

Lungcancer

Natalija Carek-Turina
Specialistläkare
Lungmedicinska kliniken, US

Bakgrund

Riskfaktorer
Incidens
Överlevnad

Läget i världen & riskfaktorer

- Lungcancer är internationellt den **näst vanligaste** cancerformen (2.2 miljoner fall/år)
- Står för en stor andel av **cancerdödligheten**
- **Rökning** är den enskilt vanligaste orsaken till lungcancer
- Radon, luftföroreningar, asbest, diesellavgaser med flera kan ligga bakom
- Arvet spelar också roll: om en nära släkting drabbas av lungcancer stiger din egen risk med ~50 %

Läget i Sverige

Insjuknande över tid

Insjuknande i lungcancer hos kvinnor och män 1980-2019 per 100 000 invånare åldersstandardisering enligt befolkningen 2016.

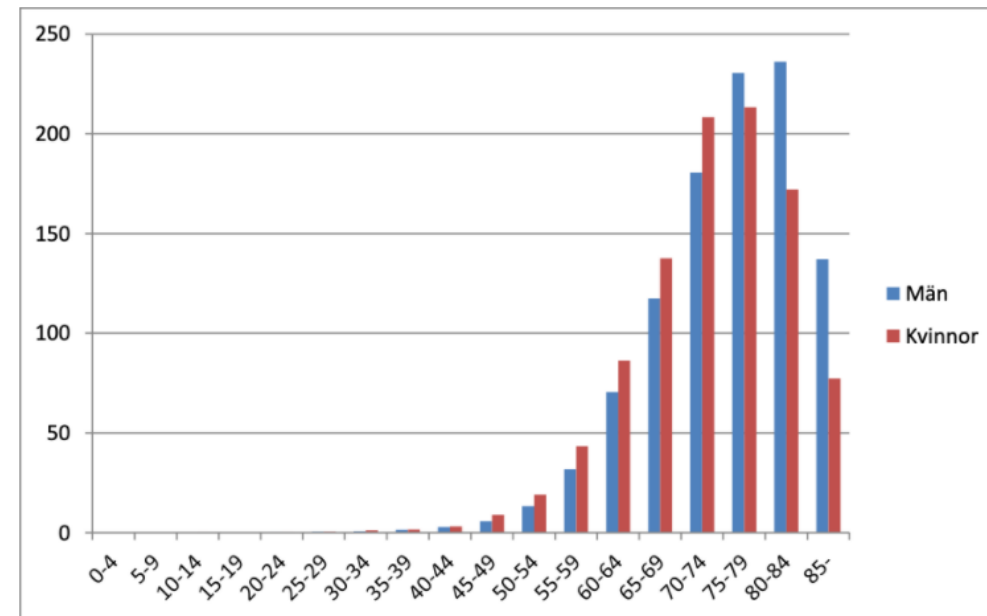
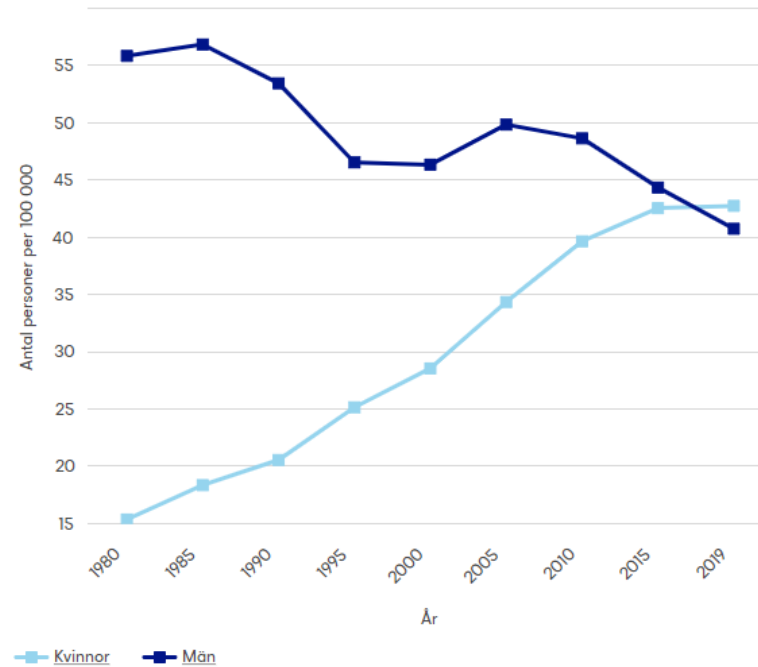
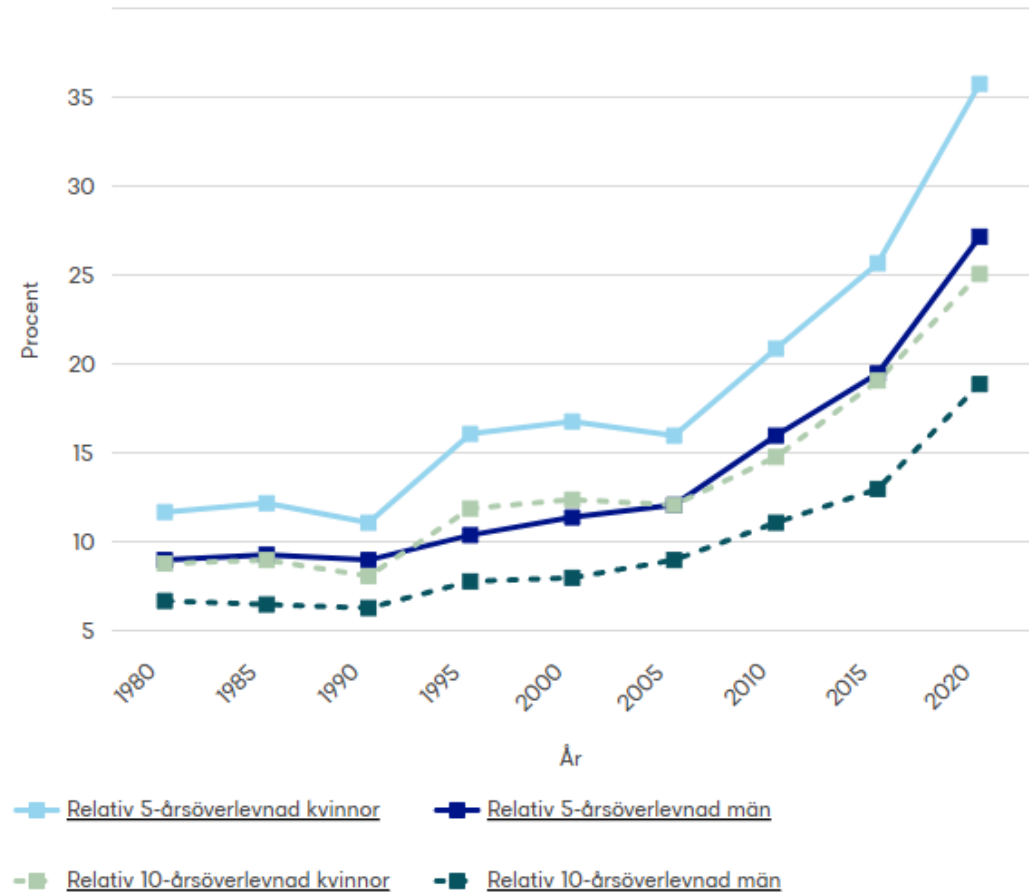


