

Regionalt vårdprogram vid Lungcancer

Utarbetat av	Fastställt av	Fastställt datum	Giltigt till	Diarie nummer	Utgåva nr
Christer Sederholm Överläkare	AnnSofie Sommer Klinikchef	071016	081231	KC-2007-0205	1

Småcellig lungcancer (SCLC)

Småcellig lungcancer (SCLC) utgör f.n c:a 15% av lungcancer vid diagnos med en sakta sjunkande trend under de senaste 20 åren. Nästan alla patienter är aktiva rökare eller x- rökare. Hos en aldrig rökare är SCLC en raritet och diagnosen bör ifrågasättas.

Jmf med NSCLC har SCLC en genomsnittligt betydligt snabbare tumörvolymdubblingstid, högre växtfraktion och tidig metastatisk disseminering. Symtomperioden före diagnos är ofta påfallande kort oftast < 3 månader och radiologiskt ses nästan alltid hilära/ mediastinala expansiviteter.

SCLC är ofta en påfallande kemo och radiosensitiv malign tumör men tyvärr får majoriteten recidiv med kemoresistenta kloner.

Småcellig lungcancer med inslag av icke småcellig cancer (NSCLC) klassifieras som SCLC av kombinerad typ och skall behandlas som småcellig lungcancer.

En mindre fraktion med från början begränsad sjukdomsutbredning till thorax kan botas med aggressiv kombinerad konkomitant kemoradioterapi

Definition begränsad sjukdom:

Tumörutbredningen är begränsad till ipsilaterala hemithorax och kan innefattas inom ett tolerabelt strålfält.

Kontralateral mediastinal och ipsilateral spridning till fossa supraclav brukar innefattas i definitionen av begränsad sjukdom.

Däremot är påvisad pleura (pleuracytologi och / eller pleurabiopsi) eller pericardcarcinom definierande för spridd sjukdom liksom lymfkörtelspridning till kontralaterala fossa supraclav. Spridning till kontralaterala hilus brukar vanligen hänföras till spridd sjukdom. Majoriteten av patienter med spridd sjukdom har hematogena metastaser till kontralaterala lungan, lever, binjurar, pancreas, hjärna, skelett eller benmärg.

Vid förekomst av pleuravätska ipsilateralt skall sjukdomen klassifieras som begränsad om 1. upprepade pleuracytologier / biopsier är negativa och

förekomst av icke-blodig pleuravätska 2. liten mängd pleuravätska på CT, som ej tillåter ultraljudsstyrd pleurocentes 3. klinisk- radiologisk bedömning talar för att pleuravätskan orsakas av sekundär atelektas / obstruktionspneumonit.

C:a 2/3 av patienterna med SCLC har spridd sjukdom efter den primära stadieutredningen (se nedan).

Primärutredning vid SCLC:

1. Bronkoskopi eller transthoracal lungpunktion eller punktion / biopsi av mer lättillgänglig metastas (lgl, levermetastas etc)
2. **CT thorax / övre buk** med kontrast (minimikrav kontinuerlig spiral med 5 mm tunna snitt) innefattande minst lever och binjurar. Om undersökningen endast omfattar thorax kan kompletterande ultraljudsundersökning av övre delen av buken omfattande minimum lever och binjurar vara acceptabelt.
3. **Kontrast CT alternativt MR av hjärnan.** 10 – 15 % har hjärnmetastaser vid diagnos varav 1/3 saknar CNS-symtom och hos övriga kan mer eller mindre subtila CNS-symtom lätt förbises pga dominerande pulmonella symtom.
4. **Skelettscintigrafi.** Positiv skelettscintigrafi kan ses i 30 % av fallen utan skelettvärk eller förhöjd ALP. Misstänkta upptag skall verifieras med skelettrtg och om inkonklusivt MR eller CT av skelettområdet ifråga (ex.vis misstänkt kotupptag med inkonklusiv skelettrtg → utför MR ryggrad).
5. **PET - CT** kan övervägas men är ej obligat. Metoden ännu ej tillräckligt utvärderad i prospektiva studier vid SCLC. Rekommenderas dock vid SCLC T 1- 2 N0 = stadium I (< 5 % av SCLC- populationen) inför eventuell kirurgi (se nedan).
Utföres helkropp PET – CT kan man avstå från skelettscintigrafi.
Om fynd av oklar binjurförstoring på diagnostisk CT är PET – CT av stort värde, positivt upptag i binjuren talar starkt för metastas.
6. Uni eller bilateral **benmärgsbiopsi** utförs endast i selekterade fall med omogna kärnförande röda blodkroppar i blodutstryk och neutro eller trombocytopeni i blodstatus. Benmärgsinfiltration vid diagnos, som enda manifestation av spridd sjukdom, förekommer i mindre än 5% av patienterna med SCLC.
7. **Dynamisk spirometri och artärblodgas** (begränsad sjukdom).

Kringutredningen (CT / MR skalle och skelettscint.) vid diagnostiserad SCLC skall bedrivas **skyndsamt** och vara klar inom 7 – 10 dagar!

Kringutredningen får **ej fördröja start** av adekvat kemoterapi, **ej heller fördröja planering av konkomitant strålterapi** vid kliniskt grundad misstanke på begränsad sjukdom.

Om spridd sjukdom har diagnostiserats med en metod ex.vis CT övre buk avbryts fortsatt kringutredning, om icke kliniska symtom motiverar ytterligare riktad radiologisk utredning.

Prognos:

Dåligt performance status (PS) 3-4, spridd sjukdom, viktnedgång och tydligt förhöjda markörer (ALP och LD) associerade med stor tumörbörda är generellt negativa prognostiska markörer. De två enskilt viktigaste är PS och begränsad versus spridd sjukdom.

Hos patienter med spridd sjukdom indikerar bra PS 0- 1, normalt LD och solitär extrathoracal metastas en relativt bättre prognos.

	<u>Spridd sjukdom</u>	<u>Begränsad sjukdom</u>
Respons kemoterapi	60 – 80 %	70 – 90 %
Medianöverlevnad	9– 11 månader	16 – 23 månader
2- årsöverlevnad	5- 10%	c:a 40 %
5-årsöverlevnad	3-4 %	10 – 25 %.

I en oselektad population med PS 0-4 är överlevnadssiffrorna lägre än ovan angivna, som baseras på kontrollerade studier med selektade populationer.

Behandling begränsad sjukdom:

1.Perifer T1 – 2 N 0 dvs stadium I.

Sällsynt och förekommer i mindre än 5 % vid SCLC. Punktionscytologi kan ibland överdiagnostisera SCLC särskilt vid radiologisk atypisk bild såsom perifer T1- tumör utan påvisbar adenopati. Det kan i verkligheten röra sig om carcinoid, atypisk carcinoid eller NSCLC med neuroendokrina drag. Begär skyndsam eftergranskning.

Förutsatt patienten funktionellt tolererar lungkirurgi (lobectomi) utföres prioriterad kompletterande utredning med **PET- CT och mediastinoskopi**. Lungkirurgi ej motiverat vid SCLC med påvisad N1 eller N2 spridning,

varför mediastinoskopi utföres även om PET – CT utfaller negativt avseende mediastinala lymfkörtlar.

Utredning misstänkt SCLC stadium I företrädesvis perifer T1:

1. CT eller MR av huvudet
2. Helkropp- PET - CT (skelettscint ej nödvändig).
3. Mediastinoskopi
4. Sedvanlig preoperativ funktionsutredning

Om negativ kringutredning inklusive **mediastinoskopi** utföres lobectomi med lymfkörtelutrymning (höger sida region 11-10, 9, 8-7, 4R och vänster sida region 11-10, 9, 8-7, 6-5 och 4L).

Om diagnosen SCLC bekräftas i op-PAD ges **adjuvant terapi** enligt följande:

A. inga körtelmetastaser N1 eller N2 / N3 påvisade i op-PAD förutsatt adekvat körtelutrymning peroperativt.

4 kurer adjuvant cytostatika efterföljt av PCI (prophylactic cranial irradiation).

B. körtelmetastaser N2 / N3 påvisade i op- PAD.

Konkomitant kemoradioterapi eller sekvensiell kemoradioterapi beroende på postoperativt performance status **efterföljt av PCI**.

Vid påvisad **N1-spridning** individuell bedömning visavi adjuvant kemoterapi eller kemoradioterapi med beaktande av den mediastinala körtelutrymningens omfattning.

2. Begränsad sjukdom stadium II – III B.

Konkomitant platinumbaserad kemoradioterapi med tidigt insatt accelererad hyperfraktionerad thoracal strålbehandling ger den största sannolikheten för långtidsöverlevnad vid begränsad SCLC av metaanalyser att döma. Behandlingen kan dock vara krävande med en akut högre oesofagustoxicitet grad 3- 4 jämfört konventionell strålbehandling.

All tillgänglig understödjande behandling såsom parenteral nutrition ska ges på liberal indikation under strålbehandlingen.

Förutsättningar för **tidig konkomitant accelererad hyperfraktionerad kemoradioterapi** :

1. PS 0-1.
2. Ingen samtidig terapibegränsande comorbiditet.
3. Tillräckligt bra lungfunktion FEV1 \geq 40 % predicted.
4. Ålder per se är ej diskvalificerande förutsatt bra PS och avsaknad av terapibegränsande comorbiditet men försiktighet tillrådes vid ålder > 70 år.

Strålvolymen innefattar tumörutbredning vid tidpunkten för dosplaneringsdator inklusive uppenbart patologiska mediastinala lymfkörtlar (” bulky disease ”) vid den diagnostiska datortomografiundersökningen.

Kemoterapi:

1. Carboplatin AUC 5 i.v dag 1 plus Etoposid 100 mg/ kvm i.v dag 1- 3.
Cykelintervall 21 dagar och **antal kurer 4.**

Överväg att ge dosintensifierad **kur 1** med Carboplatin AUC 6 i.v dag 1 plus Etoposid 120 mg/ kvm i.v dag 1 – 3 med benmärgsunderstöd 6 mg Neulasta s.c dag 4 och antibiotikaproylax dag 5 – 14 med Bactrim Forte 1x2 alternativt Avelox 400 mg 1x1.

