, Bergestuen DS, Hansen S: **Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010.** *Neuroendocrinology* 2017, **104**(1):1-10.
407. Detterbeck FC: **Management of carcinoid tumors.** *Ann Thorac Surg* 2010, **89**(3):998-1005.
408. Harpole DH, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG: **Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients.** *Ann Thorac Surg* 1992, **54**(1):50-54; discussion 54-55.
409. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer MR: **Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature.** *Chest* 2001, **119**(6):1647-1651.
410. Moore W, Freiberg E, Bishawi M, Halbreiner MS, Matthews R, Baram D, Bilfinger TV: **FDG-PET imaging in patients with pulmonary carcinoid tumor.** *Clin Nucl Med* 2013, **38**(7):501-505.
411. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P, Buning-Kager JC, Linders TC, Bonfrer JM: **Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments.** *Eur J Cancer* 2012, **48**(5):662-671.
412. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli S, Delsedime L, Sandri A, Guerrera F: **Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience.** *J Thorac Oncol* 2013, **8**(10):1282-1288.
413. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F, Martelli M: **Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection.** *Ann Thorac Surg* 2004, **77**(5):1781-1785.
414. Wirth LJ, Carter MR, Jänne PA, Johnson BE: **Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy.** *Lung Cancer* 2004, **44**(2):213-220.
415. Cañizares MA, Matilla JM, Cueto A, Algar J, Muguruza I, Moreno-Mata N, Moreno-Balsalobre R, Guijarro R, Arrabal R, Garcia-Fontan E *et al.*: **Atypical carcinoid tumours of the lung: prognostic factors and patterns of recurrence.** *Thorax* 2014, **69**(7):648-653.
416. Anderson KL, Mulvihill MS, Speicher PJ, Yerokun BA, Gulack BC, Nussbaum DP, Harpole DH, D'Amico TA, Berry MF, Hartwig MG: **Adjuvant Chemotherapy Does Not Confer Superior Survival in Patients With Atypical Carcinoid Tumors.** *Ann Thorac Surg* 2017, **104**(4):1221-1230.
417. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, Onaitis MW, D'Amico TA, Berry MF: **Defining the role of adjuvant chemotherapy after lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors.** *Ann Thorac Surg* 2015, **99**(2):428-

- 434.
418. Neyman K, Sundset A, Naalsund A, Espinoza A, Solberg S, Kongerud J, Fosse E: **Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study.** *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012, **19**(1):29-34.
419. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H *et al*: **Phase 3 Trial of.** *N Engl J Med* 2017, **376**(2):125-135.
420. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjård P, Fjällskog ML, Öberg K, Skogseid B: **Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors.** *Ann Oncol* 2001, **12**(10):1383-1391.
421. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M *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):968-977.
422. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Öberg K, Eriksson B, Granberg D: **Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids.** *Neuroendocrinology* 2013, **98**(2):151-155.
423. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X *et al*: **Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(20):3403-3410.
424. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J: **Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms.** *Cancer* 1991, **68**(2):227-232.
425. Moertel CG, Hanley JA: **Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome.** *Cancer Clin Trials* 1979, **2**(4):327-334.
426. Mackley HB, Videtic GM: **Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy.** *Oncology (Williston Park)* 2006, **20**(12):1537-1543; discussion 1544-1535, 1549.
427. Travis WD: **Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine.** *Thorac Surg Clin* 2014, **24**(3):257-266.
428. Gollard R, Jhatakia S, Elliott M, Kosty M: **Large cell/neuroendocrine carcinoma.** *Lung Cancer* 2010, **69**(1):13-18.
429. Raman V, Jawitz OK, Yang CJ, Voigt SL, Tong BC, D'Amico TA, Harpole DH: **Outcomes for Surgery in Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer.** *J Thorac Oncol* 2019, **14**(12):2143-2151.
430. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, Bigiani N, Schirosi L, Casali C, Morandi U *et al*: **Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(34):8774-8785.
431. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Iwadate Y, Takiguchi Y, Uno T, Nakatani Y, Yoshino I: **Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in**

- patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009, **138**(2):446-453.
432. Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Caer H, Berard H, Boffa S, Monnet I, Damotte D *et al*: **Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study.** *Ann Oncol* 2013, **24**(6):1548-1552.
433. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, Rea F, Facciolo F, Pelosi G, Gandini S *et al*: **Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases.** *Lung Cancer* 2006, **53**(1):111-115.
434. Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, Miyajima K, Shimada Y, Imai K, Kato Y, Usuda J, Kajiwara N, Uchida O *et al*: **Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy.** *Anticancer Drugs* 2010, **21**(1):89-93.
435. Raman V, Jawitz OK, Yang CJ, Tong BC, D'Amico TA, Berry MF, Harpole DH: **Adjuvant Therapy for Patients With Early Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer: A National Analysis.** *Ann Thorac Surg* 2019, **108**(2):377-383.
436. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, Takei H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Asamura H *et al*: **Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy.** *Lung Cancer* 2005, **49**(2):217-223.
437. Igawa S, Watanabe R, Ito I, Murakami H, Takahashi T, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Naito T, Endo M *et al*: **Comparison of chemotherapy for unresectable pulmonary high-grade non-small cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung cancer.** *Lung Cancer* 2010, **68**(3):438-445.
438. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim HK, Choi YS, Han J, Kim J, Kwon OJ *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):365-370.
439. Kozuki T, Fujimoto N, Ueoka H, Kiura K, Fujiwara K, Shiomi K, Mizobuchi K, Tabata M, Hamazaki S, Tanimoto M: **Complexity in the treatment of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2005, **131**(3):147-151.
440. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S, Group EGW: **Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2010, **21 Suppl 5**:v220-222.
441. Rieber J, Schmitt J, Warth A, Muley T, Kappes J, Eichhorn F, Hoffmann H, Heussel CP, Welzel T, Debus J *et al*: **Outcome and prognostic factors of multimodal therapy for pulmonary large-cell neuroendocrine carcinomas.** *Eur J Med Res* 2015, **20**:64.
442. Robinson BW, Lake RA: **Advances in malignant mesothelioma.** *N Engl J Med* 2005, **353**(15):1591-1603.
443. Ulvestad B, Kjaerheim K, Moller B, Andersen A: **Incidence trends of mesothelioma in Norway, 1965-1999.** *Int J Cancer* 2003, **107**(1):94-98.
444. Helland Å, Solberg S, Brustugun OT: **Incidence and survival of malignant pleural mesothelioma in norway: a population-based study of 1686 cases.** *J Thorac Oncol* 2012, **7**(12):1858-1861.

445. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL: **Malignant pleural mesothelioma**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(12):2081-2090.
446. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K: **Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases**. *Thorax* 1997, **52**(6):507-512.
447. Ray M, Kindler HL: **Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment**. *Chest* 2009, **136**(3):888-896.
448. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G *et al*: **Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma**. *Eur Respir J* 2010, **35**(3):479-495.
449. Kao SC, Yan TD, Lee K, Burn J, Henderson DW, Klebe S, Kennedy C, Vardy J, Clarke S, van Zandwijk N *et al*: **Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma**. *J Thorac Oncol* 2011, **6**(3):602-605.
450. Truong MT, Viswanathan C, Godoy MB, Carter BW, Marom EM: **Malignant pleural mesothelioma: role of CT, MRI, and PET/CT in staging evaluation and treatment considerations**. *Semin Roentgenol* 2013, **48**(4):323-334.
451. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, Cristaudo A, Pass HI, Nackaerts K, Rodríguez Portal JA *et al*: **Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis**. *J Clin Oncol* 2012, **30**(13):1541-1549.
452. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR *et al*: **Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group**. *Arch Pathol Lab Med* 2013, **137**(5):647-667.
453. Chirieac LR, Pinkus GS, Pinkus JL, Godleski J, Sugarbaker DJ, Corson JM: **The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura**. *Am J Cancer Res* 2011, **1**(1):14-24.
454. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, Shemanski L, Galateau-Sallé F, McCaughan BC, Nakano T *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):2112-2119.
455. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E, Group EGW: **Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. *Ann Oncol* 2010, **21 Suppl 5**:v126-128.
456. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM *et al*: **Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients**. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999, **117**(1):54-63.
457. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, Snee M, O'Brien M, Thomas G, Senan S *et al*: **Extra-pleural pneumonectomy versus no**

- extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study.** *Lancet Oncol* 2011, **12**(8):763-772.
458. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezzak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leigh N, Keshavjee S *et al*: **Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(9):1413-1418.
459. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Flores R, Friedberg JS, Pisters K, Monberg 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):3007-3013.
460. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, Lardinois D, Betticher D, Schmid R, Stupp R *et al*: **Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma.** *Ann Oncol* 2007, **18**(7):1196-1202.
461. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC: **A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma.** *J Thorac Oncol* 2010, **5**(10):1692-1703.
462. Bissett D, Macbeth FR, Cram I: **The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma.** *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991, **3**(6):315-317.
463. Holsti LR, Pyyhonen S, Kajanti M, Mantyla M, Mattson K, Maasilta P, Kivisaari L: **Altered fractionation of hemithorax irradiation for pleural mesothelioma and failure patterns after treatment.** *Acta Oncol* 1997, **36**(4):397-405.
464. De Ruyscher D, Slotman B: **Treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey.** *Radiotherapy and Oncology* 2003, **68**(3):299-302.
465. van Thiel ER, Surmont VF, van Meerbeeck JP: **Malignant pleural mesothelioma: when is radiation therapy indicated?** *Expert Rev Anticancer Ther* 2011, **11**(4):551-560.
466. Waite K, Gilligan D: **The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma.** *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007, **19**(3):182-187.
467. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, Musk AW: **A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma.** *Br J Cancer* 2004, **91**(1):9-10.
468. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J: **A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma.** *Radiother Oncol* 2007, **84**(1):18-22.
469. Kelly RJ, Sharon E, Hassan R: **Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma.** *Lung Cancer* 2011, **73**(3):256-263.
470. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS, Care LCDSGoCCOsPiE-b: **The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline.** *J Thorac Oncol* 2006, **1**(6):591-601.

471. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C *et al*: **Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma.** *J Clin Oncol* 2003, **21**(14):2636-2644.
472. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone G: **Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(28):6881-6889.
473. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, Eberhardt W, Paz-Ares L, Sundstrom S, Liu Y *et al*: **Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program.** *J Thorac Oncol* 2008, **3**(7):756-763.
474. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley C, Norton A, Ashley S, Rowell N, Sayer R: **A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial.** *Ann Oncol* 2006, **17**(2):270-275.
475. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Molinier O, Corre R, Monnet I, Gounant V *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):1405-1414.
476. Hillerdal G, Sorensen JB, Sundstrom S, Riska H, Vikstrom A, Hjerpe A: **Treatment of malignant pleural mesothelioma with carboplatin, liposomized doxorubicin, and gemcitabine: a phase II study.** *J Thorac Oncol* 2008, **3**(11):1325-1331.
477. Gray SG, Mutti L: **Immunotherapy for mesothelioma: a critical review of current clinical trials and future perspectives.** *Transl Lung Cancer Res* 2020, **9**(Suppl 1):S100-S119.
478. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S *et al*: **First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.** *Lancet* 2021, **397**(10272):375-386.
479. Shaw P, Agarwal R: **Pleurodesis for malignant pleural effusions.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1).
480. Anderson G, Takahama Y: **Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection.** *Trends Immunol* 2012, **33**(6):256-263.
481. Kelly RJ: **Thymoma versus thymic carcinoma: differences in biology impacting treatment.** *J Natl Compr Canc Netw* 2013, **11**(5):577-583.
482. Masaoka A: **Staging system of thymoma.** *J Thorac Oncol* 2010, **5**(10 Suppl 4):S304-312.
483. Romi F: **Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment.** *Autoimmune Dis* 2011, **2011**:474512.
484. Dettnerbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C: **The Masaoka-**

- Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms.** *J Thorac Oncol* 2011, **6**(7 Suppl 3):S1710-1716.
485. Ruffini E, Van Raemdonck D, Detterbeck F, Rocco G, Thomas P, Venuta F, Group ESoTSTQW: **Management of thymic tumors: a survey of current practice among members of the European Society of Thoracic Surgeons.** *J Thorac Oncol* 2011, **6**(3):614-623.
486. Marom EM: **Advances in thymoma imaging.** *J Thorac Imaging* 2013, **28**(2):69-80; quiz 81-63.
487. Ackman JB, Wu CC: **MRI of the thymus.** *AJR Am J Roentgenol* 2011, **197**(1):W15-20.
488. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE: **Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients.** *J Neurol* 2000, **247**(5):369-375.
489. Fujii Y: **Published guidelines for management of thymoma.** *Thorac Surg Clin* 2011, **21**(1):125-129, viii.
490. Marchevsky A, Marx A, Ströbel P, Suster S, Venuta F, Marino M, Yousem S, Zakowski M: **Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses.** *J Thorac Oncol* 2011, **6**(7 Suppl 3):S1724-1729.
491. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, Wick M: **Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy.** *J Thorac Oncol* 2011, **6**(7 Suppl 3):S1730-1738.
492. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, Masaoka A: **The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients.** *Cancer* 2002, **94**(3):624-632.
493. Carter BW, Benveniste MF, Madan R, Godoy MC, Groot PM, Truong MT, Rosado-de-Christenson ML, Marom EM: **IASLC/ITMIG Staging System and Lymph Node Map for Thymic Epithelial Neoplasms.** *Radiographics* 2017, **37**(3):758-776.
494. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, Yu E, Smith CA, McNair S, Ung YC *et al*: **The management of thymoma: a systematic review and practice guideline.** *J Thorac Oncol* 2009, **4**(7):911-919.
495. Komaki R, Gomez DR: **Radiotherapy for Thymic Carcinoma: Adjuvant, Inductive, and Definitive.** *Front Oncol* 2014, **3**:330.
496. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, Brunelli A, Guerrero F, Keshavjee S, Altorki N *et al*: **Thymic Carcinoma: A Cohort Study of Patients from the European Society of Thoracic Surgeons Database.** *J Thorac Oncol* 2014, **9**:541-548.
497. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ: **Standard outcome measures for thymic malignancies.** *J Thorac Oncol* 2011, **6**(7 Suppl 3):S1691-1697.
498. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, Choi N, Fidias P, Liu G, Marx A, Wright C, Mock S, Rutledge JR *et al*: **Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014, **147**(1):36-44, 46.e31.
499. Hamaji M, Kojima F, Omasa M, Sozu T, Sato T, Chen F, Sonobe M, Date H: **A**



- meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2015, **47**(4):602-607.
500. Wei ML, Kang D, Gu L, Qiu M, Zhengyin L, Mu Y: **Chemotherapy for thymic carcinoma and advanced thymoma in adults.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013, **8**:CD008588.
501. Cho J, Kim HS, Ku BM, Choi YL, Cristescu R, Han J, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K *et al*: **Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial.** *J Clin Oncol* 2018:JCO2017773184.
502. Jakopovic M, Bitar L, Seiwert F, Marusic A, Krpina K, Samarzija M: **Immunotherapy for thymoma.** *J Thorac Dis* 2020, **12**(12):7635-7641.
503. Zhao C, Rajan A: **Immune checkpoint inhibitors for treatment of thymic epithelial tumors: how to maximize benefit and optimize risk?** *Mediastinum* 2019, **3**.
504. Berardi R, De Lisa M, Pagliaretta S, Onofri A, Morgese F, Savini A, Ballatore Z, Caramanti M, Santoni M, Mazzanti P *et al*: **Thymic neoplasms: An update on the use of chemotherapy and new targeted therapies. A literature review.** *Cancer Treat Rev* 2014, **40**(4):495-506.
505. Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS, Trial ECOGPI: **Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial.** *J Clin Oncol* 2004, **22**(2):293-299.
506. Rajan A, Carter CA, Berman A, Cao L, Kelly RJ, Thomas A, Khozin S, Chavez AL, Bergagnini I, Scepura B *et al*: **Cixutumumab for patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumours: a multicentre, open-label, phase 2 trial.** *Lancet Oncol* 2014, **15**(2):191-200.
507. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D *et al*: **The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.** *J Thorac Oncol* 2015, **10**(12):1675-1684.
508. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK *et al*: **Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery.** *Circulation* 1999, **100**(10):1043-1049.
509. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS: **Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.** *Chest* 2005, **128**(4):2490-2496.

