

Medicinsk behandling af lungecancer

Anders Mellemegaard¹, Jon Lykkegaard Andersen² & Seppo Langer³

STATUSARTIKEL

1) Onkologisk Afdeling, Bornholms Hospital
2) Onkologisk Klinik, Herlev Hospital,
3) Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V04180262

Lungecancer er den cancersygdom, som er årsag til flest dødsfald i den vestlige verden [1]. Samtidig er årsagsforholdene bedre beskrevet for lungecancer end for de fleste andre cancerformer. Man antager, at 90% af lungecancertilfældene kan tilskrives tobaksrygning, hvilket betyder, at disse lungecancertilfælde i princippet kan forebygges [2]. I Danmark diagnosticeres der årligt over 4.700 tilfælde af lungecancer. Antallet er svagt stigende, hvilket primært skyldes befolkningens stigende levealder [3]. Prognosen for patienter med lungecancer er forbedret markant i løbet af de seneste ti år. Andelen af operable patienter, der overlever fem år, er steget fra 35% til 50%. Andelen af alle lungecancerpatienter, der er i live to år fra diagnosetidspunktet, er steget fra 20% til 30%, og femårsoverlevelsen som helhed er steget fra 8% til over 15% [3].

Den medicinske behandling af lungecancer har gennemgået en betydelig udvikling i de seneste 20 år. I 1990'erne gav man lindrende kemoterapi til et mindretal af patienterne med inoperabel lungecancer, og hovedparten af patienterne fik *best supportive care*, dvs. lindrende strålebehandling, steroider og smertebehandling. I dag får hovedparten af alle lungecancerpatienter systemisk behandling.

I mange år har man skelnet mellem småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungecancer (NSCLC). Denne inddeling bygger på væsentlige forskelle i de to sygdomsgruppers udvikling. SCLC opfattes nu som en af flere former blandt de neuroendokrine cancersygdomme, og NSCLC opdeles patoanatomisk i pladecellederiveret (planocellulær) og ikkepladecellederiveret (ikkeplanocellulær) [2]. I nogle tilfælde er NSCLC karakteriseret ved visse aktiverende mutationer (såkaldte *driver*-mutationer), som er væsentlige for sygdommens udvikling, f.eks. *ALM-EML4*-translokationer eller *EGFR*-mutationer. For disse specifikke undergrupper findes der målrettet behandling. Man vil også i dag vurdere

tilstedeværelsen af lokal immunreaktion i cancervævet mhp. muligheden for behandling med immunterapi.

Patienter med lungecancer opdeles overordnet set i tre grupper efter graden af sygdomsudbredelse: 1) Patienter med lokaliseret sygdom, som er egnet til kirurgisk behandling, 2) patienter med lokalavanceret sygdom, hvor der er en ikkeoperabel tumor og/eller mediastinale lymfeknuder, og 3) patienter med metastatisk sygdom (**Tabel 1**). Vigtige parametre ved valg af behandling er patientens præferencer, almentilstand og komorbiditet. Ud over stadiet er performancestatus den vigtigste prognostiske faktor. Under behandlingsforløbet er understøttende behandling, dvs. støtte til god ernæring, fysisk aktivitet, psykisk støtte og behandling af bivirkninger og komplikationer særdeles vigtig for forløbet og udfaldet.