2. Cisplatin 60 mg/ kvm i.v dag 1 plus Etoposid 120 mg / kvm i.v dag 1 – 3.
Cykelintervall 21 dagar och **antal kurer 4.**

Båda regimerna sannolikt likvärdiga. Cisplatin ger dock förmodligen mindre risk för benmärgstoxicitet jmf Carboplatin under den samtida strålbehandlingen, vilket eventuellt kan vara en fördel. Carboplatin däremot mindre emetogent liksom otvetydigt lägre nefro, neuro och ototoxictet och är logistiskt enklare att administrera.

Strålbehandling:

Accelererad hyperfraktionerad thoracal strålbehandling skall starta dag 22 samtidigt med start kur 2.

1.5 Gy 2 ggr dagligen med 6 tim intervall totalt 30 fraktioner under 15 dagar (måndag – fredag under 3 veckor) till slutdos 45 Gy.

Under strålbehandlingen följes blodstatus+ neutrofiler och vikt 2 ggr/ vecka. Överväg att ge profylaktiskt Andapsin 10 ml x 2 plus Omeprazol 20 mg 1x1. Näringstillskott p.o 200 ml 3 ggr dagligen plus Calogen 30 ml 3 ggr dagligen. Vid mer påtaglig dysfagi starta partiell till full parenteral nutrition på liberal indikation.

Vid feber utför snarast odlingar inklusive blododling x 2, CRP och procalcitonin, akut blodstatus + neutrofiler, lever-njurstatus samt starta sepsisbehandling skyndsamt. Ge förslagsvis Meronem 500 mg – 1 gram x 3 (högre dosen under första dygnen om vita < 1.0) kombinerat med Nebcina endos 4- 5 mg / kg / 24 tim under de 2- 3 första dygnen om vita < 1.0. Ge **ej** Nebcina om patienten behandlas med Cisplatin!

Uppehåll i strålbehandlingen får endast ske på vitalindikation såsom oesofagit grad 4 och neutropen sepsis.

Profylaktisk cerebral strålbehandling (PCI):

Vid komplett eller god respons bedömd utifrån slätrtg med vridprojektioner ges efter avslutad kemoradioterapi dvs några veckor efter kur 4 - **profylaktisk hjärnbestrålning (PCI).**

Det understrykes att PCI ej får starta förrän 3- 4 veckor förflutit efter given avslutande kur 4.

Lägre fraktionsregimer rekommenderas, för att minimera risken för sena CNS- toxiska effekter vid långtidsöverlevnad. Sentoxiska effekter av PCI har dock i randomiserade studier ej noterats i högre frekvens upp till 3 år efter avslutad PCI jmf gruppen som ej erhöll PCI.

Rekommenderad fraktionering för PCI vid SCLC – begränsad sjukdom:

2 Gy – fraktioner totalt 15 fraktioner till slutdos 30 Gy = 3 veckor

###

Patienter som ej bedömes tolerera den intensiva kurativt syftande behandlingen enligt ovan ges **sekvensiell kemoradioterapi**.

Skäl kan vara nedsatt PS , mer påtaglig viktnedgång, associerad comorbiditet, nedsatt lungfunktion ex.vis emfysem, hög ålder eller skört allmäntillstånd liksom utbredd thoracal sjukdom med omfattande strålfält.

1. 2 induktionskurer med Carboplatin AUC 5 i.v dag 1 plus Etoposid 100 mg/ kvm i.v dag 1-3. Cykellängd 21 dagar.
2. 2 veckor efter start kur 2 ges **thoracal strålbehandling fraktionerat 3 Gy 10 – 13 fraktioner till slutdos 30 – 39 Gy**, slutdos beroende på behandlingsrespons, strålvolymer och patientrelaterade faktorer som performance status, ålder samt comorbiditet.
3. 2 veckor efter avslutad strålbehandling ges ytterligare 2 kurer Carboplatin plus Etoposid enligt punkt 1, ev dosreducerat till 80% av fulldos beroende på patientens PS och tidigare tolerans för kemoterapi.
4. **PCI** skall erbjudas om komplett eller god respons bedömt utifrån slätrtg.Se ovan för detaljer.

###

Behandling spridd SCLC:

1. 4 kurer Irinotecan (Campto) 175 mg / kvm i.v dag 1 plus Carboplatin AUC 5 i.v dag 1. Cykellängd 21 dagar.

Glöm ej Atropinprofylax s.c före Campto! Muntlig och skriftlig information angående **diarrebiverkan** samt recept på Loperamid (se särskild skriftlig behandlingsplan vid Camptobehandling, vilken är obligat till alla patienter).

I den norsk-svenska randomiserade studien (IRIS) gav Irinotecan + Carboplatin jmf Etoposid + Carboplatin signifikant längre medianöverlevnad 36 versus 30 veckor liksom 1 – årsöverlevnad 34 versus 24%. Dessutom sågs signifikant högre andel kompletta remissioner, trend till bättre livskvalitet och toxiciteten var jämförbar .

Denna skandinaviska studie ger stöd, för att ge Irinotecan + Carboplatin som standardbehandling vid SCLC- spridd sjukdom förutsatt avsaknad av **kronisk inflammatorisk tarmsjukdom.**

2. 4 kurer Carboplatin AUC 5 i.v dag 1 plus Etoposid 100 mg/ kvm i.v dag 1-3 alternativt Etoposid 60 mg/ kvm i.v dag 1, Etoposid 120 mg/ kvm po dag 2-5.

Etoposiddosen 120 mg/ kvm per os ges uppdelad på 2 doser morgon och kväll på fastande mage.

I.v Etoposid dag 1-3 ges företrädesvis till patienter med något bättre prognos ex.vis PS 0-2, ngt yngre patienter, begränsad extrathoracal metastasbörda.

Dosreduktion:

Vid **PS 3- 4 och / eller ålder > 70 år** dosreducera primärt till **70 – 80 % av fulldos** av samtliga ingående cytostatika.

Thoracal strålbehandling vid spridd sjukdom utnyttjas vid återfall för palliation av lokalsymtom.

Yeremic et al. (J Clin Oncol 1999) visade i en randomiserad studie bättre överlevnad i den grupp som erhöll tillägg av thoracal strålbehandling vid komplett remission av fjärrmetastaserna efter kemoterapi. Studien är dock relativt liten och har till synes blivit bortglömd. Någon konfirmerande

kontrollerad studie med samma intressanta frågeställning har tyvärr ej blivit genomförd.

Tillägg av konsoliderande thoracal strålbehandling 3 Gy x 10 – 13 fraktioner kan efter individuell bedömning övervägas hos patient med bra PS och komplett remission av begränsat antal fjärrmetastaser. Det gäller särskilt patienter i gråzonen mellan begränsad och spridd sjukdom såsom pleuracarcinos, spridning till kontralaterala hilus / fossa supraclav eller enstaka fjärrmetastaser.

3. **PCI** bör erbjudas **till alla med respons på given kemoterapi dvs såväl komplett som partiell respons** (60 – 80 % av patienterna med spridd SCLC).

Hjärnmetastaser utvecklas över tiden hos mer än 50% av patienterna med SCLC med snabb försämring av livskvalitet och psykosocial funktion och ej sällan enbart partiell och relativt kortvarig effekt av terapeutisk palliativ cerebral strålbehandling.

I en nyligen presenterad studie (Slotman New Engl J Med 2007) SCLC spridd sjukdom med ” any response ” på given kemoterapi 4- 6 kurer randomiserades 286 patienter till PCI eller uppföljning efter avslutad kemoterapi. Kumulativa incidensen av symtomgivande metastaser efter 1 år minskade kraftigt från drygt 40 till drygt 14 % med signifikant förbättrad överlevnad (p= 0.003). 1 – årsöverlevnaden fördubblades från 13 till 27 %. Global livskvalitet försämrades ej hos patienterna, som erhöll PCI och ej utvecklade hjärnmetastaser jmf motsvarande grupp som ej erhöll PCI (WLCC Seoul 2007).

Baserat på denna kontrollerade studie med övertygande positiva resultat rekommenderas **profylaktisk hjärnbestrålning (PCI)** till alla patienter med respons på given cytostatikabehandling.

PCI rekommenderas dock ej för patienter med multipla comorbiditeter inklusive nedsatt mental funktion och dåligt PS 3 – 4.

Rekommenderad fraktionering PCI vid SCLC-spridd sjukdom:

Gy fraktioner totalt 10 fraktioner till slutdos 25 Gy = 2 veckor.

Terapeutisk helhjärnsbestrålning:

Hjärnmetastaser kan föreligga vid debut av sjukdomen eller vid återfall i sjukdomen. **Terapeutisk hjärnbestrålning** fraktionerat **3 Gy x 10** skall ges, förutsatt patienten ej tidigare erhållit PCI, **separerat från cytotostatikabehandling**, dvs ej samtidigt med pågående kemoterapi pga ökad risk för CNS-toxicitet. Den terapeutiska hjärnbestrålningen kan beroende på symtombilden ges primärt efterföljt c:a 2 – 3 veckor senare av kemoterapi eller under ett uppehåll av initial kemoterapi alternativt efter avslutad kemoterapi. CNS- metastaser vid SCLC brukar svara på cytotatika som övrig sjukdom, varför initial kemoterapi rekommenderas under förutsättning att CNS- symtomen ej är alltför uttalade.

2:a linjens behandling vid SCLC :

Vid återfall efter 1:a linjens kemoterapi är behandlingsmöjligheterna begränsade med generellt en kort förväntad överlevnad – medianöverlevnad c:a 4 – 5 månader. Palliativ kemoterapi kan dock ge betydelsefull symtomlindring och modest förlängd överlevnad.

Oralt Topotecan (ej tillgängligt i Sverige) ökade medianöverlevnaden från 14 veckor till 26 veckor ($p=0.01$) jämfört best supportive care (BSC).

I.v Topotecan visade i kontrollerad studie likvärdig överlevnad jmf CAV (Cyklofosamid, Adriamycin, Vincristin) men signifikant bättre symtomlindring.

Sannolikheten för betydelsefull respons starkt avhängig av tidpunkten för relaps i förhållande till sista givna cytotostatikados vid primärbehandlingen. Har **mindre än 3 månader** förflutit föreligger **resistent** sjukdom och sannolikheten för respons < 10 %.

Har **≥ 3 månader** förflutit föreligger definitionsmässigt **sensitiv** sjukdom och sannolikheten för meningsfull respons ökar till $\geq 25\%$.

Aktiva droger i fas 2 studier är topotecan, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbin och 3:e generationens anthracyklin Amrubicin.

Amrubicin (licensläkemedel) har i preliminära studier visat en lovande respons på 40 – 50% både vid refraktär och sensitiv sjukdom. Randomiserad studie i USA och Europa är på gång med kontrollarm Topotecan.