Fig. 2.1 – Incidens av lungcancer (antal fall/100 000) i Sverige 2016-18, per åldersklass.

Orsaker till förbättrad överlevnad

- Tidigare/bättre **diagnostik** →
Behandling i tidigare tumörstadier
- **Bättre** behandlingar
- **Snällare** behandlingar
- Andra tumörtyper (mindre småcellig cancer)



Hur diagnostiseras en lungcancer?

- Symtom som inger misstanke, eller accidentellt röntgenfynd
- Slätröntgen + **Datortomografi**
- **PET-DT**
- Riktad provtagning för vävnadsbiopsi/cytologi
 - Bronkoscopi/EBUS**
 - DT-ledd transthorakal punktion
 - Thorakocentes

Varför är tumörstadium viktigt?

- Tumörens anatomi: TNM
 - **T**: tumörstorlek/lokal invasivitet
 - **N**: lymfkörtelmetastaser
 - **M**: metastaser

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Översiktlig stadieindelning

Begränsad sjukdom (stadium I-II)

- Mindre tumörer (T1-3)
- Inga körtlar (N0)
- Ingen fjärrspridning (M 0)

Loko-regional sjukdom (stadium III)

- Alla tumörstorlekar
- **Lokal spridning** (bronker, visceral pleura)
- **Begränsad körtelspridning**
- Inga fjärrspridning

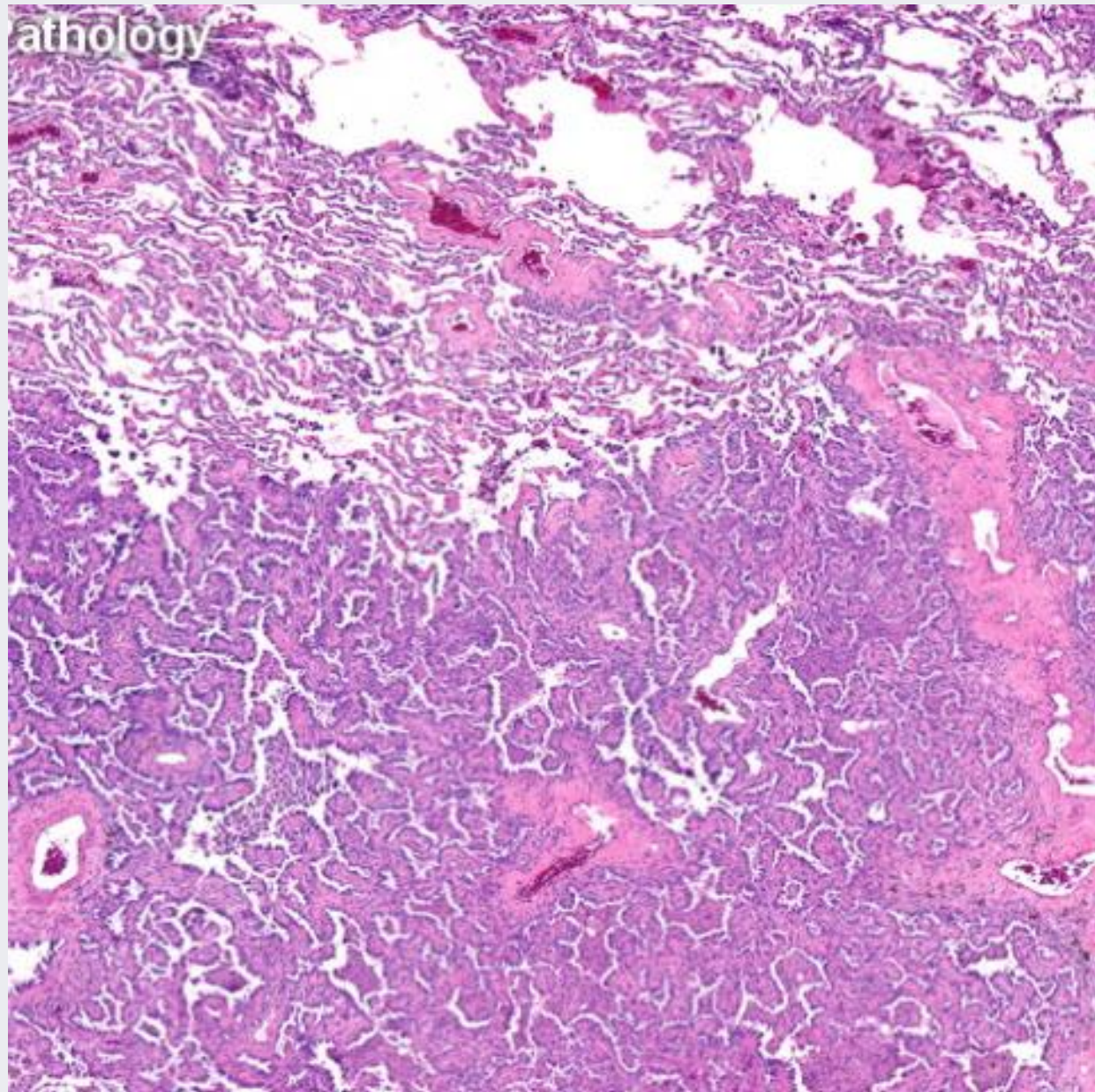
• Generaliserad sjukdom (stadium IV)