NEUROENDOKRIN LUNGEACANCER

Neuroendokrin lungecancer omfatter SCLC, som udgør ca. 15% af alle lungecancertilfælde, storcellet neuroendokrin lungecancer (3%) samt typiske og atypiske karcinoider [4]. Hjørnестenen i behandlingen er kemoterapi, og der har på dette område kun været meget begrænset udvikling i den senere årrække. Har sygdommen ikke spredt sig ud over et afgrænset område i thorax, taler man om begrænset sygdomsstadie, og her har kurativt intenderet kombineret stråle- og kemoterapi en rolle, med en femårsoverlevelse på 25%. For hovedparten af patienterne er sygdommen dissemineret på diagnosetidspunktet, i udvidet sygdomsstadie eller tilbagefald efter tidligere kurativ behandling. Her vil pallierende kemo- eller stråleterapi være den eneste behandlingsmulighed. Udvalgte patienter, som har begrænset og udvidet sygdomsstadie og responderer på behandlingen, tilbydes profylaktisk helhjernebestråling, der er påvist at nedsætte risikoen for hjernemetastaser. Bestrålingen medfører dog risiko for nedsat kognitiv funktion efterfølgende. Selv om de fleste patienter responderer godt initialt og opnår tydelig lindring af symptomerne, er remissionen ofte af få måneders varighed, og effekten af efterfølgende kemobehandlinger er begrænset og kortvarig. Genbehandling giver dog ofte god mening, fordi der kan opnås bedring af symptomerne og almentilstanden. På nuværende tidspunkt er der ikke fundet molekylærbiologiske forandringer, som giver behandlingsmulighed, og hidtidige forsøg på målrettet behandling har været med negative resulta-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Lungecancer er den hyppigste cancerdødsårsag i den vestlige verden.
- ▶ Den medicinske behandling har gennemgået en betydelig udvikling i de seneste 15 år, og prognosen i alle stadier er forbedret.
- ▶ Bedre forståelse for sygdommens biologi har medført nye behandlinger som immunterapi og målrettet behandling.

ter. Studier af immunterapi har været modstridende, men der er en række forsøg i gang med immunterapi evt. i kombination med anden behandling [5].

IKKESMÅCELLET LUNGEANCER

NSCLC opfattes i dag som en heterogen tumorform, der med hensyn til mikroskopisk udseende og klinisk forløb udviser stor variation. Der skelnes mellem planocellulær og ikkeplanocellulær lungecancer [6]. Sidstnævnte udgøres især af adenokarcinom og storcellet karcinom. En mindre andel (ca. 5%) af NSCLC udviser ikke særlige karakteristika ved lysmikroskopi eller immunhistokemi og benævnes derfor uspecificeret NSCLC. Et mindretal af NSCLC, primært blandt adenokarcinomerne, er karakteriseret ved specifikke mutationer i *EGFR* (8%) eller translokationer i *ALK-EML4* (2%), som er styrende for sygdommens udvikling, og hvortil der er udviklet specifik hæmmende (targeteret) behandling [7-10]. Selv om en targeteret behandling ikke kan helbrede lungecancer, giver behandlingerne markant længere sygdomskontrol med færre bivirkninger end kemoterapi. Andre mutationer (*BRAF*, *ROS1* og *MET*) er påvist hos meget få patienter med NSCLC, og selv om respons på targeteret behandling er beskrevet for disse patienter, savnes der fortsat solide data. For den store gruppe af patienter, hvor disse genetiske forandringer ikke kan påvises, er kemoterapi eller immunterapi den bedste behandling.

Hvis tumoren er resektabel og ikke har spredt sig til mediastinale lymfeknuder eller andre steder i kroppen, er den primære behandling operation. Komorbiditet, specielt nedsat lungefunktion, spiller en stor rolle for terapivalget. Hvis tumoren er teknisk operabel, men



Lungetumor.
Bigstock

operation af f.eks. medicinske årsager ikke er mulig, kan nogle patienter behandles med stereotaktisk stråleterapi, som i retrospektive opgørelser ser ud til at give samme resultater som kirurgi [11]. Ca. 20% af patienterne med NSCLC bliver opereret, og patienter med involvering af lymfeknuder eller en vis tumorstørrelse tilbydes adjuverende kemoterapi, som giver en moderat reduktion af risikoen for tilbagefald og død af lungecancer. Samlet for patienter i alle operable stadier er femårsoverlevelsen omkring 50%. De fleste recidiver kommer uden for operationsområdet, så vejen til forbedret overlevelse går primært gennem bedre systemisk behandling.

I takt med at udredningen er forbedret, påvises der lokalavanceret lungecancer hos en stigende andel patienter. Dette indebærer, at canceren ud over i lungen

TABEL 1

Behandlingsalgoritme ved lungecancer.