Rekommendationer 2:a linjens behandling vid SCLC:

Best supportive care innefattande **palliativ strålbehandling** mot smärtande metastas(er) eller dyspneorsakande central tumörobsstruktion ger påfallande ofta god symtomlindrande korttidspalliation, vilket ej skall förbises vid nedsatt allmäntillstånd ex.vis PS 2- 3.

Förutsättningar för 2:a linjens cytostatika:

1. Behandlingsmotiverad patient.
2. Performance status 0 –2.

A. **Relaps 3 (2) - 6 månader** efter senaste givna cytostatikados.

Topotecan (Hycamtin) 1.5 mg / kvm i.v dag 1-5.

Hycamtin benmärgstoxiskt och i kur 1 rekommenderas antingen 1.25 mg/ kvm i.v dag 1 – 5 eller att fraktioneringen enligt ovan avkortas till dag 1 – 4.

Cykellängd 21 dagar och antal kurer maximerat till 4.

B. **Relaps > 6 månader** efter senast givna cytostatikados.

Reinduktion av primärregimen.

Ju längre tid som förflutit till relaps ju starkare indikationen för reinduktion av primärregimen.

Reinduktion kan också övervägas framför Topotecan (Hycamtin) vid relaps **kortare tid än 6 månader**, om primärregimen innehållit Irinotecan. Topotecan och Irinotecan tillhör samma klass av topoisomeras 1- hämmare och korsresistens kan föreligga.

C. Ett annat alternativ som kan övervägas är kombinationen Gemcitabine plus Paclitaxel.

Gemcitabine 1000 mg/ kvm i.v dag 1 + 8 kombinerat med Paclitaxel 100 mg/ kvm i.v dag 1 + 8.

D. **Relaps < 3 (2) månader** efter senaste givna cytostatikados.

Hos den stora majoriteten föreligger generell cytostatikaresistens och i första hand pallieras symtomgivande intrathoracal sjukdom eller fjärrmetastas med **palliativ strålbehandling**.

I exceptionella fall med något yngre starkt behandlingsmotiverad patient och bestående bra PS 0- 2 kan man överväga Amrubicin (licensläkemedel).

Amrubicin 40 mg/ kvm i.v dag 1- 3. Cykellängd 21 dagar.

E. Det finns, baserat på klinisk erfarenhet, en mindre undergrupp av patienter med SCLC, som bibehåller sensitiv sjukdom vid upprepad reinduktion. I dessa fall kan det bli aktuellt med både 3:e och 4: e linjens behandling efter individuell bedömning.

Allmänt:

Patienter med begränsad sjukdom, som behandlas med potentiellt kurativ intention skall uppmanas sluta röka. Fortsatt rökning ökar risken för ny primär lungcancer hos patienter, som erhållit kurativ behandling.

Uppföljning:

Patienter i remission efter given potentiell kurativ kemoradioterapi följs upp med klinisk undersökning, rutinlab.prover och lungrtg var 3:e månad under år 1, var 6:e månad under år 2 till 3, därefter årliga kontroller. Risk för ny lungcancer c:a 2 - 6 % per år och kvarstår under många år. Vid ny cancer ej sällan NSCLC, som ev. kan vara tillgänglig för radikal lungkirurgi

Icke småcellig lungcancer (NSCLC):

A. Stadium IV och III B (pleuracarcinos)

Stadium III B avser pleuracarcinos eller omfattande intrathoracal tumörbörda, som utesluter radikal stråterapi ≥ 60 Gy pga toxicitetsskäl.

Syftemålet med kemoterapi är **palliativt** dvs modest livsförlängning, symtomlindring och förbättrad livskvalitet jämfört best supportive care (BSC). Medianöverlevnaden ökar med 3 – 4 månader och 1 – årsöverlevnaden fördubblas från 15 – 20 % till 30 – 40 %.

Vid pleuracarcinos med symtomgivande pleuraexsudat bör **pleurodes** med instillation av 5 gram talk upplöst i 100 ml NaCl utföras, som första symtomlindrande palliativa åtgärd.

Förutsättningar palliativ kemoterapi stadium IIIB och IV:

1. Performance status 0 – 2.

Nyttan mest tydlig inom PS 0-1 avseende livsförlängning. PS 2 generellt sämre prognos men kan vid effektiv kemoterapi åtnjuta den tydligaste symtomlindringen.

2. PS 3- 4 skall explicit ej behandlas med palliativ cytostatika.

3. Patienten skall vara behandlingsmotiverad efter fullständig information om förväntad nytta och biverkningsrisk.

Standardbehandlingen är platinum (Cis eller Carboplatin) kombinerat med 3:e generationens cytostatika (Gemcitabine, Docetaxel, Paclitaxel eller Vinorelbin).

Val av regim påverkas bl.a av toxicitetsprofilen hos den enskilda patienten;

Gemcitabin + Carboplatin mindre lämpligt val pga trombocytopenirisken vid paramalign tromboembolisk sjukdom och samtidig behandling med lågmolekylärt heparin. Paclitaxel + Carboplatin bättre val, eftersom trombocytopeni är en sällsynthet med denna kombination. Denna kombination kan också vara ett logiskt val vid differentialdiagnostiska svårigheter mellan SCLC av kombinerad typ visavi NSCLC med neuroendokrina drag. Däremot hos patient med diabetes och ökad risk för subklinisk sensorisk neuropati är Paclitaxel pga neuropatirisken mindre lämpligt och ex.vis Gemcitabine + Carboplatin att föredra.

Gemcitabine har en utpräglad radiosensiterande effekt och får under inga omständigheter ges under samtidig strålbehandling med aktuell dosnivåer. Thoracal strålbehandling kan starta 1- 2 veckor minimum 1 vecka efter senaste dos Gemcitabine, vid extrathoracal strålbehandling ex.vis skelettmetastas 1 vecka minimum 3 dagar efter senaste dos Gemcitabine.

Efter avslutad thoracal strålbehandling kan Gemcitabinebehandlingen återupptas efter 2 veckor. Gemcitabine kan återupptas 1 vecka minimum 3 dagar efter avslutad extrathoracal strålbehandling.

Föreslagna regimer:

Antal kurer maximerat till 3 – 4.

Hos en mindre grupp ses exceptionellt god cytostatikatolerans och successivt ökande respons efter varje given kur, varför det i ett sådant fall kan vara motiverat att fortsätta till **max. 6 kurer**.

Behandlingen skall **ovillkorligen** avbrytas om oacceptabel toxicitet, uppenbar klinisk eller radiologisk progressiv sjukdom eller otvetydigt försämrad livskvalitet.

1. Gemcitabine 1250 mg/ kvm i.v dag 1 + 8 plus Carboplatin AUC 5 i.v dag 1.

Cykelintervall 21 dagar.

2. Paclitaxel 200 mg / kvm i.v dag 1 plus Carboplatin AUC 6 i.v dag 1.

Cykelintervall 21 dagar.

3. Vinorelbin 25 mg / kvm i.v dag 1 + 8 plus Carboplatin AUC 5 i.v dag 1.

Cykelintervall 21 dagar.

4. Pemetrexed 500 mg/ kvm i.v dag 1 plus Carboplatin AUC 5 i.v dag 1.

Cykelintervall 21 dagar.

Vitaminsupplementering (B12 och folsyra) skall starta 1 vecka innan start kur 1. Behepan 1 mg i.m/ s.c varannan månad plus TrioBe 1x1 eller B-kombin Forte 1x2 under hela behandlingen. Uppehåll med NSAID 5 dgr innan tom 2 dgr efter Pemetrexedinfusionen.

Pemetrexed (Alimta) + platinum visade likvärdig överlevnad och livskvalitet jmf Gemcitabine + platinum i två randomiserade stora studier med en förmånligare toxicitetsprofil och signifikant lägre transfusionsbehov (WLCC Seoul 2007).

I den största studien (1725 patienter) fann man i en förplanerad subgruppsanalys, att histologisk undergrupp kan vara av betydelse för val av cytostatikakombination. Alimta + Cisplatin visade signifikant bättre överlevnad vid adenocarcinom / storcellig cancer (1000 patienter) jmf Gemcitabine + Cisplatin, som däremot visade gränssignifikant bättre överlevnad vid skivepitelcancer (473 patienter).

Den tumörbiologiska rationalen är att skivepitelcancer ej sällan överuttrycker tymidylatsyntas (TS) medan motsatsen gäller för adenocarcinom / storcellig cancer. Överuttryck av TS predikterar resistens för Pemetrexed.

Det finns således ett visst stöd, för att vid undergrupperna adenocarcinom / storcellig cancer överväga Alimta + Carboplatin som primärbehandling.

Yngre patient med bra performance status och utan terapibegränsande comorbiditet :

Metanalys (CISCA ASCO 2006) har visat signifikant modest överlevnadsförbättring till förmån för Cisplatin framför Carboplatin vid kombination med 3:e generationens cytostatika (HR 1,11, p = 0,026)

Hos något yngre patient med bra performance status (PS 0 – 1) och ingen samtidig allvarlig comorbiditet föreslås därför övervägande av **cisplatinbaserad kemoterapi ;**

- 1. Cisplatin 80 mg / kvm i.v dag 1 plus Gemcitabine 1200 mg / kvm i.v dag 1 + 8. Cykelintervall 21 dagar.**
- 2. Cisplatin 75 mg / kvm i.v dag 1 plus Docetaxel 75 mg / kvm i.v dag 1. Cykelintervall 21 dagar.**

Se i övrigt ssk PM hydrering och antiemetikaproylax vid pol.klin. Cisplatinbehandling.

Bevacizumab (Avastin):

Det finns evidens från en stor randomiserad studie (ECOG 4599) omfattande 878 patienter, att tillägg av Avastin 15 mg / kg till Carboplatin + Paclitaxel 1:a linjens behandling av icke-skvamös NSCLC stadium IIIB och IV med PS 0-1 ger signifikant förbättrad överlevnad. Studiepopulationen selektad dvs ej skivepitelcancer/ adenoskvamös cancer, inga hemoptyser, ej hjärnmetastaser, ej koagulationsrubbning eller tromboembolisk sjukdom eller pågående antikoagulansbehandling. Avastin gavs till progression och median progressionsfri överlevnad i Avastingruppen var 6,2 månader jmf 4,5 månader i kontrollarmen. Medianöverlevnaden ökade med 2 månader från drygt 10 till drygt 12 månader och 1 respektive 2- årsöverlevnaden var 52 och 22 % (jmf 44 respektive 17 % i kontrollarmen). Subgruppsanalys visade ingen överlevnadsförbättring för kvinnor och terapirelaterad mortalitet i

Avastinarmen huvudsakligen blödningar var 3.6 %. Nekroscaviterande tumör och lokalisation invid lungartär / större kärl innebär ökad risk för potentiellt letal blödning.