- Fjärrspridning
 - M1a: Intrathorakal spridning (kontralateral lunga, pleura)
 - M1b: Singel/oligometastas extrathorakalt
 - M1c: Generaliserad



PAD och cytologi

- Histopatologiskt ursprung:
 - **Adenocarcinom**
 - **Skivepitelcancer**
 - **Småcellig cancer**
 - *Carcinoid*
 - *Mesoteliom*
- Invasivitet/växtsätt
- Immunohistokemi:
 - **PD-L1**
 - Neuroendokrina uttryck



Molekylärpatologi

NGS: next generation sequencing

- Genetisk analys av tumörmaterial på NSCLC
- Finns behandlingsprediktiv **driver-mutation**?
- Vi kan även följa ev. **resistensmutationer**

Analyserade gener som rapporteras:

Variant Detection* (DNA): ALK BRAF EGFR HER2 KIT KRAS NRAS NTRK1 PDGFRA PIK3CA ROS1

CNV Detection (DNA): MET HER2

Splice Variants (DNA): MET exon 14

*För information om vilka exon som testas, var god kontakta laboratoriet.

Behandling

Kurativ intention

Operation

Radiokemoterapi

Palliativ intention

Cytostatika

Immunterapi

Angiogenes-blockad

TKI

Färdigställd cancerutredning

Är cancer botbar?

- Begränsad eller lokoregional sjukdom
- Inga påvisade fjärrmetastaser

Är patienten botbar?

- Komorbiditeter vanligt:
 - KOL
 - Hjärt-kärlsjukdom
 - Lågt performance status
- Är patienten intresserad?
- Tidigare strålning?

WHO/ECOG Performance status

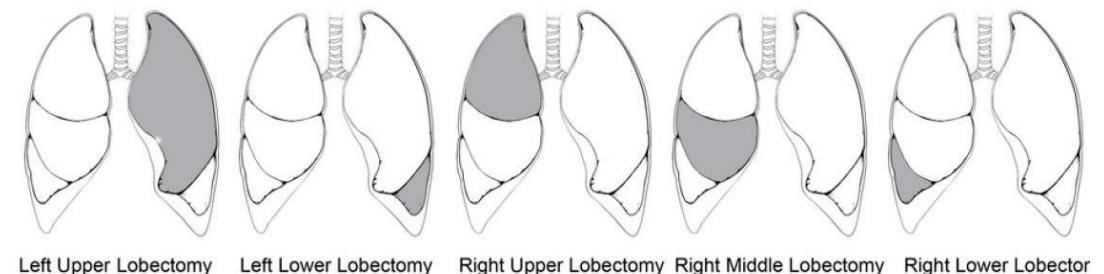
- **0**: Klarar **all normal aktivitet** utan begränsning.
- **1**: Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
- **2**: Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående **>50 %** av dygnets vakna timmar.
- **3**: Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol **>50 %** av dygnets vakna timmar.
- **4**: Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är **helt bunden till säng** eller stol.
- (5: Död)

Kurativ behandlingsintention

Operation
Radiokemoterapi

Thoraxkirurgi

- Förutsätter välreglerad hjärt-kärlsjukdom + **adekvat** lungfunktion.
- Kirurgin styrs av tumörstadium (max stadium III A) och intra-operativa förhållanden.
- Inkluderar **lymfkörtelutrymning** i hilus och mediastinum.
- Vanligaste ingreppen:
 - **Lobektomi/bilobektomi** (80 %)
 - Kil- eller segmentresektion (15 %)
 - Pulmektomi (5 %)



Kemoterapi + radioterapi = kemoradioterapi

- Förutsätter **PS 0-2**
- Ges till dem som av olika skäl inte är operationskandidater:
 - Tumörväxt tillåter ej operation
 - Patienten klarar ej operation
- Kan erbjudas till upp till stadium **III B** (ibland III C)
- (Små, perifera tumörer där patienten ej är operabel får **stereotaxi**)

Kemoradioterapi, forts.

Radioterapi

- En fraktion vardag
- Tar ca **5-6** veckor
- Upplägget styrs av hur **pigg** patienten är:
 - Konkomittant** (pigg pat.): strålning ges under pågående kemoterapi
 - Sekventiellt** (skör pat.): strålning ges efter avslutad kemoterapi

Kemoterapi

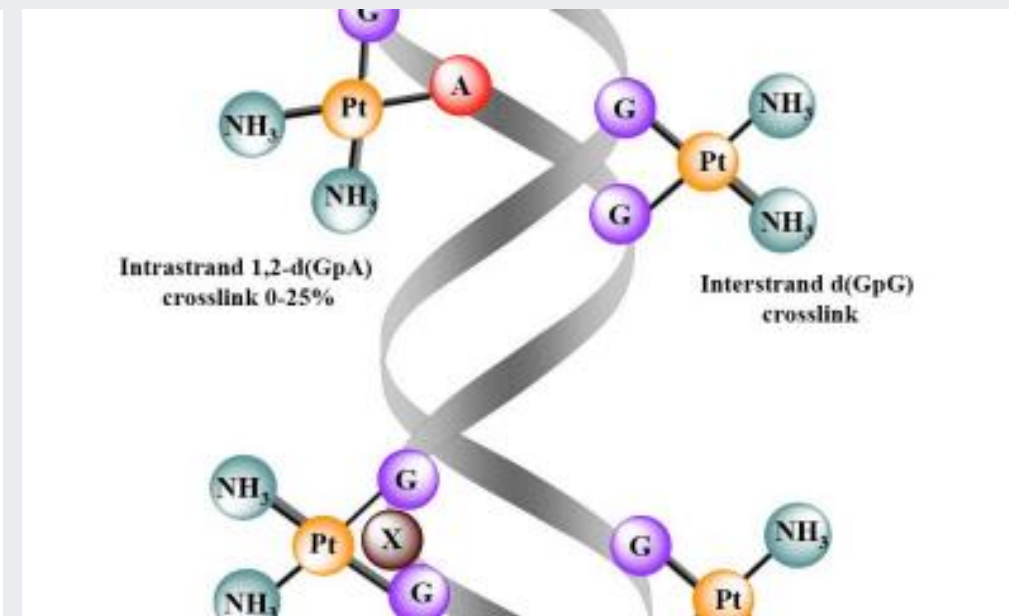
- Ges i som dropp i cykler
- En cykel tar **3** veckor
- En fullvärdig behandling utgörs av **4** cykler
- PAD avgör **preparatval**
- Om **PD-L1-positiv** : adjuvant immunterapi