	Operabel	Lokalavanceret, ikkeoperabel		Metastaserende	
		NSCLC	SCLC	NSCLC	SCLC
Primær behandling	Operation, i sjældne tilfælde stereotaktisk stråleterapi Udvalgte grupper modtager efterfølgende 4 serier adjuverende platinbaseret kemoterapi	3 serier platinbaseret kemoterapi med samtidig torakal bestråling op til 33 ×	4 serier platinbaseret kemoterapi med samtidig torakal bestråling op til 30 ×	EGFR-muteret: P0-behandling med targeteret behandling, tyrosinkinasehæmmer ALK-muteret: P0-behandling med targeteret behandling, ALK-hæmmer Ikkemuteret med høj PD-L1-immunscore: immunterapi Ikkemuteret med lav PD-L1-immunscore: 4 serier platinbaseret kemoterapi	4-6 serier platinbaseret kemoterapi Evt. forebyggende helhjertebehandling
Recidiv	-	-	-	Kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling afhængig af tidligere terapi og almentilstand	Gentagelse af 1.-linjebehandling, evt. 2. kemo-terapi

ALK = anaplastisk lymfom-kinase; EGFR = epidermal vækstfaktor-receptor; L1 = ligand 1; NSCLC = ikkesmåcellet lungecancer; PD = programmeret celledød-protein; P0 = peroral; SCLC = småcellet lungecancer.

findes i lymfeknuder, men uden fjernmetastaser. I disse tilfælde er den bedste behandling en kombination af kemoterapi og strålebehandling. Også her spiller komorbiditet ind på vurderingen hos den enkelte patient. Strålebehandlingen gives fordelt på 30-33 fraktioner og kan kombineres med flere forskellige former for kemoterapi [12]. Efter fem år vil 23% af de patienter, der blev behandlet med kombineret kemo- og stråleterapi, være sygdomsfrie og kan betragtes som helbredte. I et randomiseret studie har man for nylig påvist, at man ved tillæg af immunterapi til udvalgte patienter kan opnå en klart forlænget recidivfri periode og også en vis forbedring af generel overlevelse [13].

Over halvdelen af patienterne med NSCLC har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, hvor det realistiske behandlingsmål ikke er helbredelse, men at forlænge livet og forbedre livskvaliteten. For at vælge den bedst egnede systemiske behandling for den enkelte patient er det også for denne patientgruppe vigtigt at påvise sygdomsudbredelsen detaljeret. Desuden er det nødvendigt, at biopsier analyseres, ikke kun for histologisk subtype, men også for genetiske forandringer og den lokale immunfunktion. På baggrund af disse undersøgelser vil ca. 5% af patienterne kunne få targeteret behandling, ca. 30% vil kunne få immunterapi, og resten vil få tilbudt kemoterapi. De objektive responsrater varierer fra 70% for targeteret terapi, lidt mindre for immunterapi til ca. 30% for kemoterapi.

Men selvom det ikke lykkes at formindske sygdommen, kan sygdomskontrol eller opbremsning, som yderligere 50% af de kemoterapibehandlede patienter oplever, være af værdi. Livskvaliteten kan påvirkes negativt af behandlingen, men samtidig giver respons ofte en vis symptomlindring. Behandlingen har en begrænset virkningsvarighed, og der vil som oftest opstå fornyet progression inden for få måneder. Man vil ofte kunne give yderligere behandling, men den positive effekt af behandlingerne vil aftage med tiden. I nogle tilfælde vil en operativ fjernelse af en eller få metastaser kunne give mening f.eks. ved spredning til hjernen eller binyrerne, men generelt er kirurgi ikke egnet ved metastatisk sygdom [14, 15]. I lindrende øjemed kan lokal tumorbehandling med radioterapi, endoskopisk varmebehandling eller stent give tydelig symptomlindring. Centralnervesystemet (CNS) er hyppigt sæde for metastaserende sygdom ved lungecancer. I tilfælde hvor det drejer sig om få CNS-metastaser (antal 1-4 med en diameter på 3 cm eller mindre), kan de behandles med enten kirurgi eller mere hyppigt med stereotaktisk radioterapi, hvor der gives en enkelt eller ganske få behandlinger med en høj stråledosis rettet mod et præcist defineret målområde. Drejer det sig om multiple CNS-metastaser, vil behandlingen bestå af helhjernebehandling [15, 16].