Det finns preliminära resultat (ASCO 2007) av motsvarande europeiska studie (> 900 patienter) med 2 doser av Avastin 15 resp. 7.5 mg / kg som tillägg till kontrollarmen Cisplatin + Gemcitabine. Median progressionsfri överlevnad är signifikant bättre (HR 0,75) men numeriskt liten 18 dagar. Ingen skillnad förelåg mellan dosnivåerna av Avastin. Är den påvisade ökningen av median progressionsfri överlevnad verkligen kliniskt signifikant? Överlevnadsdata från AVAIL-studien beräknas föreligga under 2008.

Sammanfattningsvis finns det stöd från en stor randomiserad studie, att överväga tillägg av Avastin till 1:a linjens behandling med Carboplatin + Paclitaxel hos patienter med icke –skvamös NSCLC och PS 0-1 med noga aktgivande av exklusionskriterierna för denna behandling. Dessutom råder oklarhet rörande äldre > 70 år och kvinnor.

I selekterade fall kan Avastin i dosen 15 mg / kg övervägas som tillägg till Carboplatin + Paclitaxel under förutsättning att huvudmannen allokerar medel för behandlingen, som kan beräknas kosta c:a 40.000 kr per månad. Genomsnittlig kostnad för en patient c:a 250.000 kronor baserat på median progressionsfri överlevnad på drygt 6 månader.

Äldre patient > 70 år / PS 2 och samtidig comorbiditet:

Ökad risk för kemoterapiinducerad toxicitet hos äldre patienter med comorbiditet och vid PS 2 oberoende av ålder.

Äldre patienter med bra PS 0 – 1 och avsaknad av comorbiditet skall behandlas som yngre patienter men den ökade risken för benmärgstoxicitet hos äldre > 70 år skall beaktas.

1. **Dosreducerad** Carboplatin + 3:e generations drog Gemcitabine / Vinorelbin / Paclitaxel / Pemetrexed till 70 – 80 % av fulldos ex.vis Carboplatin AUC 4 dag 1 + Gemcitabin 1000 mg/ kvm dag 1 + 8.
2. **Icke – platinumbaserad duplokombination.**

Gemcitabine 1000 mg / kvm i.v dag 1 + 8 plus Paclitaxel 100 mg / kvm dag 1 + 8. Cykellängd 21 dagar.

Gemcitabine 1000 mg / kvm i.v dag 1 + 8 plus Vinorelbin 25 mg / kvm i.v dag 1 + 8. Cykellängd 21 dagar.

3. Singeldrogbehandling.

Vinorelbin 30 mg / kvm dag 1 + 8. Cykelintervall 21 dagar.

Gemcitabine 1250 mg / kvm i.v dag 1 + 8. Cykelintervall 21 dagar.

2: a linjens behandling vid avancerad NSCLC :

Förutsättningar:

1. Performance status 0 – 2
2. Behandlingsmotiverad patient

Objektiva responsen låg < 10 % men sjukdomskontroll uppnås under en period hos c:a 50 %.

Jämfört best supportive care ses bättre livskvalitet, symtomlindring och förlängd överlevnad (median och 1 – årsöverlevnad 7 mån resp 30%).

Prediktorer för respons på 2:a linjens behandling är PS 0 – 1, stadium III B, objektiv respons och responsduration > 3 mån på primärbehandlingen.

Förväntad överlevnad är kort och stor vikt skall läggas på att begränsa biverkningar till ett minimum.

Veckovis Docetaxel minimerar hematologiska biverkningar jmf konventionell fraktionering av Docetaxel och ger sannolikt likvärdig överlevnad men veckovis behandling är obekvämt och jobbigt för patienten och **rekommenderas ej.**

1. Pemetrexed (Alimta) 500 mg / kvm i.v dag 1. Cykelintervall 21 dagar.

Rekommenderas i 1:a hand pga förmånligare toxicitetsprofil.

I stor jämförande studie med Docetaxel var frekvensen **alopeci** 6 ggr högre, drogorsakad hospitalisering 3 ggr vanligare, febril leukopeni 6 ggr högre och hospitalisering pga leukopen feber 8 ggr vanligare i Docetaxelarmen. Dessutom sågs i subgruppsanalys tydlig trend till bättre överlevnad hos patienter > 70 år och patienter med initial PS 2 till förmån för Alimta-armen.

2. Docetaxel 75 mg / kvm i.v dag 1. Cykelintervall 21 dagar.

Största risken är leukopen feber / infektion. Om patienten tidigare dokumenterat benmärgstoxicitet på standarddoser av cytostatika eller erhållit strålbehandling innefattande benmärgsinnehållande skelett (thorax, axialskelett, cranium etc) rekommenderas dosreduktion till **60 mg / kvm** i kur 1.

3. Erlotinib (Tarceva) 150 mg dagligen per os.

Prediktorer för respons på Tarceva är kvinna med adenocarcinom, aldrig rökare, asiatiskt ursprung, påvisande av EGF – receptorn med immunhistokemi i biopsi liksom radiologi med multinodal BAC – liknande bild.

Föreligger flera positiva prediktorer kan Tarceva övervägas som 1:a handsalternativ vid 2:a linjens behandling.

Prediktor för överlevnad är aldrig rökare.

Det bör påpekas, att avsaknad av EGFR – positivitet i tumörvävnad starkt talar emot effekt av Tarceva. Finns tumörvävnad / biopsi tillgänglig är kompletterande färgning för EGF- receptorn en kostnadseffektiv åtgärd.

4. Reinduktion av primärregimen.

Reinduktion kan övervägas om god respons på primärregimen och relativt **långvarig responsduration** c:a > 4 - 6 månader.

Rekommendationen är ej evidensbaserad utan bygger på samlad klinisk erfarenhet.

5. Best supportive care (BSC) innefattande palliativ strålbehandling.

Uppskattningsvis c:a 30 – 40 % av patienterna med progress efter 1:a linjens behandling är lämpliga för 2:a linjens behandling. Den skall selekteras till de patienter, som kan förväntas få sjukdomsstabilisering, symtomlindring och förbättrad livskvalitet. Det finns en risk för överbehandling, som vi bör vara medvetna om.

Majoriteten av patienterna är pga nedsatt PS ej lämpliga för 2:a linjens cytostatikabehandling. PS 2 är i sig ett observandum med en gråzon till PS grad 3, som definitivt ej skall behandlas med Docetaxel eller Alimta.

Tarceva har en förmånligare toxicitetsprofil men fr.a hudbiverkningarna kan vara nog så besvärliga och försämra patientens livskvalitet.

Palliativ strålbehandling mot symtomgivande thoracal tumör eller metastaser inklusive hotande skelettmestaser ger god palliation hos majoriteten av patienterna och får ej underutnyttjas!

3: e linjens behandling:

Erlotinib (Tarceva) 150 mg per os dagligen.

Se ovan under 2:a linjens behandling.

Tarceva har i randomiserad studie jämfört BSC visat bättre överlevnad (MS ↑ 2 mån., 1- årsöverlevnad ↑ med 10 % från 20 till 30 %) och väsentligt bättre symtomlindring och livskvalitet. Aldrig rökare predikterade signifikant bättre överlevnad i multivariatanalys.

Aktivt rökande män med lungcancer har i hög frekvens K- ras mutation, vilket predikterar resistens mot TKI (tyrosinkinasinhibitor), varför behandlingsförsök med Tarceva till denna grupp förefaller tveksamt. Dessutom förefaller rökning inducera metabolismen av Tarceva till subterapeutiska koncentrationer.

Evaluera patienterna 1 gg / månad med klinisk undersökning, lungrtg och lab.prover. Om tumörstatus är svårevaluerat med slätrtg rekommenderas CT före start av Tarceva så att effekt / progress kan evalueras inom rimlig tid för undvikande av överbehandling.

Värdera symtomlindring / biverkningar. Fortsätt behandlingen om subjektiv eller objektiv respons / sjukdomsstabilisering. Rutinmässiga lab.prover mellan de månatliga kontrollerna är ej nödvändigt vid behandling med Tarceva.

Patienter som svarar på Erlotinib brukar typiskt erfara symtomlindring redan efter ngr veckors behandling, ej sällan redan efter 1 – 2 veckor.

Acneliknande hudutslag i ansiktet och på bröstet den besvärligaste biverkningen. Majoriteten får hudutslag vecka 2 efter start av behandlingen. Tetracyklin i tidigt skede den effektivaste behandlingen ex.vis Tetralysal 300 mg x2 eller Doxycyklin 2x1, som senare kan minskas till 300 mgx1 respektive 1x1. Vid svårare hudutslag (c:a 20 – 25 %) seponera Tarceva och återintroducera drogen i försiktigt eskalerande doser 50 mg → 75 mg → slutdos 100 - 125 mg dagligen.

Lokalt avancerad icke resektabel NSCLC stadium III A och III B:

Kemoradioterapi

A.

- Potentiellt kurativ intention.
- Selektion (bra PS, måttlig viktnedgång) väsentlig pga ökad akut toxicitet fr. a strålorsakad oesofagit och pneumonit.
- Fulldos systemiskt aktiv kemoterapi konkomitant med radioterapi bäst evidensbaserad i randomiserade studier dvs Cisplatin + Etoposid eller Vincaalkaloid.
- Veckovis radiosensiterande kemoterapi dåligt dokumenterad (endast 2 av 7 randomiserade studier visat signifikant förbättrad överlevnad)
- Carboplatin som radiosensiterande behandling dagligen eller veckovis är ej dokumenterat (2 randomiserade studier negativa)
- Behandlingen skall vara cisplatinbaserad vid kurativ intention.
- Adjuvant kemoterapi med Docetaxel skall ej ges pga negativ randomiserad studie (Hanna WLCC Seoul 2007) med ökad terapiorsakad mortalitet i adjuvantarmen.