Radioterapi

- En linjäraccelerator skapar **joniserande** strålar (fotoner)
- Strålningen skadar tumörcellerna genom:
 - Direkt** DNA-skada
 - Fria radikaler** som indirekt skadar DNA
- Ges i upprepade, små fraktioner (1.8-2 Gray) för att:
 - Skona frisk vävnad
 - Maximera oddsen för att skada tumörceller i **känsliga lägen** under cellcykeln
 - Fånga ett maximalt antal oxygenerade tumörceller

Kemoterapi

- platinaföreningar (hämmar DNA-syntes):
CISPLATIN/KARBOPLATIN- mindre njur o hörsel tox, risk för- benmärgtox
- antimetaboliter: GEMCITABIN (purinanalog) och PEMETREXED (folsyreantagonist)-
benmärgshämmande effekt
- mikrotubulihämmare: VINORELBIN och TAXANER
- topoisomerashämmare: ETOPOSID, TOPOTEKAN



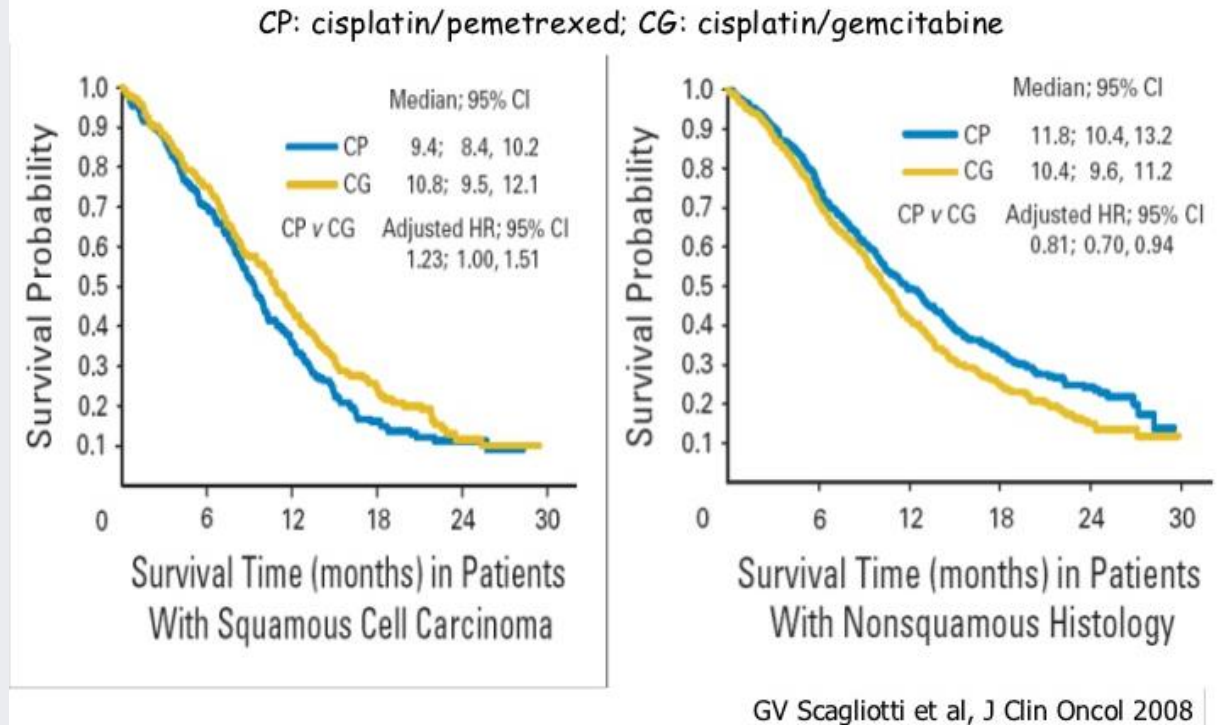
Kemoterapi, forts.

- Välbeprövad metod att behandla cancer
- För det mesta **linjära biverkningar**:
 - **Benmärgspåverkan**
 - **Illamående, kräkningar**
 - **Utslag**
 - **Polyneuropati**
 - **Njur-/leversvikt**
 - **Infektionsrisk**



Vilka cytostatika är bäst?

- **Platinumbaserade cellgifter** utgör grunden för all **systemisk, icke-målstyrd** lungcancerbehandling
- Tilläggspreparat styrs av vilken tumör som behandlas:
 - Adenocarcinom: Pemetrexed
 - Skivepitelcancer: Gemcitabine/Nabpaklitaxel
 - Småcellig: Etoposid