# 18 Vedlegg

## 18.1 Stadium og TNM-system, lungekreft

### 18.1.1 TNM klassifisering, UICC 8. utgave

T – Primary Tumour	
<b>Tx</b>	Primary tumour cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumour
<b>T1</b>	Tumour 3 cm or less in greatest diameter surrounded by lung or visceral pleura, without evidence of main bronchus
<b>T1a(mi)</b>	Minimally invasive adenocarcinoma
<b>T1a</b>	Tumour 1 cm or less in greatest diameter
<b>T1b</b>	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm
<b>T1c</b>	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm
<b>T2</b>	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
<b>T2a</b>	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm
<b>T2b</b>	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm
<b>T3</b>	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
<b>T4</b>	Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

*International Association for the Study of Lung Cancer, 2015*

Figur 28 Lungekreft T-inndeling, TNM 8

### 18.1.2 Stadielinndeling, UICC 8. utgave

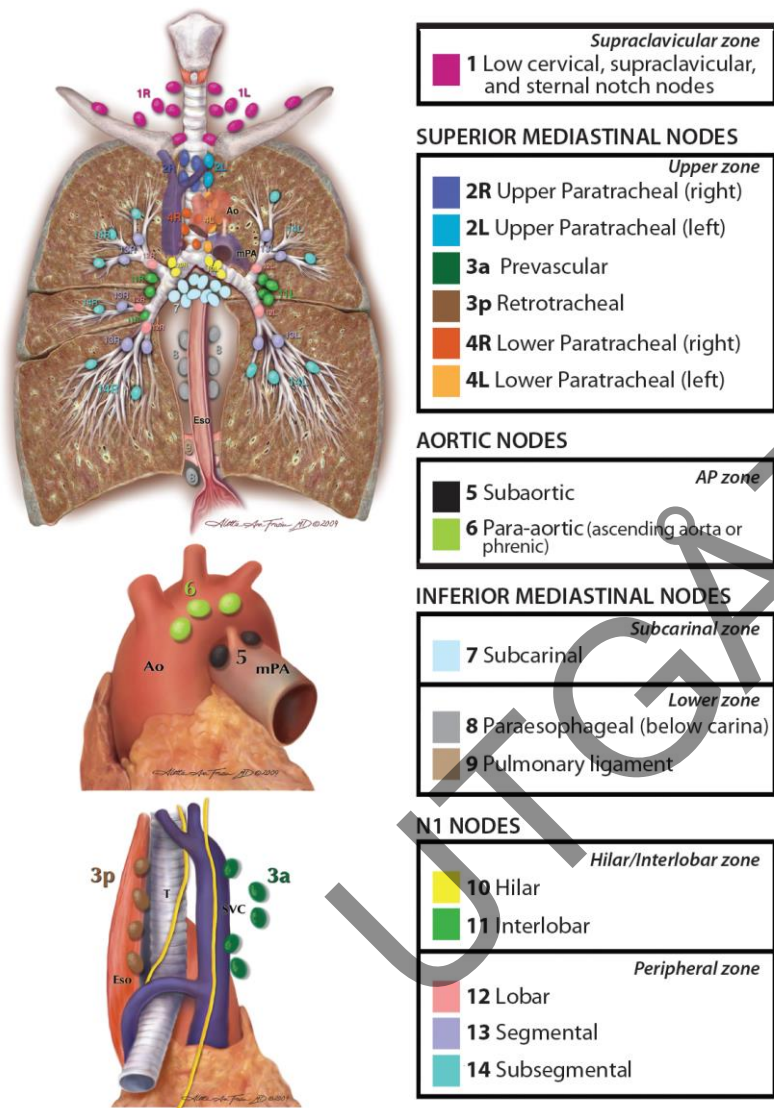
STAGE	T	N	M
Occult	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)/T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a/M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

Figur 29 Lungekreft TNM-inndeling, TNM 8

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Figur 30 Lungekreft stadiuminndeling, TNM 8