Förutsättningar:

1. **Performance status 0- 1.**
2. **Viktnedgång högst 10 %** helst < 5 % senaste 3 – 6 månaderna
3. **Acceptabel lungfunktion** FEV1 \geq 40 % predicted.'
4. **Rimlig strålvoly.** Volymen av normal lunga som behandlas med 20 Gy eller mer (V₂₀) skall vara < 35 % pga ökad risk för allvarlig strålpneumonit vid V₂₀ 35 % eller mer ex.vis underlobstumör med kontralateral mediastinal körtelspridning.

Utredning:

Skärpt metastasutredning.

1. **Helkropp PET - CT.**

Kan förväntas uppgradera 20 –30 % av patienterna till stadium 4.
PET - CT avgränsar tumör från omgivande atelektas och tillåter mer elektiv mediastinal ”in field ” radioterapi.

Helkropp PET - CT **obligat**, när aggressiv kemoradioterapi planeras.

2. **CT eller MR av hjärnan**

Vid stadium III föreligger ökad risk för icke symtomgivande hjärnmetastas ssk vid adenocarcinom.

3. **Skelettscintigrafi (ej nödvändigt om helkropp PET - CT)**

Behandling:

En induktionskur Cisplatin + Gemcitabine eller Docetaxel. Strålbehandling startar dag 22 till slutdos ≥ 60 Gy. Under strålbehandlingen ges Cisplatin och Vinorelbin dag 1 + 8 + 29 och 36.

Metaanalyser (WLCC Seoul 2007) indikerar sammantaget att platinum + Gemcitabine eller Docetaxel möjligen kan vara något effektivare än platinum + Paclitaxel eller Vinorelbin. 3:e generations drog kan dock ej ges i fulldos eller nära fulldos under samtidig strålbehandling med undantag av Vinorelbin, vilket är rationalen bakom olika cytostatika under induktion och konkomitant strålbehandling

Patienten skall under strålbehandlingen erhålla full support inkluderande parenteral nutrition om nödvändigt. Avbrott i strålbehandlingen får endast göras på vitalindikation.

1. **En induktionskur med Cisplatin 80 mg / kvm i.v dag 1 plus Gemcitabine 1200 mg / kvm i.v dag 1 + 8 eller Cisplatin 75 mg / kvm i.v dag 1 plus Docetaxel 75 mg / kvm i.v dag 1.**
2. **Dag 22 (= dag 1) start radioterapi fraktionerat 2 Gy måndag till fredag till slutdos ≥ 60 Gy.**

Oesofagitskydd med Andapsin 10 ml x2 plus Omeprazol 20 mg 1x1 kan övervägas. Per oralt näringstillskott 200 ml x3 plus Calogen 30 ml x3. Vid dysfagi partiell eller full parenteral nutrition på liberal indikation. Blodstatus + neutrofiler och vikt kontrolleras 2 ggr / vecka under strålbehandlingen.

Vid feber akut blodstatus + neutrofiler, CRP, procalcitonin, lever – njurstatus och blododlingar. Starta skyndsamt sepsisbehandling med förslagsvis Meronem 500 mg x 3 (initialt 1 gram x 4 under de första dyggen om vita < 1.0). Ge **ej** aminoglykosid vid cisplatinbehandling.

Avbrott i strålbehandlingen får endast ske på vitalindikation såsom oesofagit grad 4 och neutropen sepsis.

3. **Under strålbehandlingen ges 2 fulldoskurer Cisplatin + Vinorelbin enligt ;**
Cisplatin 50 mg / kvm i.v dag 1 + 8 + 29 + 36 och Vinorelbin 20 mg / kvm i.v dag 1 + 8 + 29 + 36.

Doserna av Cisplatin och Vinorelbin kan om benmärgstoxicitet uppstår sänkas till 40 respektive 15 mg / kvm.

Med konkomitant kemoradioterapi med fulldos cisplatinbaserad kemoterapi ses en medianöverlevnad på mellan 17 – 24 månader och 5 – årsöverlevnad 15 – 20 %.

B.

Patienter som bedöms tveksamma avseende tolerans för cisplatinbaserad fulldos konkomitant kemoradioterapi kan erbjudas en mindre toxisk behandling med **veckovis radiosensiterande behandling med Paclitaxel.**

1. **2 induktionskuror med Carboplatin plus Gemcitabine** eller **Carboplatin + Alimta** med dosering som vid avancerad sjukdom.
2. **Radioterapi** med start 3 veckor efter kur 2 fraktionerat **2 Gy till slutdos ≥ 60 Gy** **konkomitant med Paclitaxel 60 mg / kvm i.v dag 1 + 8 + 15 + 22 + 29 och 36.**

Om excessiv toxicitet avbrytes den veckovisa behandlingen med Paclitaxel, vilket kan vara en fördel med denna behandlingsstrategi.

C.

Patienter med tveksam tolerans för concomitant kemoradioterapi pga nedsatt performance status (PS 2), viktnedgång $> 5-10\%$, associerad comorbiditet eller högre ålder kan erbjudas mindre toxisk **sekvensiell kemoradioterapi.**

Sekvensiell kemoradioterapi ger en signifikant lägre överlevnad vid 3 år jmf concomitant kemoradioterapi 18 versus 25 % (HR = 0.83, $p = 0,0026$) men med betydligt lägre grad 3-4 oesofagustoxicitet 3 resp. 18 % enligt färsk metaanalys baserat på individuellt uppdaterade patientdata omfattande 1200 patienter (WLCC Seoul 2007).

1. **2 induktionskuror med Carboplatin + Gemcitabine** eller **Carboplatin + Alimta** med dosering som vid avancerad sjukdom.
2. **Radioterapi** fraktionerat 2Gy måndag till fredag totalt 30 fraktioner till slutdos 60 Gy. Strålbehandlingen startar c:a 3 veckor efter kur 2.

D.

Palliativ radioterapi ges till patienter med symtomgivande lokalt avancerad tumör med eller utan separat palliativ kemoterapi, som ej är kandidater för radikal kemoradioterapi pga nedsatt performance status, påtaglig viktninskning, omfattande strålfält etc.

Individuell bedömning.

Om hotande lokalsymtom ex.vis hemoptyser, central tumörobstruktion, atelektas, central kärllkompression inkl. incipient v. cava superior syndrom prioriteras snabb start av palliativ strålbehandling eventuellt efterföljt av 2- 3 kurer palliativ kemoterapi efter individuell bedömning.

Hos en **mindre grupp** kan man överväga något mer ambitiös behandling med 2 - 3 induktionskurer efterföljt av palliativ strålbehandling fraktionerat 3 Gy till slutdos **30 - 39 Gy**, slutdos beroende på behandlingsrespons, strålvolum och patientrelaterade faktorer som performance status, ålder samt comorbiditet

Slutligen när strikt symtomlindring är den allt överskuggande ambitionen kan kortare fraktionering 4 Gy under 5 dagar till slutdos 20 Gy övervägas. Vid dåligt allmäntillstånd med relativt kort förväntad överlevnad och strikt symtompalliation kan även 17 Gy fördelat på två fraktioner med 1 veckas intervall övervägas.

1. **Palliativ radioterapi 3 Gy x 10 fraktioner** till slutdos **30 Gy** är standard.
2. Vid något högre ambition väljes **fraktionering 3 Gy x 13 fraktioner** till slutdos **39 Gy**.
3. Vid strikt symtompalliation på kortast möjliga tid väljes fraktionering **4 Gy under 5 dagar** till slutdos **20 Gy**. Vid kort förväntad överlevnad kan fraktionering **17 Gy** fördelat på 2 fraktioner med 1 veckas intervall även övervägas.

Adjuvant kemoterapi efter radikal lungkirurgi:

Metaanalys (LACE, Pignon ASCO 2006) omfattande 4 584 patienter från de fem största randomiserade studierna genomförda efter metaanalysen 1995 med adjuvant cisplatinbaserad kemoterapi visade en signifikant överlevnadsfördel för adjuvant kemoterapi med en absolut förbättring av 5 – årsöverlevnaden på drygt 5 % (HR 0,89, p= 0,0043). Progressionsfri överlevnad förbättrades på samma nivå.

Den positiva effekten var **stadieberoende** och ses definitivt i **stadium II och III** (HR 0,83) däremot ej i stadium IA (snarast negativ effekt) och **trend till bättre överlevnad i stadium IB.**

Stadium IA utgjorde dock en liten andel (8 %) av patienterna i denna metaanalys < 400 patienter av totalantalet 4584. 5 – årsöverlevnaden är 60 – 70% inom stadium IA och majoriteten av återfallen utgörs av metastaser, varför det är konceptuellt svårt att förstå, att stadium IA ej skall ha nytta av adjuvant kemoterapi.

I en större **metaanalys** (Stewart ASCO 2007, Arriagada WLCC Seoul 2007) baserad på 8147 patienter och individuellt uppdaterade patientdata från 30 randomiserade studier fann man en signifikant förbättrad överlevnad inom **alla stadier** (I – III) med HR 0,87 medförande en absolut förbättring av överlevnaden vid 5 år på 4 % från 60 till 64%. Även när de japanska Tegafurstudierna exkluderades (dominerande adenocarcinom och stadium I) kvarstod den positiva effekten av cisplatinbaserad adjuvant kemoterapi inom stadium I – III. Stadium I (2297 patienter) är dock ej separerad mellan IA och IB i metaanalysen. Patienter > 70 år utgör 13 % av populationen och i denna subgrupp sågs motsvarande överlevnadsförbättring.

På nuvarande kunskapsnivå kan sammanfattningsvis ingen tydlig rekommendation ges avseende adjuvant kemoterapi vid radikalt resecerad stadium IA och IB.

Cisplatin plus Vinorelbin förefaller vara den effektivaste kombinationen (HR 0,8). 1888 patienter erhöll Cisplatin + Vinorelbin i metaanalysen

(Pignon ASCO 2006) och den absoluta överlevnadsförbättringen vid 5 år var 9 % med HR 0,68 och 0,62 för respektive stadium II och III.

Retrospektiv subgruppsanalys av äldre > 65 år i den kanadensiska studien JBR 10 visade en signifikant överlevnadsfördel till förmån för adjuvant Cisplatin + Vinorelbin trots lägre dosintensitet jmf yngre. 5- årsöverlevnaden var markant högre 66 jämfört 46 % i observationsgruppen men analysen baseras på 155 patienter och bör tolkas med viss försiktighet tills vidare.

Data rörande patienter > **75 år** saknas och adjuvant kemoterapi kan ej rekommenderas för närvarande

Äldre < 75 år i gott performance status och avsaknad av terapibegränsande comorbiditet bör dock ej förnekas möjligheten av ökad bot med adjuvant kemoterapi enbart baserat på ålder.