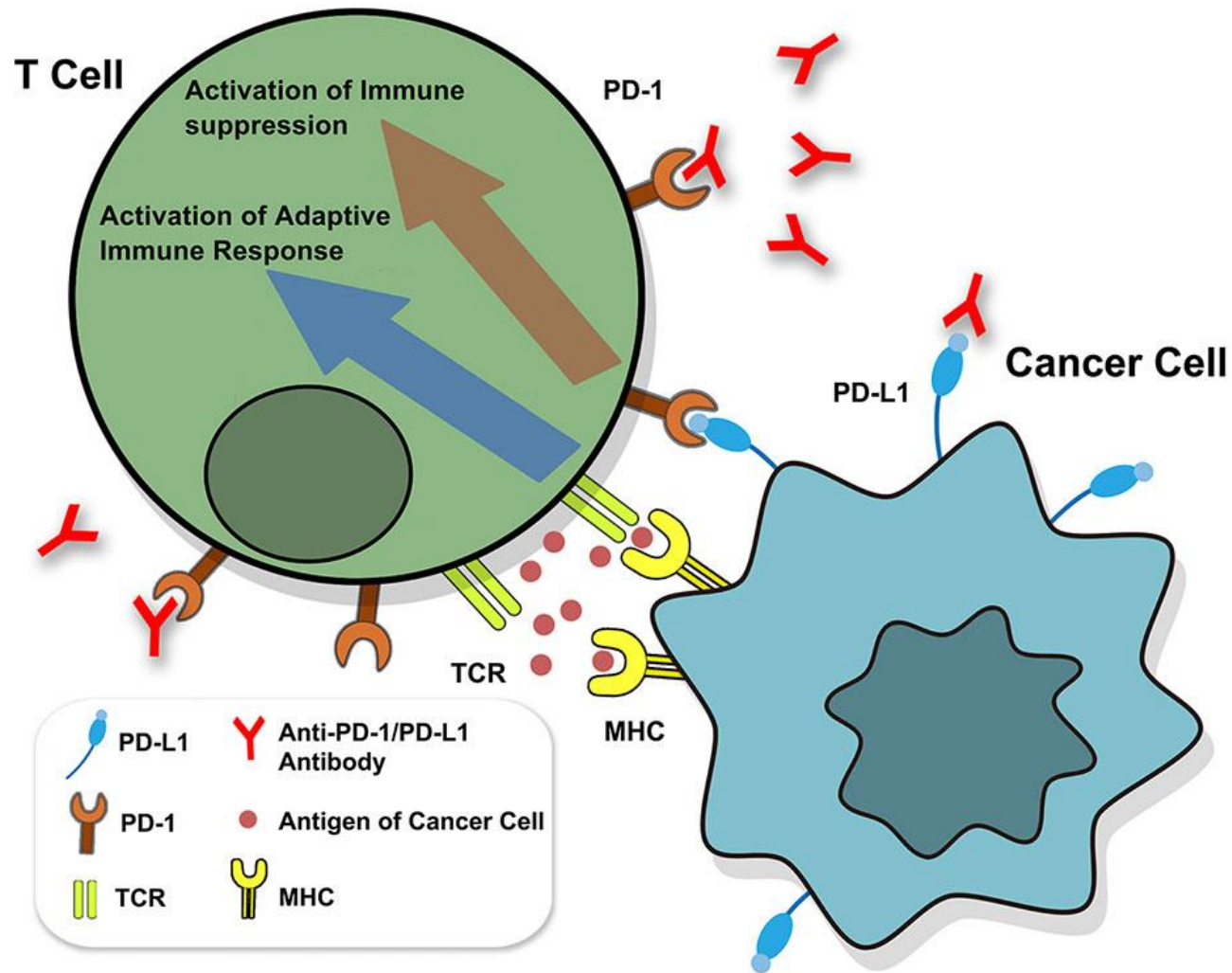
Palliativ behandling

Immunterapi
Angiogeneshämmare
Spridd eller recidiverande sjukdom

Palliativ behandling

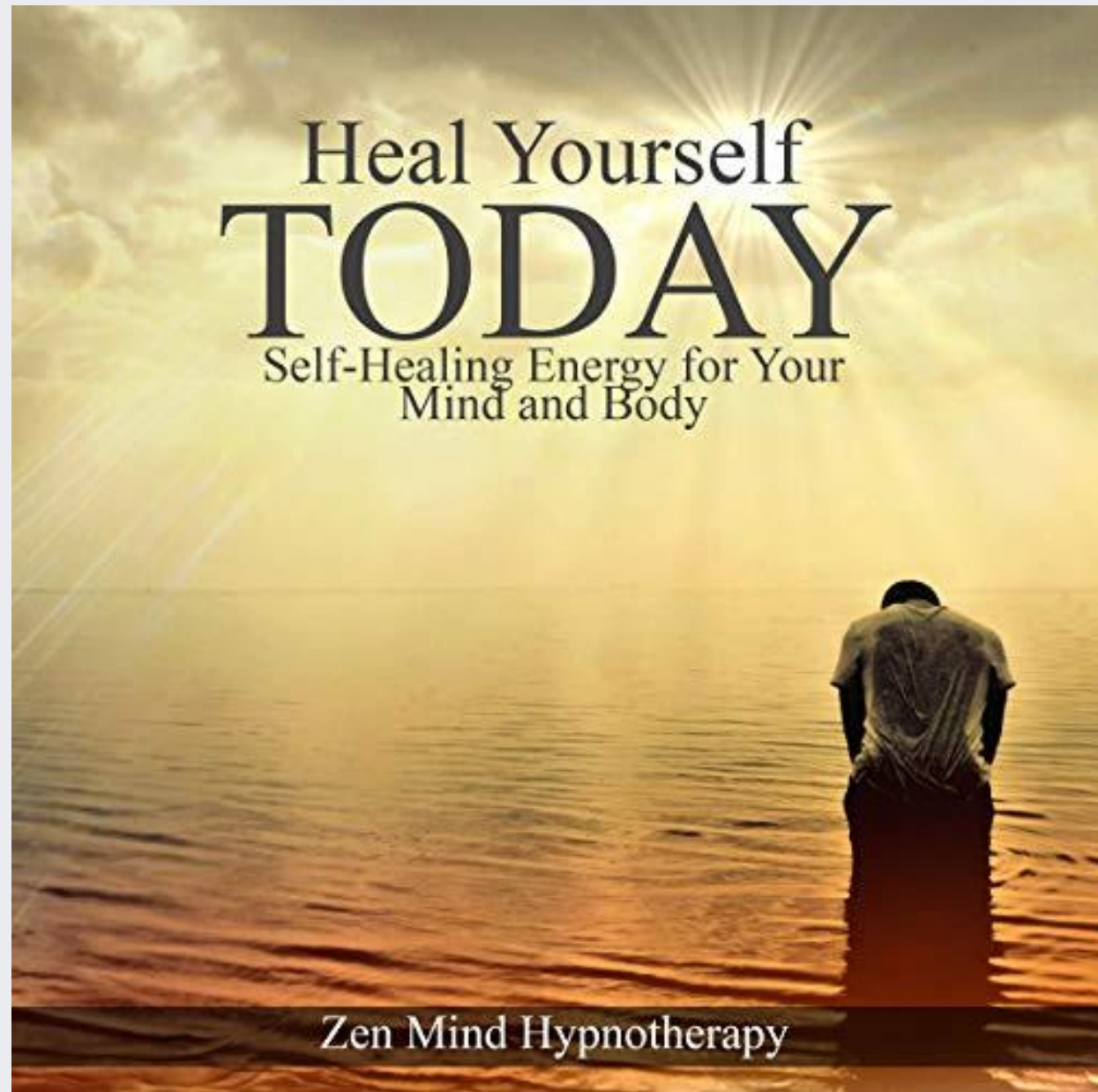
- Ges till icke-botbara tumörer
- Syftet är att **förlänga livet**, inte att uppnå bot
- Patienterna kan beroende på sin cancer ges olika medicinska behandlingar:
 - **Kemoimmunterapi** (cytostatika + enkel el. dubbel immunterapi) - vanligast
 - **Monoimmunterapi** eller dubbel immunterapi (om skör patient med högt PD-L1-uttryck)
 - Kemoterapi ± angiogeneshämmare (om man inte bedöms tåla immunterapi)
 - **Tyrosinkinashämmare** (TKI – om man har en drivermutation)

PD-L1-hämmare



PD-L1-hämmare, forts.

