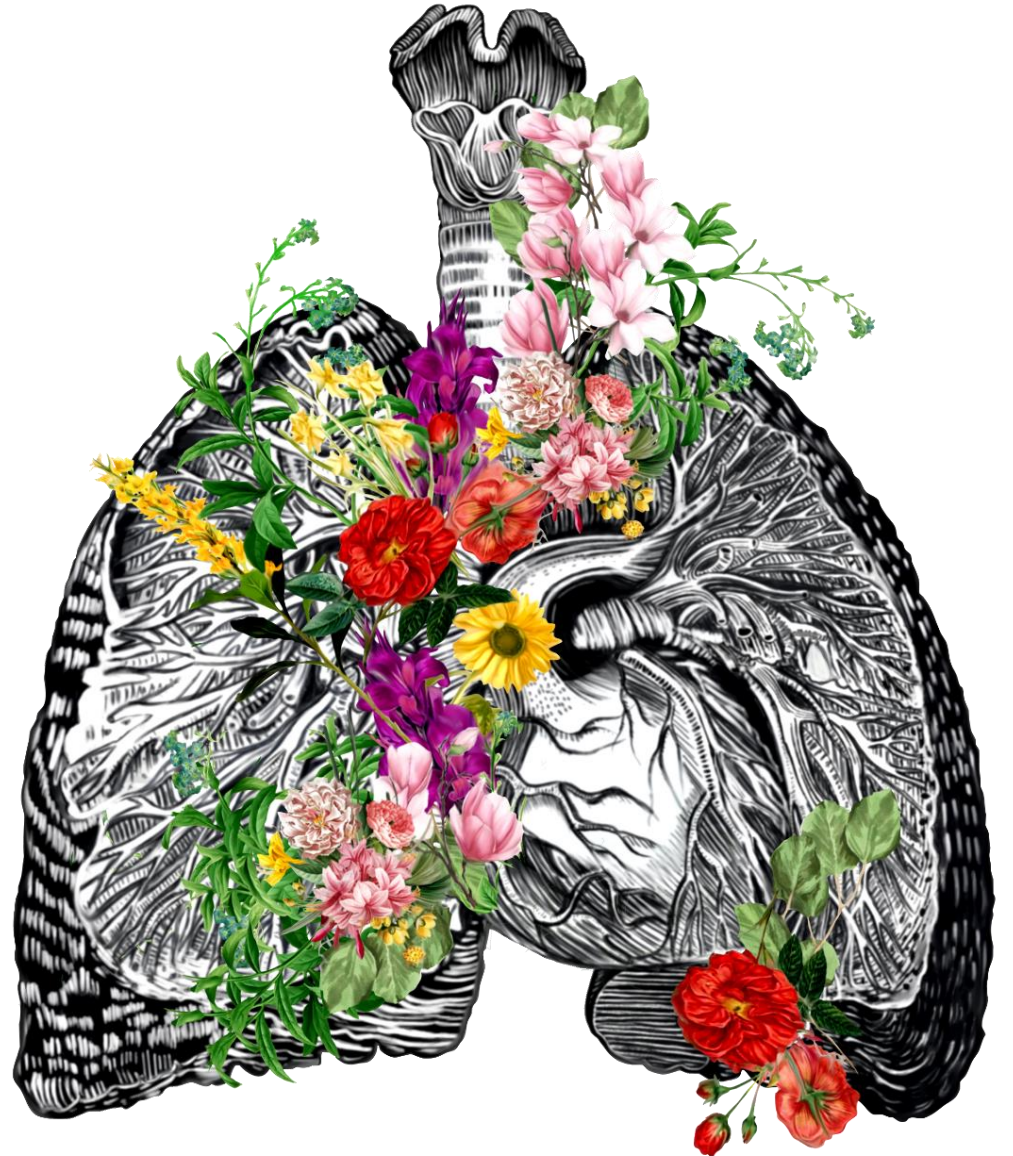


Lungcancer

Nya möjligheter och utmaningar
i utredning och behandling

Johan Isaksson,
Lungenheten Gävle Sjukhus



Jävsdeklaration

- Forskningsanslag (institution): Amgen, AstraZeneca
- Forskningsanslag (personliga): Amgen
- Expertgrupp: Amgen, AstraZeneca, BMS, Roche,
- Arvoderade föreläsningar: Amgen, AstraZeneca, BMS, Daiichi-Sankyo, GSK, MSD, Roche
- Prövare läkemedelsstudier: Amgen, AstraZeneca, GSK, Novocure, Roche