CISCA metanalys (ASCO 2006) med individuellt uppdaterade patientdata omfattande 2968 patienter visade en modest signifikant överlevnadsfördel till förmån för Cisplatin jmf Carboplatin vid kombination med 3:e generationens cytostatika och vid icke skvamös lungcancer (HR 1,11, p = 0,026) vid avancerad sjukdom. Metaanalysen stärker ytterligare indikationen, för att i 1:a hand rekommendera cisplatinbaserad kemoterapi vid kurativ intention.

Den postoperativa lungcancerpopulationen är **vulnerabel** och endast c:a 60 – 70 % klarar att genomföra 3 kurer med cisplatinbaserad kemoterapi. Den terapibegränsande faktorn är fr.a cisplatinorsakad **fatigue** och emesis. Patienter som genomgått pulmectomi har därtill en ökad risk för toxicitet. Terapiorsakad mortalitet < 1 % i adjuvantstudierna är visserligen lågt men bör beaktas.

Urvalskriterier för adjuvant kemoterapi:

1. Resecerad stadium II och III.

2. Stadium IB individuell bedömning baserat på tumörstorlek (> 4 cm), differentieringsgrad, vaskulär invasion.

Högt PET – upptag med SUV max $\geq 5,5$ på preoperativ PET är en oberoende stark prediktor för relaps inom stadium IB. Relapsfrekvens 46 % jämfört 17 % vid SUV max $< 5,5$ (WLCC Seoul 2007).

Metaanalys av PET – studier inom stadium I – III / IV talar för att högt PET-upptag (SUV max) är en oberoende prognostisk variabel vid NSCLC (WLCC Seoul 2007 IASLC Staging Project).

Data ger således stöd, för att beakta högintensivt PET – upptag vid beslut om ev adjuvant kemoterapi vid stadium I.

3. Stadium IA individuell bedömning (se ovan). Adjuvant kemoterapi kan övervägas vid förekomst av negativa prognostiska faktorer såsom lågt differentierad cancer, vaskulär invasion, snäv radikalitetsmarginal etc samt något yngre patient med bra performance status och avsaknad av betydelsefull comorbiditet.

4. Patienten skall ha återhämtat sig efter operationen med PS 0-1 (2).

5. Ingen allvarlig comorbiditet och försiktighet vid pulmectomi.

6. Ålder < 75 år och försiktighet vid ålder > 70 år (PS 0 – 1, ingen allvarlig comorbiditet).

7. Kemoterapi bör helst starta inom 8 veckor efter operationen.

8. Antal kurer 3 – 4. Det mest optimala är sannolikt 4 kurer men en minoritet orkar med 4 kurer pga fr.a progressiv fatigue.

I första hand rekommenderas **Cisplatin + Vinorelbin** (evidensbaserat). Patienter som pga PS 2, comorbiditet eller högre ålder ej bedömes tolerera cisplatin föreslås **carboplatinbaserad kemoterapi** (ej evidensbaserat).

I CALGB – studien (334 patienter) med adjuvant Carboplatin + Paclitaxel stadium I B sågs ingen signifikant ökning av överlevnaden vid 4 år däremot signifikant bättre progressionsfri överlevnad och i subgruppsanalys signifikant bättre överlevnad vid tumörstorlek > 4 cm. Studien är sannolikt underdimensionerad för påvisande av signifikant överlevnadsförbättring. Baserat på CALGB- studien rekommenderas vid intolerans för cisplatin kombinationen **Carboplatin + Paclitaxel** i första hand (se nedan).

Rekommenderade regimer i fallande gradering:

1. Cisplatin 50 mg / kvm i.v dag 1 + 8 plus Vinorelbin 25 mg / kvm i.v dag 1 + 8 med cykelintervall 21 dagar.

Vid toleranssvårigheter kan Cisplatin dosen sänkas till 40 mg / kvm dag 1 + 8.

Se ssk PM hydrering och antiemetikaprofylax vid cisplatinbehandling.

2. Carboplatin AUC 6 i.v dag 1 plus Paclitaxel 200 mg / kvm i.v dag 1 med cykelintervall 21 dagar.

3. Carboplatin AUC 5 i.v dag 1 plus Gemcitabine 1250 – 1000 mg / kvm i.v dag 1 + 8 med cykelintervall 21 dagar.

Denna regim föredras framför Carboplatin + Paclitaxel vid känd neuropatisktjukdom eller hög risk för paclitaxelutlöst neuropati ex.vis flerårig diabetessjukdom.

4. Alimta 500 mg / kvm i.v dag 1 plus Carboplatin AUC 5 i.v dag 1.

Liksom övriga Carboplatinbaserade regimer saknas evidens i den adjuvanta behandlingssituationen men regimen har en förmånlig toxicitetsprofil (evidensbaserat).

Glöm ej vitaminsupplementering.

Postoperativ strålbehandling (PORT):

PORT- metaanalys (Lancet 1998) visade en negativ effekt av postoperativ strålbehandling på överlevnad vid pN0 och pN1- sjukdom och ingen överlevnadsförbättring vid pN2- sjukdom. Däremot noterades en minskad lokalrecidivfrekvens med PORT främst vid pN2 utan att överlevnaden förbättrades.

Metaanalysen har dock kritiserats fr.a pga inklusion av studier från 60 – talet med suboptimal stadiindelning / dosplanering och användande av cobolt 60- maskiner liksom inklusion av N0- sjukdom.

En retrospektiv genomgång av PORT omfattande en populationsbaserad cohort på 7465 patienter (Lally et all. J Clin Oncol 2006) bekräftar PORT- metanalysen med negativ effekt på överlevnad vid pN0 och pN1- sjukdom. Däremot sågs en signifikant förbättrad överlevnad vid pN2- sjukdom (HR 0,855, p = 0,0077) motsvarande en absolut ökning av 5 – årsöverlevnaden med 7%.

ANITA- studien har analyserat den grupp som randomiserades till strålbehandling utöver adjuvant kemoterapi och den bästa överlevnaden vid stadium III (pN2) erhöles vid sekvensiell adjuvant kemoterapi efterföljt av mediastinal strålbehandling.

Sammanfattningsvis skall **PORT definitivt ej ges vid pN0 och pN1 –sjukdom.**

Kunskapsläget vid **pN2** är otillräckligt för definitiv rekommendation.

Rekommendationer PORT:

1. **Makro och mikroskopiskt tveksam radikalitet** bronkstump / mediastinum eller perifert mot pleura parietale / thoraxvägg. Fraktionering 2 Gy till slutdos 50 Gy vid mikroskopisk kvarvarande sjukdom och till slutdos ≥ 60 Gy vid makroskopisk icke- radikalitet.

Innan beslut om PORT skall patientens postoperativa cardiopulmonella tolerans värderas med dynamisk spirometri, artärblodgas och 6 min. gångtest.

2. Vid påvisad **N2 – spridning - individuell bedömning.**

Spridning till multipla N2, perinodal växt, engagemang av högsta resecerade N2- körtelstation, ofullständig lymfkörteldissektion och mikroskopiskt snäva marginaler indikerar samtliga ökad risk för lokalrecidiv och stärker indikationen för PORT.

Av toxicitetsskäl rekommenderas **sekvensiell kemoradioterapi.**

Metaanalys (WLCC Seoul 2007, Arriagada) med individuellt uppdaterade patientdata och omfattande 11 randomiserade studier med totalt 2626 patienter jämförande kirurgi + radioterapi + kemoterapi versus kirurgi + radioterapi visade en signifikant överlevnads fördel med tillägg av kemoterapi med en ökning av 5 – årsöverlevnaden på 5% från 29 till 34 %.
(HR 0,88, p = 0,0062)

10 av studierna använde sekvensen radio → kemoterapi.

Den samlade evidensen talar således för **sekvensen PORT efterföljt av adjuvant kemoterapi.**

Strålbehandling vid medicinskt inoperabel NSCLC stadium I :

1. Hos patienter med NSCLC stadium I, som ej tolererar kirurgi pga hög ålder, comorbiditet och nedsatt cardiopulmonell funktion är **stereotaktisk hypofraktionerad strålbehandling (SRT)** ett terapeutiskt alternativ. SRT ger en biologiskt ekvivalent dos jmf konventionell fraktionering på c:a 100 Gy, som är en potentiellt tumörablativ stråldos. Lokal tumörkontroll vid 2 år är hög omkring 85 – 95 % i redovisade studier. Hypofraktionerad SRT ges vanligen som 3 under loppet av c:a 1 vecka till en slutdos 45 – 66 Gy.

Lämpliga fall är **perifera T1 / T2 – tumörer** med maximal diameter **5 cm eller mindre**. Tumorn skall ej vara belägen nära centrala bronker / kärl eller mediastinala strukturer som oesofagus.

Helkropp PET – CT är obligat för uteslutande av körtelspridning och perifera metastaser, innan remiss till Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset.

Avsaknad av cytopatologisk diagnos kan accepteras, om konstaterad radiologisk tillväxt av CT-morfologiskt suspekt cancer och positivt upptag på PET.

2. Patienter ej lämpliga för SRT behandlas med radikal **konventionell strålbehandling** till slutdos $\geq 66 - 74$ Gy beroende på strålvolym.

Kirurgi vid lungcancer:

Radikal lungkirurgi vid **kliniskt stadium I + II** erbjuder den största möjligheten till långtidsöverlevnad och bot och är rekommenderad behandling. Förutsättning är att patientens **cardiopulmonella funktion** tolererar planerat ingrepp. Standardingreppet är lobectomi men även bilobectomi och pulmectomi om så krävs för radikalitet. Högersidig pulmectomi mer riskfylld med högre postoperativ morbiditet och mortalitet jmf vänstersidig pulmectomi. Vid begränsad cardiopulmonell funktion kan parenkymsparande lungkirurgi såsom segment eller generös kilresektion övervägas.

Pulmectomi är ett bestående belastande ingrepp och en ökad trend till förmån för ”sleeve” resektion bronk/ lungartär med sparande av icke tumörbärande lob är notabelt under de senaste 10 åren under förutsättning att radikaliteten ej äventyras. Långtidsöverlevnaden vid radikal ”sleeve” lobectomi tycks ej vara sämre jmf pulmectomi.