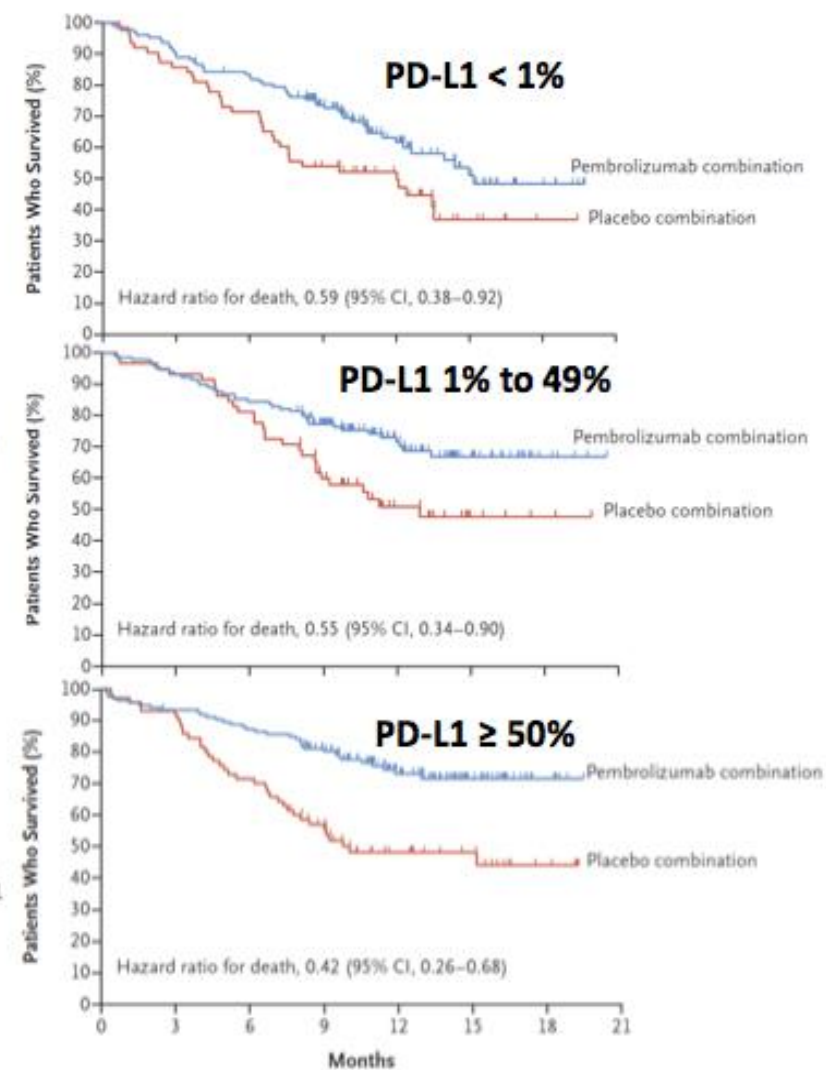
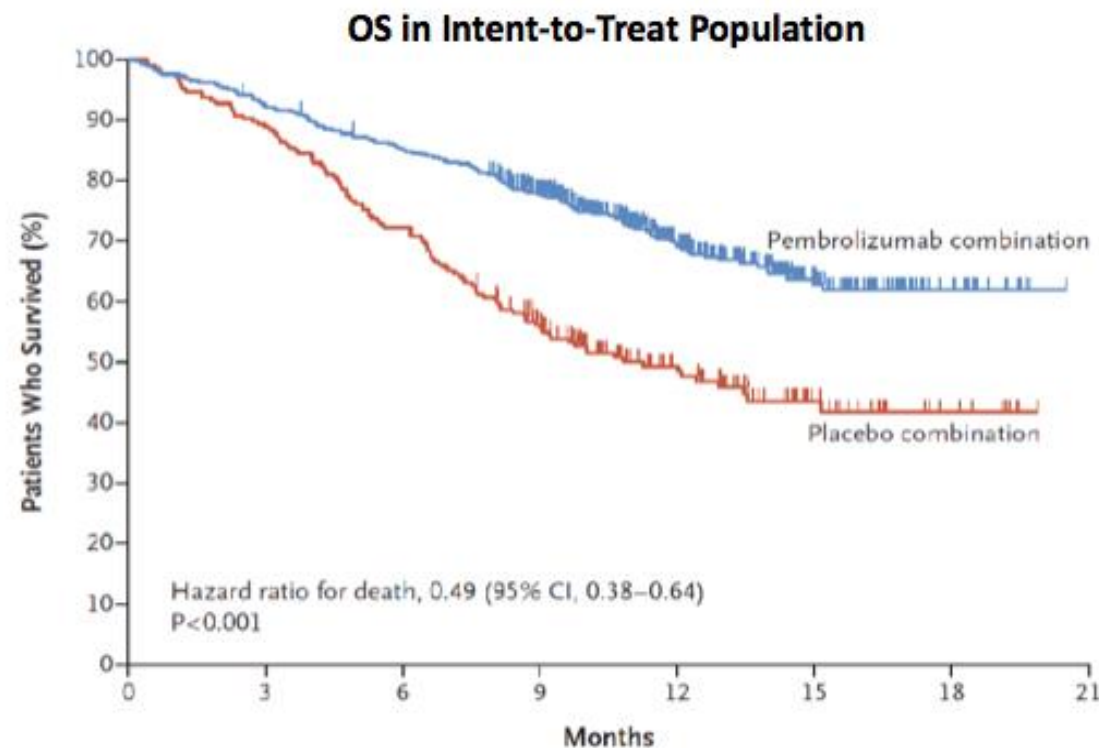
- Tumörers PD-L1-uttryck kopplat till hur väl man svarar på behandling
- Generellt snällare än cellgifter
- Ovanliga men **komplicerade biverkningar**
 - Pneumonit
 - Myokardit
 - Tyreodit
 - Kolit
 - Hypofysit
- Behandlas med **steroider/antikroppar**



Effekt av PD-L1-hämmare

- Mycket starkt effekt hos PD-L1-positiva (f.f.a. om PD-L1 > 50 %)
- **Fördubblar** genomsnittlig överlevnadstid (icke småcellig ca.)
- **Fördubblar** andelen som lever i minst 5 år (23 %; nästan 30 % om högt PD-L1-uttryck)
- God effekt även om lågt PD-L1-uttryck!