Mens kemoterapi har en ret uspecifik virkning på

celler, der deler sig, har targeteret behandling og immunterapi en specifik virkning på en eller flere bestemte biologiske funktioner. Targeteret behandling virker ved at inaktivere signalveje i cancercellen eller i blodkar til tumoren. Immunterapi virker ved at forhindre tumorceller i at undertrykke den omgivende normale immunfunktion [17-20]. Behandlingerne er ikke uden bivirkninger, men da de efterhånden er blevet mere effektive og skånsomme end tidligere, er medianoverlevelsen gradvist øget fra få måneder til over et år. Nogle patienter vil have forløb, der strækker sig over en årrække, og andelen af patienter, der overlever to år med primært dissemineret sygdom, er markant stigende. Både moderate responsrater og progression efter initial behandling virkning kan skyldes en række faktorer, vigtigst er nok tumorheterogenitet, men også forsatte mutationer i tumoren og udvikling af mekanismer, som beskytter cancercellerne mod behandlingen. Der pågår derfor omfattende forskning i resistensmekanismer med håb om, at man ved kombinationsbehandlinger vil kunne opnå bedre sygdomskontrol. Bedre patientselektion til behandlinger er et andet område, hvor forbedringer kan forventes. Det er klart, at effekten af en behandling er meget variabel, og jo bedre man kan tilpasse behandlingen til den enkelte patient, jo større effekt vil man se. F.eks. er virkningen af immunterapi i form af de såkaldte checkpointhæmmere afhængig af graden af tilstedeværelse af et ekstracellulært protein (PD-L1) [21, 22]. Afgrænsningen af egnede patientgrupper over for uegnede bliver derfor også et spørgsmål om, hvor barren for acceptabel effekt sættes for en behandling. De løbende forandringer, der sker i cancerceller, gør det nødvendigt at udvikle værktøjer, hvormed man kan følge denne udvikling. Gentagne biopsier er på grund af ubehag og tumorheterogenitet næppe en løsning, hvorfor der forskes i brugen af blodprøver som grundlag for at kunne foretage terapivalg [23]. Endelig vil en bredere indsats rettet mod det samlede sygdomsbillede hos patienter med lungecancer kunne forbedre livskvaliteten og måske også overlevelsen [24].

KORRESPONDANCE: Anders Mellempgaard.
E-mail: a.mellempgaard@dadlnet.dk

ANTAGET: 26. juni 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. november 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Bray F, Colombet M, Mery L et al, red. Cancer incidence in five continents. Vol. XI. International Agency for Research on Cancer, 2017.
2. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 2011;32:605-44.
3. <http://lungcancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf> (28. apr 2018).
4. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. J Thorac Oncol 2017;12:425-36.
5. Ott PA, Elez E, Hirt S et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. J Clin Oncol 2017;35(34):3823-9.

6. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html> (28. apr 2018).
7. Leduc C, Merlio JP, Besse B. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. *Ann Oncol* 2017;28:2715-24.
8. Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-104.
9. Hanna N, Johnson D, Temin S et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:3484-515.
10. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v1-v27.
11. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:710-9.
12. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-25.
13. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
14. David EA, Clark JM, Cooke DT. The role of thoracic surgery in the therapeutic management of metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:1636-45.
15. Richard PJ, Rengan R. Oligometastatic non-small-cell lung cancer: current treatment strategies. *Lung Cancer (Auckl)* 2016;7:129-40.
16. Rancoule C, Vallard A, Guy JB et al. Brain metastases from non-small cell lung carcinoma: changing concepts for improving patients' outcome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:32-7.
17. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-28.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;387:1540-50.
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D 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;389:255-65.
20. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
21. Büttner R, Gosney JR, Skov BG. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: a review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3867-76.
22. Karasaki T, Nagayama K, Kuwano H. An immunogram for the cancer-immunity cycle: towards personalized immunotherapy of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:791-803.
23. Couraud S, Vaca-Paniagua F, Villar S et al. Noninvasive diagnosis of actionable mutations by deep sequencing of circulating free DNA in lung cancer from never-smokers: a proof-of-concept study from BioCAST/IFCT-1002. *Clin Cancer Res* 2014;20:4613-24.
24. Temel JS, Creer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-4.