Lungkirurgi utföres också av **selekterade fall med kliniskt stadium III** antingen som primärbehandling eller ingående i multimodal behandling. Kliniska stadier som kan vara aktuella för kirurgi efter noggrann selektion är T3 N1, begränsad ”non-bulky” N2 och T4 N0-1.

Avseende N2- sjukdom har ”IASLC staging project” identifierat bättre prognos för **singelstation N2- spridning** jmf multipla N2-stationer, liksom bättre prognos för tumörer inom vänster ovanlob med ”skip” metastaser till lymfkörtlar inom **aortopulmonella fönstret**, vilket bör beaktas vid ställningstagande till eventuell lungkirurgi. Singelstation N2 har i själva verket en prognos jämförbar med multipel N1 – spridning (WLCC Seoul 2007, J Thor Onc July 2007).

När kirurgi överväges vid kliniskt **stadium III**, som primärbehandling eller som delkomponent i multimodal terapi, är **selektion** en kritisk faktor. Notabelt i alla publicerade studier rörande kirurgi inom **stadium III** är **yngre ålder** (medianålder < 60 år), majoriteten bra **performance status 0-1** liksom **viktminskning 5 % eller mindre** samt tillräckligt bra **cardiopulmonell funktion**.

Risken för icke symtomgivande metastaser vid kliniskt stadium III baserat på klinisk evaluering och konventionell CT är ökad (c:a 15 – 30 %) och understryker kravet på **skärpt metastasutredning**, innan ställningstagande till komplex lungkirurgi;

1. **Helkroppss PET – CT** obligat. Uppgradering till stadium IV kan ses hos c:a 15 – 20 % av patienterna!
2. **Mediastinoskopi**. Skall utföras även om neg PET avseende mediastinala körtlar, falskt negativ i c:a 10 % totalt och vid större körtlar med korta diametern > 15 mm falskt negativ i c:a 20 % (WLCC Seoul 2007). Slutligen är påvisande av mikroskopisk N3- spridning kontraindicerande för lungkirurgi.
3. **MR eller kontrast CT av hjärnan**.

Superior sulcus tumör / Pancoast cancer:

Tumör som växer apicalt i thoraxaperturen, som oftast presenterar sig med värk strålande ut i C8 och T1 / T2 dermatomen dvs ulnara delen av armen och ” referred pain ” lokaliserad till skuldran, scapula och pectoralisregionen. Horner syndrom med mios, ptos och enopthalmus samt ofta ipsilateral anhidros i ansiktet med kontralateral hyperhidros beror på destruktion av sympaticus / ganglion stellatum. I tidigt skede kan man se ipsilateral mydriasis och hyperhidros beroende på nervirritation och sympatisk överstimulering, som successivt övergår i det typiska Horner - syndromet.

Tillståndet misstolkas ej sällan under lång tid som lokal axelvärk orsakad av tendinit etc.

Tumören växer in i nedre delen av plexus brachialis, engagerar ofta övre revbenen / kota / ganglion stellatum eller subclaviakärnen. Det senare ses i tidigt skede vid sk ventral typ av Pancoast cancer till skillnad från den dorsala typen, som ofta engagerar kota och sympaticus med ganglion stellatum. Den ventrala typen av Pancoast-cancer misstolkas ej helt sällan av kliniker som icke Pancoast-cancer, eftersom den typiska smärtlokaliseringen kan saknas. Den skall dock behandlas som typisk Pancoastcancer.

Pancoastcancer har under lång tid, om operabel, behandlats med preoperativ strålbehandling efterföljt av en bloc kirurgi med 5-årsöverlevnad c:a 30 %.

Vid N2 – spridning, vilket förekommer hos c:a 20 % är 5-årsöverlevnaden 0 %, vilket understryker vikten av uteslutande av N2 – sjukdom.

Intergroup studie 0160 omfattande 110 patienter från olika amerikanska centra är publicerad i JCO jan 2007. Det är den största publicerade fas II – studien vid Pancoastcancer (randomiserade studier kan ej förväntas mht tumörtypens relativa sällsynthet) behandlade med cisplatinbaserad induktionskemoradioterapi efterföljt av en bloc resektion.

76 % genomgick mikroskopiskt radikal kirurgi, patologisk komplett respons eller kvarvarande mikroskopiska foci förelåg hos 56 %. 5- årsöverlevnad var 44 % för alla patienter och 54 % efter komplett resektion. Ingen skillnad sågs mellan tumörstadium T3 respektive T4.

1/3 med komplett patologisk respons (inga kvarvarande mikroskopisk foci) hade den bästa prognosen med 70 % 5 – årsöverlevnad. Den vanligaste relapsorsaken var hjärnmetastaser. Lokalrecidiv sällsynt endast 10 patienter totalt.

3 patienter (2.7 %) avled under induktionsbehandlingen pga terapiorsakade komplikationer bl.a leukopen sepsis och 2 patienter (2.3 %) avled postoperativt i multiorgansvikt.

Föreslagen behandling vid Pancoastcancer baseras huvudsakligen på denna studie.

Utredning potentiellt operabel Pancoastcancer (T3 - T4, N0 – N1):

1. Patienten skall bedömas vara potentiellt resektabel av **thoraxkirurg** med cardiopulmonell tolerans för aggressiv induktionskemoradioterapi och en bloc kirurgi.
2. **MR av thoraxaperturen / plexus brachialis / kotpelaren övergång hals – brösttryggrad, subclaviakärnen** för bedömning av tumörens engagemang av neurovaskulära kritiska strukturer.
3. **Helkroppss PET – CT.**
4. **Mediastinoskopi** obligat även om PET negativa mediastinala körtlar.
5. **MR av hjärnan.** Kan med fördel samordnas med MR av thoraxaperturen.

CT – angiografi är av stort värde vid misstanke på överväxt på subclaviakärnen.

CT- angiografi ersätter dock ej MR för bedömning av infiltrationen inom plexus brachialis och kotpelaren ex.vis foramina intervertebralia.

Horners syndrom med motorisk påverkan inom C8 / T 1 – 2, revbensdestruktion, inväxt i kota och subclaviakärnen är negativa prognostiska faktorer. Den starkaste negativa prognostiska faktorn är dock spridning till N2 eller N3 körtlar, vilket understryker kravet på **preoperativ mediastinoskopi.**

Observera att **begränsad T4** icke är kontraindikation för kirurgi (ingen påvisad överlevnadsskillnad mellan T3 och T4 i ovan relaterade multicenterstudie) men förutsätter multidisciplinär kirurgi med engagemang av kärl - respektive neurokirurg.

Behandling Pancoastcancer:

1. **En induktionskur** med Cisplatin kombinerat med Gemcitabine eller Docetaxel med dosering som vid kemoradioterapi för icke resektabel stadium III närmare beskrivit på sid 23 i vårdprogrammet.
2. **Dag 22** startar **strålbehandling** 2 Gy totalt 22 fraktioner till slutdos **44 Gy**.
3. **Dag 22** (= dag 1) startar **konkomitant kemoterapi** med **Cisplatin 40 mg / kvm i.v och Vinorelbin 20 mg/ kvm i.v dag 1 + 8 + 22 + 29**.

Om tecken på benmärgsintolerans kan dosen av Cisplatin sänkas till 30 – 35 mg / kvm och dosen Vinorelbin sänkas till 15 mg / kvm.

4. Utvärderande **kontrast CT thorax / övre buk** utföres **vecka 4** under kemoradioterapin.
5. Förnyad diskussion **thorax / onkologrond** vecka 4 för slutgiltigt ställningstagande till kirurgi eller fortsatt strålbehandling.
6. Om **operation** utföres den **4 – 5 veckor efter avslutad kemoradioterapi**.

Om utvärderande CT visar att **inoperabilitet** föreligger fortsätter **strålbehandlingen utan avbrott** till slutdos ≥ 60 Gy.

T4 N0 – N1:

Samma kriterier som beskrivits för Pancoastcancer kan även appliceras för **väl utvalda patienter med central tumör med begränsad mediastinal inväxt** (vilket kan vara svårbedömt på CT med risk för både över och underdiagnostik).

Förutsättningar utöver angivna för Pancoastcancer enligt ovan är att **thoraxkirurg** bedömer patienten vara resektabel med **lobectomi** .

Finns uppenbar **risk för pulmectomi** skall man avstå och istället ge **definitiv kemoradioterapi**. Morbiditet och mortalitet vid pulmectomi ssk högersidig pulmectomi efter induktionskemoradioterapi är för hög med i randomiserad studie 25 % mortalitet pga postoperativ ARDS i den kvarvarande lungan med multiorgansvikt och död.

Preoperativ utredning som vid Pancoastcancer fränsett MR av thoraxaperturen.

Samma **induktionskemoradioterapi som vid Pancoastcancer** ges i omsorgsfullt selekterade fall med **T4 N0 – 1**.

Stadium III A - N2:

Intresset för induktionskemoterapi ± radioterapi efterföljt av resektion vid stadium IIIA - N2 stimulerades under 90 – talet av två positiva små randomiserade studier, som visade en tydlig överlevnadsfördel för induktionskemoterapi + kirurgi jmf kontrollarmen kirurgi (Rosell, N Eng J Med 1994, Roth, J Natl Cancer Inst 1994).

Metaanalys har också visat, att neoadjuvant kemoterapi + kirurgi vid stadium III A- N2 ger en signifikant förbättrad överlevnad jmf enbart kirurgi med HR 0,66 (Berghmans, Lung Cancer 2005).

IIIA – N2 är dock en mycket heterogen grupp med begränsad mikroskopisk spridning till 1 högst 2 lymfkörtlar → multipel N2 – spridning → ”bulky” N2 med extrakapsulär växt,.

EORTC 08941 behandlade patienter med primärt icke-resektabel IIIA- N2 med induktionskemoterapi 3 kurer och responderande patienter randomiserades till kirurgi eller definitiv radioterapi. Ingen skillnad i överlevnad noterades med 16 respektive 17 % 5- årsöverlevnad.

”Intergroup study 0139” randomiserade 429 patienter med tekniskt resektabel N2- sjukdom till en kontrollarm med definitiv fulldos cisplatinbaserad kemoradioterapi och induktionskemoradioterapi efterföljt av kirurgi.

Progressionsfri överlevnad signifikant bättre i kirurgiarmen men medianöverlevnad (23.6 resp 22.2 månader) och 5- årsöverlevnad (27 resp 20 %) utan signifikant skillnad.

Mortalitet postoperativt hos **pulmectomerade** 26 % men enbart 1 % efter **lobectomi**.