KEYNOTE-189: OS



Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018;[Epub ahead of print].

Icke-muterad NSCLC

PD-L1-negativ

- Om pigg patient ger vi dubbel immunterapi + dubbel kemoterapi
- Efter 2 cykler ges underhållsbehandling med bara dubbel immunterapi

PD-L1 < 50 %

- Om pigg patient ger vi kemo-immunterapi
- Efter 4 cykler ges underhållsbehandling med bara enkel immunterapi

PD-L1 > 50 %

- Om pigg patient ger vi kemo-immunterapi
- Om skör patient ger vi **endast** enkel immunterapi

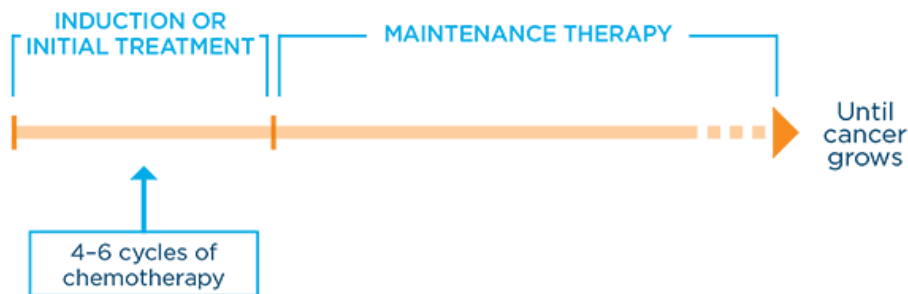
Angiogeneshämmare

- Tumörer är beroende av angiogenes för infiltration/spridning
 - **Bevacizumab** (monoklonal AK mot VEGF) godkänns 2004, ges i komb med cyt vid icke skvamös histologi, därefter Bevacizumab singel som underhåll
 - **Ramucirumab**
- Snälla preparat
 - BIVERKNINGAR: mer indirekt på hjärtat o kärlsystem genom påverkan på koagulation o endotel
 - Ges inte till pat med kända tromboemboliska komplikationer som står på fulldos antikoagulantia

Första linjens palliativa behandling (ej muterad tumör)

Induktionsbehandling

- Ges enligt kurativt protokoll (4 cykler)
- Cellgifter kombineras med **immunterapi** eller **angiogeneshämmare**



Underhållsbehandling

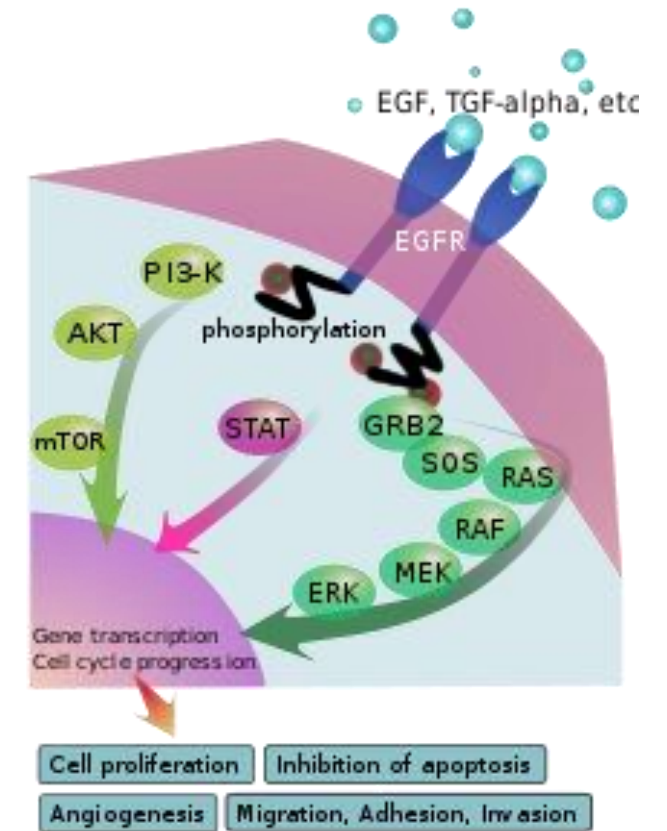
- Det tyngsta preparatet tas bort (platinum)
- I regel ett **cellgift + immunterapi**
- Vid uttalad **toxicitet** bara immunterapi
- Kontinuerlig, regelbunden behandling
- Fortgår tills patienten inte orkar eller **behandlingssvikt**

Behandlingssvikt

- När sjukdomen progredierar trots nylig eller pågående behandling
- Om sjukdomen är spridd är det en fråga om när (med få undantag)
- Vad tål patienten?
- Preparatskifte:
 - Andra och tredje linjens preparat (cytostatika, TKI, immunterapi)
 - Snabbt avtagande effekt
 - I andra resp. tredje linjen **5-10 %** sannolikhet för god effekt

Muterade tumörer

- Många tumörer har en uppreglering av pro-onkogena signalvägar – **drivermutationer**
- En **tyrosinkinas-receptor** är överuttryckt och ger upphov till tumördrivande signalering
- Mutationen är ofta **kritisk** för tumörens fortlevnad