Innehåll

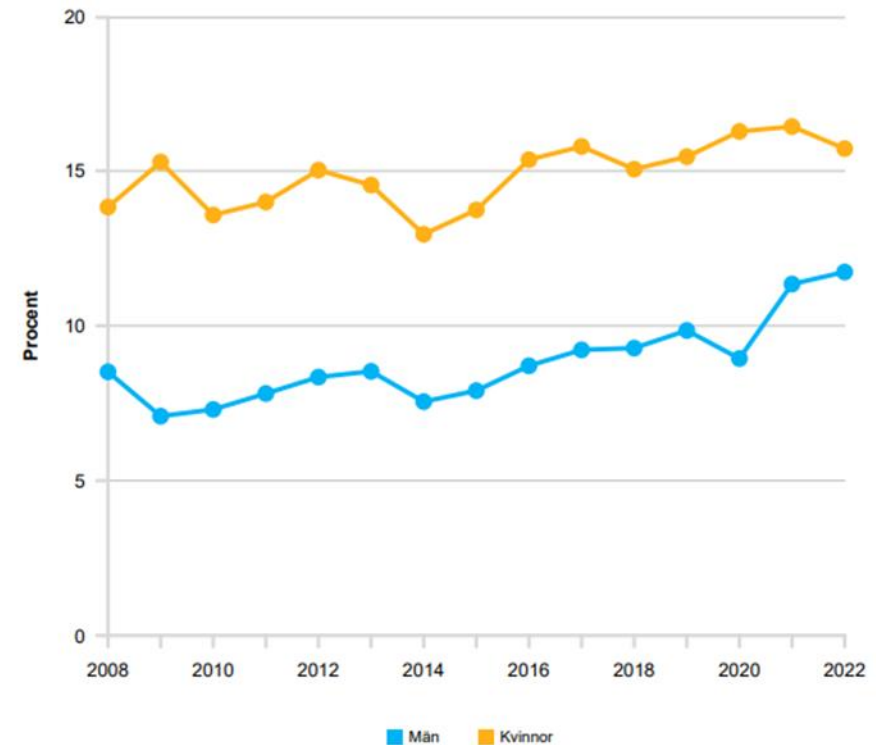
- Etiologi och epidemiologi
- Utredning och stadieindelning
- Cancerbiologi
- Behandling

Huvudbudskap

- Generaliserbart till de flesta solida tumörformer
- Allmänbildning om resursanvändande i slutenvården
- Kunskap om nya behandlingar och biverkningar

Etiologi - Tobaksrökning

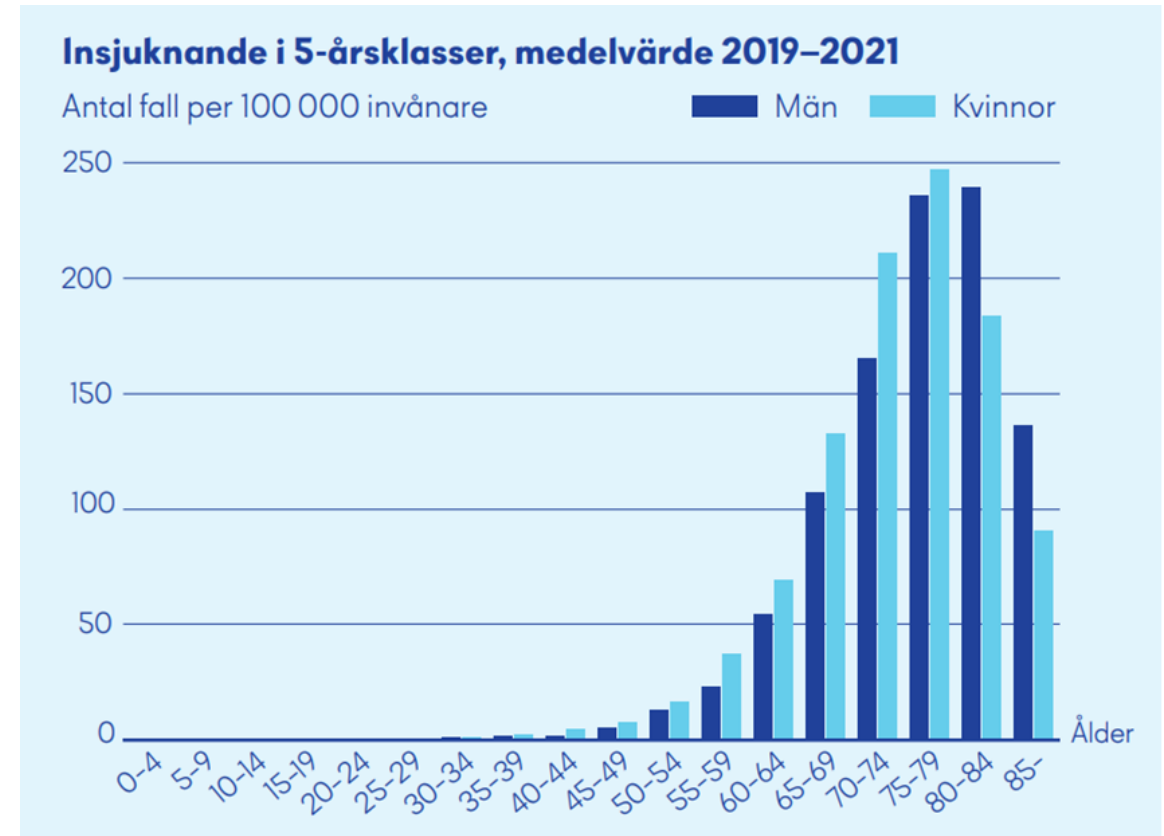
- Direkt orsak hos 80-90%
- Koppling till histologi
- Synergieffekter
 - Radon
 - Asbest
 - Luftföroreningar