18.1.3 Lymfeknute-oversikt, UICC 8. utgave



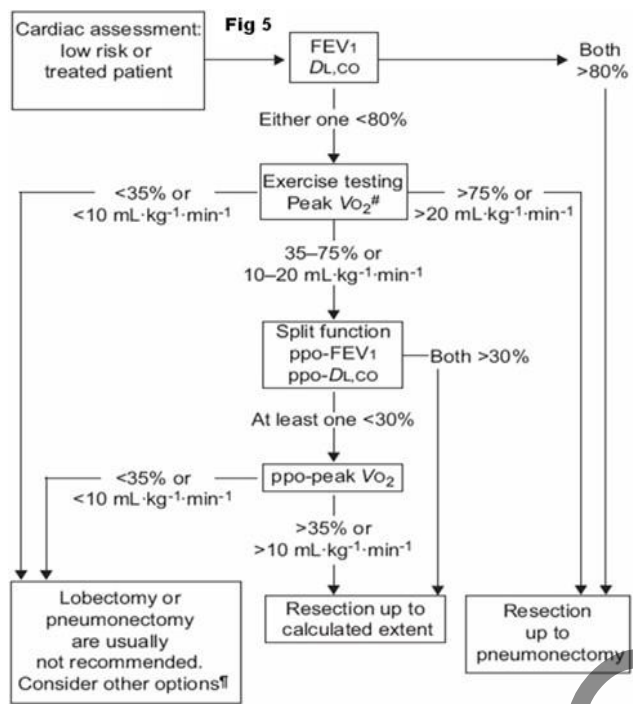
Figur 31 Kart over lymfeknutestasjoner

**Lymfeknutenivåer i toraks:** De ulike lymfeknute-nivåene er definert for CT, og en bør være oppmerksom på midtlinjen som er venstreforskjøvet i nivå 2-4; og grensen mellom mediastinale og hilære lymfeknuter, dvs. mellom nivå 4 og 10 bilateralt, der precarinale lymfeknuter kan være lokalisert i nivå 10 [507].

-	-	-	+	Supraklavicular/Scalenus (ipsi- og/eller kontralateral)	
-	-	-	+		
-	-	-	+	Kontralateral	Mediastinal
-	-	+		Ipsilateral	
-	-	+		Subcarinal	
-	-	-	+	Kontralateral	Hilar
-	+			Ipsilateral	
-	+			Peribronkial (ipsilateral)	
N0	N1	N2	N3	Lymfeknute (N)	

## 18.2 Vurdering av pasient

### 18.2.1 Respirasjonsfysiologisk utredning og preoperativ risiko-vurdering



#### Lungefunksjonsvurdering (Fig 6)

- FEV1 og DLCO > 80% (operabel)
- ↓
- Dersom FEV1 og/eller DLCO 40-80%
- Stair CT – Shuttle WT – 6MWT
- ↓
- Dersom FEV1 og/eller DLCO ≤ 40%
- CPET – VO2 max

Figur 32 Respirasjonsfysiologisk utredning og preoperativ risikovurdering

### 18.2.2 Formler for beregning av postoperativ FEV1, DLCO og VO2Max

#### 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 Pneumonektomi

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

Kvantitativ lunge-perfusjonsscintigrafi:

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

ppo for DLCO og VO<sub>2</sub> max regnes ut på samme måte

## Eks "ppo FEV1" og operasjonsrisiko

*Spirometri:* FVC 2.5L (74%), **FEV1 1L (38%)**, FEV1% 33 (44% av forventet)

Lobektomi	Pneumonektomi
<ul style="list-style-type: none"><li>• Post-bronkodil FEV1 (pre FEV1, % pred)</li><li>• Antall segmenter som tiltenkt fjernet<ul style="list-style-type: none"><li>• a: antall obstruerte segmenter</li><li>• b: antall ikke obstruerte segmenter</li></ul></li><li>• Predikert postoperativ (ppo) FEV1: ppo FEV1 = pre FEV1 x ((19-a) - b)/19-a</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Post-bronkodilatator FEV1 (pre FEV1, % pred)</li><li>• Kvantitativ lunge-perfusjonsscintigrafi (TF)</li><li>• Predikert postoperativ (ppo) FEV1: epo FEV1 = pre FEV1 x (1- andel perfusjon resektert lunge)</li></ul>
RUL =3, ML =2, RLL =5, LUL =3, L =2, LLL =4 Totalt 19 segmenter	

• **UL-lobectomi sin:** ppo FEV<sub>1</sub> = 1.0Lx0.8 = 0.8L (30%)  
(obstruerte = 0 og resekterte segmenter =4)