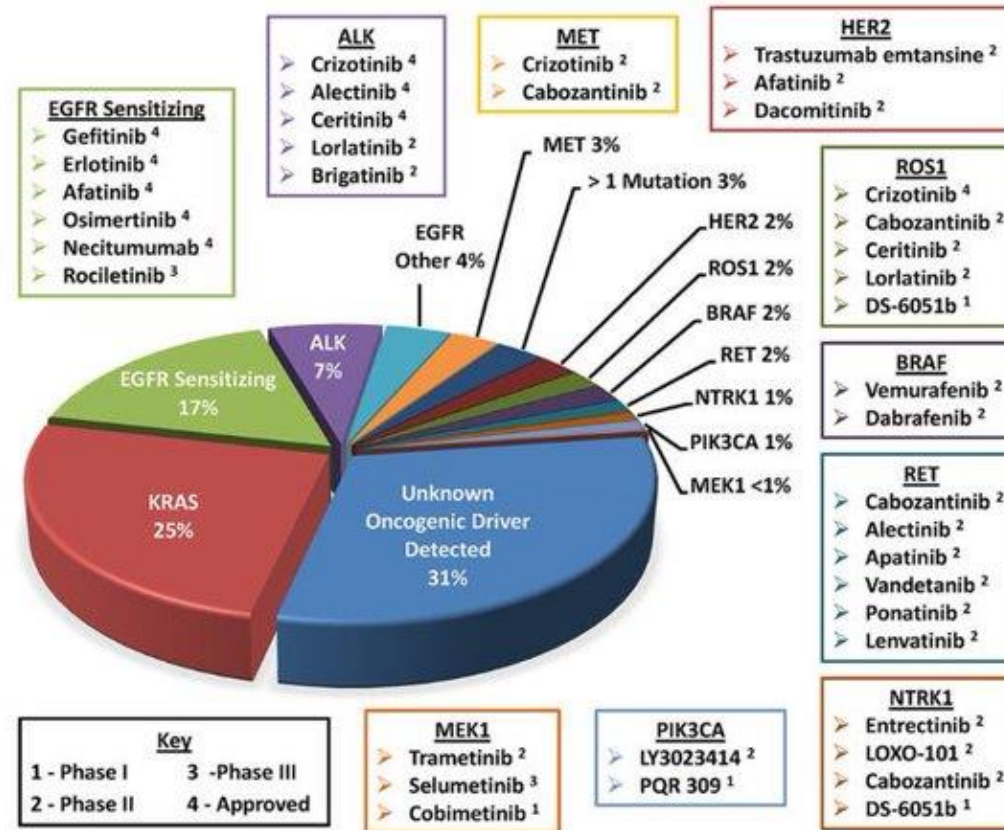


Tyrosinkinashämmare (TKI)

- Verkar genom en blockad av den uppreglerade signalvägen
- Små molekyler riktade mot tillväxtreceptorer eller monoklonala AK riktade mot tumörAG
- Förutsätter att **rätt mutation** föreligger, annars helt verkningslöst
- I regel få och hanterliga biverkningar



TKI: allt fler behandlingsbara mutationer



TKI: Behandlingseffekt

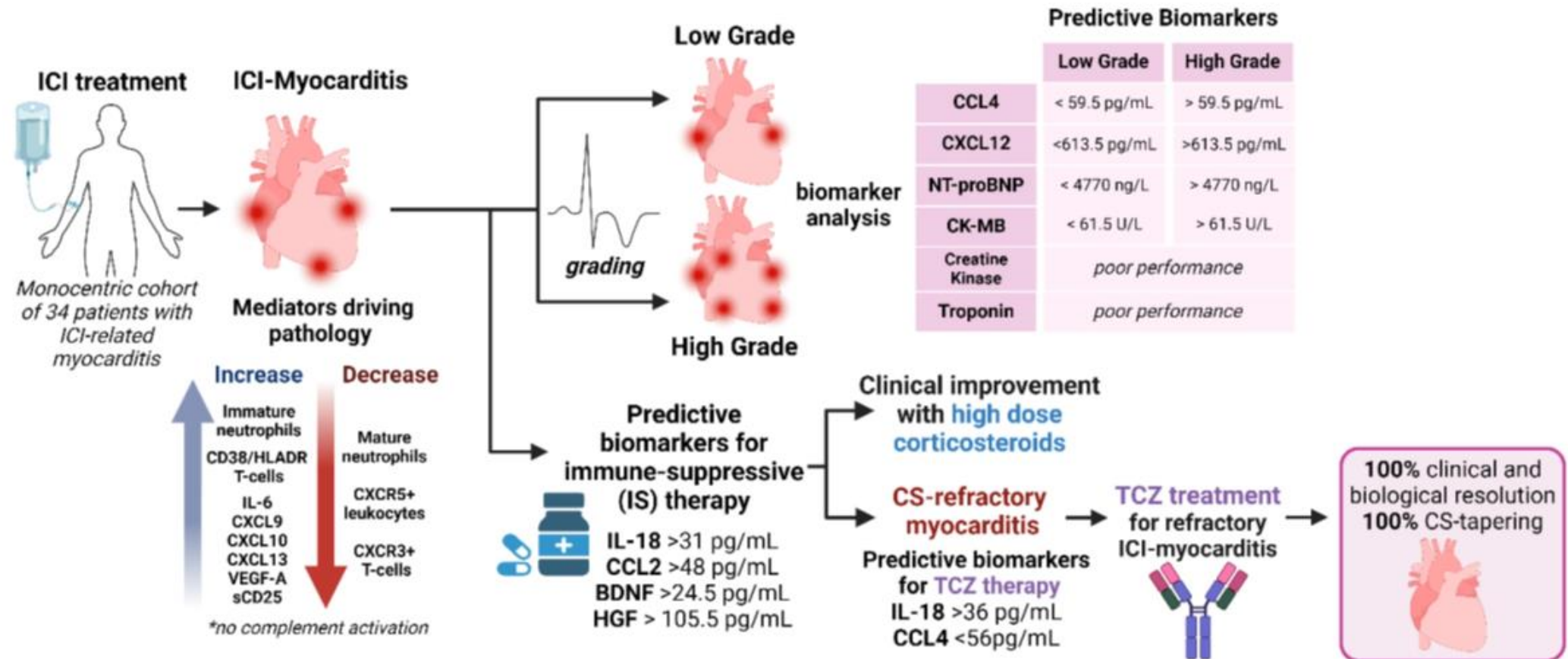
- Olika mutationer svarar olika bra på behandling.
- Rätt mutation har **dramatisk** påverkan på prognos:
 - ALK-mutation: lever i snitt **6.8** år
 - EGFR-mutation förlänger drastiskt överlevnaden (ca 5 år)
 - ROS1-mutation **mer än fördubblar** progressionsfri överlevnad

TKI: Administration

- När ges TKI?
 - Som **monoterapi i första linjen** vid spridd **NSCLC** (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRAK).
 - Vid recidiv efter kirurgi/kemradio och där mutation uppdagats
- Ges som tablettbehandling, tills behandlingssvikt.

irMyocarditis

107 markers analyzed including: 49 cytokines, 7 biological markers, 46 mass cytometry markers, 3 complement compounds



Daoudlarian et al.,

Pr Michel OBEID, MD-PhD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Organisers



Partners