Mediastinal körtelsterilisering erhöles hos 46 % i kirurgiarmen med 40% överlevande vid 5 år.

Retrospektiv explorativ subgruppsanalys visade en signifikant bättre 5- årsöverlevnad hos lobectomerade 36 % jmf matchad kontrollgrupp i kemoradioterapiarmen 18 % 5-årsöverlevnad. Lokal progression / relaps dessutom halverad i kirurgiarmen 11 versus 22 %.

Konklusionen av dessa båda studier är att definitiv **kemoradioterapi är standard** vid mer avancerad N2- sjukdom (primärt icke- resektabel och marginellt resektabel).

Det är möjligt men ej bevisat , att trimodal behandling kan förbättra överlevnaden förutsatt resektionen kan begränsas till lobectomi.

Mediastinal körtelsterilisering (N2 → N0/1) har genomgående i fas II och III- studier visat sig vara den tyngsta prognostiska faktorn för långtidsöverlevnad vid induktionsbehandling av stadium IIIA- N2.

I de fall man ej uppnår mediastinal körtelsterilisering är prognosen dålig och kirurgi bör helst undvikas med 5 – årsöverlevnad c:a 10% . Det är dock svårt, att fastställa detta efter induktionsbehandlingen och remediastinoskopi är ej en framkomlig väg pga lägre sensitivitet och tekniska svårigheter ssk när strålbehandling ingår i induktionsbehandlingen.

Preliminära data talar dock för att evaluering med **PET- CT** avseende primärtumörrespons efter induktionskemoterapi i kombination med **EBUS** kan förbättra selektionen till kurativ kirurgi av stadium IIIA - N2.

Leuven Lung Cancer Group (WLCC Seoul 2007) visade i en retrospektiv genomgång, att minskning av SUVmax i primärtumören med 60 % eller mer efter 3 kurer induktionskemoterapi predikterade hög sannolikhet för mediastinal sterilisering och långtidsöverlevnad (5-årsöverlevnad 47 rep 13 %).

Radioterapins plats preoperativt är kontroversiell och mediastinal sterilisering har uppnåtts i jämförbar nivå 40 – 60 % med Cisplatin + Gemcitabine eller Docetaxel utan preoperativ radioterapi i prospektiva fas II – studier. Det finns en trend för ökad postoperativ morbiditet och mortalitet, när induktionsbehandlingen även innefattar radioterapi främst avseende bronkopleural fistel och postoperativ ARDS.

I avvaktan på resultatet av nyligen startad randomiserad fas III studie (RTOG 0412 / SWOG 0332) direkt jämförande induktionskemoterapi ± radioterapi före kirurgi vid resektabel ” lågvoly ” N2 – sjukdom föreslås därför i vårdprogrammet induktionskemoterapi.

Induktionsbehandling stadium IIIa – N2:

Majoriteten av patienter med stadium IIIA – N2 skall behandlas med definitiv **kemoradioterapi** dvs ej kirurgi!

1. **Selekterade** något yngre patienter med bra PS 0-1, viktminskning högst 5%, ingen comorbiditet av betydelse. Funktionell tolerans för induktionskemoterapi och lungkirurgi.
2. **Begränsad IIIA- N2** med **mediastinoskopiskt** påvisad spridning till **en högst två lymfkörtelstationer**. Ingen påvisad perinodal växt mikroskopiskt.
3. **Thoraxkirurg** bedömer att sjukdomen är resektabel med **lobectomi** och lymfkörteldissektion. Om risk för **pulmectomi** skall patienten behandlas med definitiv kemoradioterapi, ej kirurgi!
4. **Helkropp PET – CT och MR huvud** utföres alltid före start av induktionskemoterapi.

5. 3 kurer induktionskemoterapi med **Cisplatin 80 mg / kvm i.v dag 1 plus Gemcitabine 1200 mg / kvm i.v dag 1 + 8** eller

Cisplatin 75 mg / kvm i.v dag 1 plus Docetaxel 75 mg / kvm i.v dag 1. Cykelintervall 21 dagar.

6. Evaluering vecka 3 i kur 3 med **PET – CT** och eventuellt **EBUS-diagnostik** av suspekta kvarvarande körtlar. OBS att kvarvarande PET- positiva lymfkörtlar kan vara inflammatoriskt orsakat.

Minskning av SUVmax 60 % eller mer i primärtumören tycks av preliminära data att döma vara en prediktor för mediastinal ”downstaging” och bättre prognos.

7. Ny thoraxrond för definitivt beslut om kirurgi, som isåfall utföres **4- 6 veckor efter start av kur 3.**

Om ej kirurgi ges istället kompletterande **strålbehandling** till slutdos ≥ 60 Gy med **konkomitant veckovis Paclitaxel 60 mg / kvm dag 1 + 8 + 15 + 22 + 29 och 36** med start c:a 3 veckor efter 3:e cytostatikakuren.

Hydrering vid Cisplatinbehandling:

Prehydrering och posthydrering fundamentalt för att minimera nefro och ototoxicitet av Cisplatin.

- Cisplatin är kontraindicerat vid nedsatt njurfunktion. **Beräknad clearance** skall vara minst **50 ml/ min**. Beräkna clearance utifrån aktuellt kreatinin och Cockcroft- Gault formel. Om osäkerhet bestäm Cystatin-C / skattad GFR ml/ min/ korrigerad till standardiserad kroppsytta 1.7 kvm. **Okorrigerad GFR ml/ min** = korrigerad GFR multiplicerat med patientens kroppsytta dividerat med 1.7
 - Om anamnestiskt nedsatt hörsel måste **audiogram** först utföras.
 - Instruera om **rikligt vätskeintag** 1.5-2 liter dygnet innan behandling.
 - Cave **aminoglykosid** under och 1 mån efter Cisplatinbehandling.
1. **Prehydrering** med **1 liter 0.9 % NaCl** ges under **1.5 – 2 tim**.
 2. **Cisplatin** blandas med **1 liter 0.9% NaCl** och infunderas under **2 tim**.
 3. **500 ml 15% Mannitol** infunderas parallellt med Cisplatin under **2 tim**.
 4. **Posthydrering** med **1 liter 0.9% NaCl** under 1.5- 2 tim.

Riklig diures $> 100 \text{ ml / tim}$ ($> 400 \text{ ml / 4 tim}$). Vid behov ges liten dos Furix 10 – 20 mg i.v.

Instruera om rikligt vätskeintag dygnet efter Cisplatininfusionen.

Rekommendationer antiemetikabehandling Cisplatin:

<u>Läkemedel</u>	<u>dag 1</u>	<u>dag 2</u>	<u>dag 3</u>	<u>dag 4</u>
Emend	125 mg po	80 mg po	80 mg po	0
Betapred	12 mg iv	8 mg po	8 mg po	ev 8 mg po
Aloxi eller	250 µg iv	0	0	0
Zofran	8- <u>16 mg x 2</u> iv	0	0	0

Emend ges per oralt 1 tim före kemoterapi dag 1 och på morgonen dag 2 plus 3.

Betapred ges i.v 30 min innan kemoterapi dag 1 och på morgonen per os dag 2 och 3 (ev dag 4)

Aloxi 250 mikrogram ges i.v 30 min innan kemoterapi endast dag 1. Dosen skall ej upprepas den närmaste 7- dagarsperioden. Den skiljer sig från övriga 5-HT3- antagonister genom sin långa halveringstid c:a 40 timmar dvs 10 ggr längre än Zofran.

Zofran ges 8 – 16 mg x 2 i.v dag 1 och är ett billigare alternativ till Aloxi.

Obs att jämförbara doser i studier har varit Aloxi (palonosetron) 250 mikrogram i.v dag 1 och Zofran (Ondansetron)= 32 mg i.v dag 1. Enligt Läkemedelsverkets utvärdering förefaller Aloxi 250 mikrogram vara bättre jmf 32 mg Zofran vid måttligt emetogen kemoterapi (Cisplatin \leq 50 mg/kvm + övriga cytostatika) men väsentligen jämförbar vid högemetogen kemoterapi (Cisplatin \geq 60 mg/ kvm + övriga cytostatika)

Denna **trippelkombination** skall alltid användas som antiemetisk behandling vid Cisplatinbehandling och baseras på ASCO guidelines 22 maj 2006.

Emend (aprepitant) är en substans P / neurokinin- 1 receptorantagonist med god effekt på fr.a sent (> 16 tim) illamående och kräkningar utlöst av högemetogen kemoterapi såsom Cisplatin. Drogen har en väsentligen godartad biverkningsprofil med ökad frekvens av huvudvärk, asteni, hicka och diarre. Drogen är ett CYP3A4-substrat och både hämmar och inducerar CYP3A4 samt inducerar CYP2C9 med komplexa interaktioner som följd (se **FASS**).

Betapreddosen ovan är vald mht interaktionen med Emend.

Illamående/ kräkningar vid Cisplatinbehandling har ett två-fasigt förlopp med tidigt illamående (< 24 tim) och en sen fas. Bästa effekten mot tidigt illamående har kombinationen cortison + 5-HT3-antagonist (Aloxi / Zofran). Mot fördröjt illamående har tidigare endast cortison en väldokumenterad effekt. Emend är därför ett värdefullt tillskott för bättre kontroll av fr.a sent illamående och kräkningar vid högemetogen cytostatikabehandling. Dokumentationen är numera övertygande och ASCO har därför uppdaterat guidelines den 22 maj 2006 och rekommenderar trippelkombinationen Aprepitant, Cortison och 5 HT3-antagonist enligt ovan som standard vid högemetogen cytostatikabehandling.

Primperan och **Postafen** eller **Stemetil** kan ha antiemetisk tilläggseffekt, vilket kan utnyttjas vid behov i selekterade fall;

1. **Primperan** p.o 10 mg 2 tbl 2-3 ggr dagl
(max.dos 20 mg 3 ggr dag l) alternativt supp Primperan 20 mg 2 –3 ggr dagl (max.dos 20 mg 3 ggr dagl).
2. **Postafen** 25 mg 2 ggr dagl.
3. **Stemetil** 5- 10 mg 3 ggr dagl. (obs kan förlänga QT-intervallet hos hjärtsjuka).

Vid **antecipatoriskt illamående** rekommenderas **Temesta** 0.5 mg 2-3 ggr dagl alt **Xanor** i samma dosering. Starta på kvällen innan planerad kemoterapi och fortsätt behandlingen under dag 1 och därefter individuellt tom dag 2-3.