• **Bilobectomi (OL+Lingula):** ppo FEV<sub>1</sub> = 1.0Lx0.7 = 0.7 (27%)  
(obstruerte = 0 og resekterte segmenter =5)

• **Pneumonectomi:**  
ppo FEV<sub>1</sub> = 1.0Lx0.5 (19%)

**Transfer factor (TF) og VO2Max** kan brukes på samme måte som FEV1

Figur 33 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 –[508]

Seks uavhengige prediktorer for betydelige komplikasjoner
<b>1. Høy-risk kirurgi</b> (vaskulær kirurgi, åpen intraperitoneal eller intratorakal kirurgi)
<b>2. Anamnese på iskemisk hjertesykdom</b> (tidligere myokardinfarkt eller positiv CPET, aktuell brystsmerte forårsaket av myokard-iskemi, nitrat-behandling, eller patologiske Q-bølger i EKG, tidligere koronar revaskulering teller ikke alene)
<b>3. Anamnese på hjertesvikt</b> (kompensert eller tidligere)
4. Diabetes mellitus, IDDM (insulin-trengende)
5. Tidligere hjerneslag
6. Preoperativ serum-kreatinin >2.0 mg/dL (177 µmol/L)

Sannsynlighet for kardial død, non-fatalt myokardinfarkt, og non-fatal hjertestans, avhengig av antall prediktorer.
<b>0 risiko-faktor</b> - 0,4 % (95% CI: 0,1-0,8)
<b>1 risiko-faktor</b> - 1,0 % (95% CI: 0,5-1,4)
<b>2 risiko-faktorer</b> - 2,4 % (95% CI: 1,3-3,5)
<b>≥3 risiko-faktorer</b> - 5,4 % (95% CI: 2,8-7,9)

Sannsynlighet for kardial død og non-fatalt myokardinfarkt, hjertestans eller ventrikkelflimmer, lungeødem, og komplett ledningsblokk, avhengig av antall prediktorer og bruk av betablokker
--



<b>0 risiko-faktor</b> - 0,4 - 1,0% versus <1 % med betablokker
<b>1 – 2 risiko-faktorer</b> - 2,2 - 6,6% versus 0,8 - 1,6% med betablokker
<b>≥3 risiko-faktorer</b> - >9 % versus >3 % med betablokker

#### 18.2.4 Modell for utregning av sannsynlighet for malignitet

Modellen som beregner risikoen for malignitet beskrives ved følgende ligning [509]:

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

$a = -6,8272 + (0,0391 \times \text{alder}) + (0,7917 \times \text{tobakksrøyking}) + (1,3388 \times \text{kreft}) + (0,1274 \times \text{diameter}) + (1,0407 \times \text{spikulering}) + (0,7838 \times \text{lokalisasjon})$

der e (2,7182) er grunntallet i den naturlige logaritme, alder er pasientens alder i år, tobakksrøyking = 1 hvis pasienten er nåværende eller tidligere røyker (ellers 0), kreft=1 hvis pasienten har en sykehistorie med tidligere ekstratorakal kreft som var diagnostisert for >5 år siden (ellers 0), diameter er diameter av nodulus i mm, spikulering = 1 hvis nodulus har spikulert avgrensning (ellers 0), og lokalisasjon = 1 hvis nodulus er lokalisert i en overlapp (ellers 0). Denne kalkulatoren er tilgjengelig på internett ([http://www.nucmed.com/nucmed/SPN\\_Risk\\_Calculator.aspx](http://www.nucmed.com/nucmed/SPN_Risk_Calculator.aspx)).

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

**Utgitt**

04/2021

**Bestillingsnummer**

PUBLIKASJONSISNUMMER:

IS-2994

**Utgitt av**

Helsedirektoratet

Telefon: 47 47 20 20

(fra utlandet: +47 477 06 366)

**Oslo**

Helsedirektoratet

**Postadresse**

Pb. 220 Skøyen, 0213 Oslo

**Besøksadresse**

Vitaminveien 4, 0483 Oslo

**Trondheim**

**Helsedirektoratet**

avd. Helseregistre

avd. Komparativ statistikk og

styringsinformasjon

Postboks 6173, Torgarden

7435 Trondheim

Besøksadresse

**Forsidefoto**

Navn xxxxx

**Design**

Itera as

[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)