Figur 8. Andel aldrig-rökare bland fall av lungcancer, per kön och diagnosår, 2008-2022.

Epidemiologi – Ålder vid diagnos

- Median drygt 70 år
- Multisjuklighet vanligt



Socialstyrelsen

Mentifråga

- Hur tror ni att fem-årsöverlevnaden i metastaserad lungcancer såg ut i början av 2000-talet?
- 1 – 5%
- 5 – 10%
- 10-20%

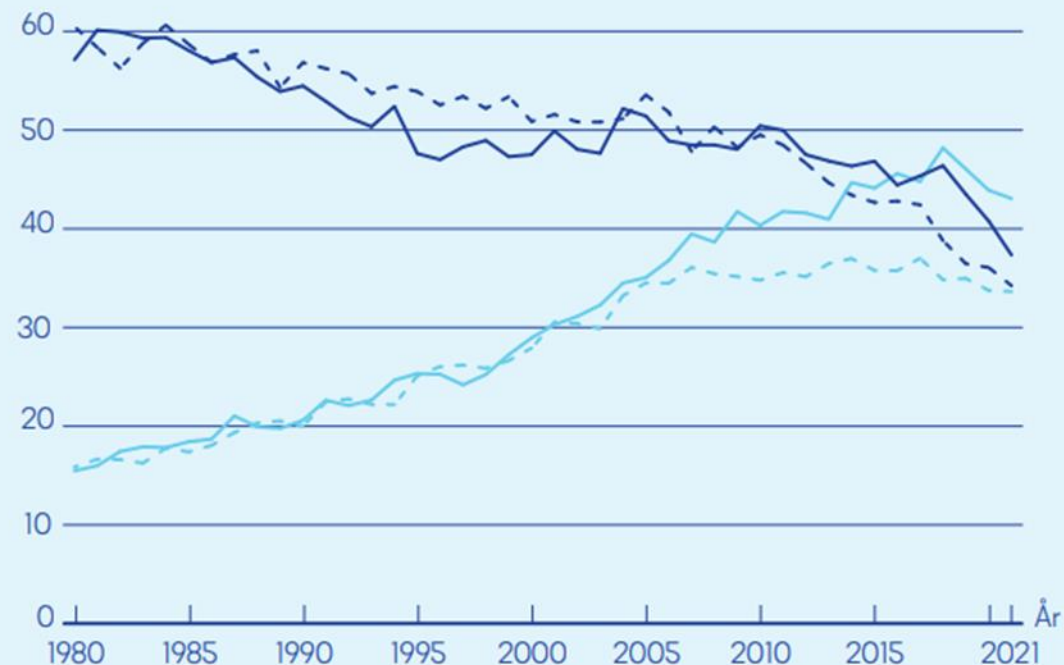
Epidemiologi – insjuknande och dödlighet

- Tidstrend återspeglar historiska rökvanor
- Könsskillnader speglar rökvanor och ökad känslighet hos kvinnor
- Separation av insjuknande och dödlighet

Insjuknande och dödlighet, 1980–2021

Antal fall respektive dödsfall per 100 000 invånare
Åldersstandardisering enligt Sveriges befolkning 2021

Insjuknande — Män — Kvinnor
Dödlighet - - Män - - Kvinnor



Epidemiologi – Långtidsöverlevnad

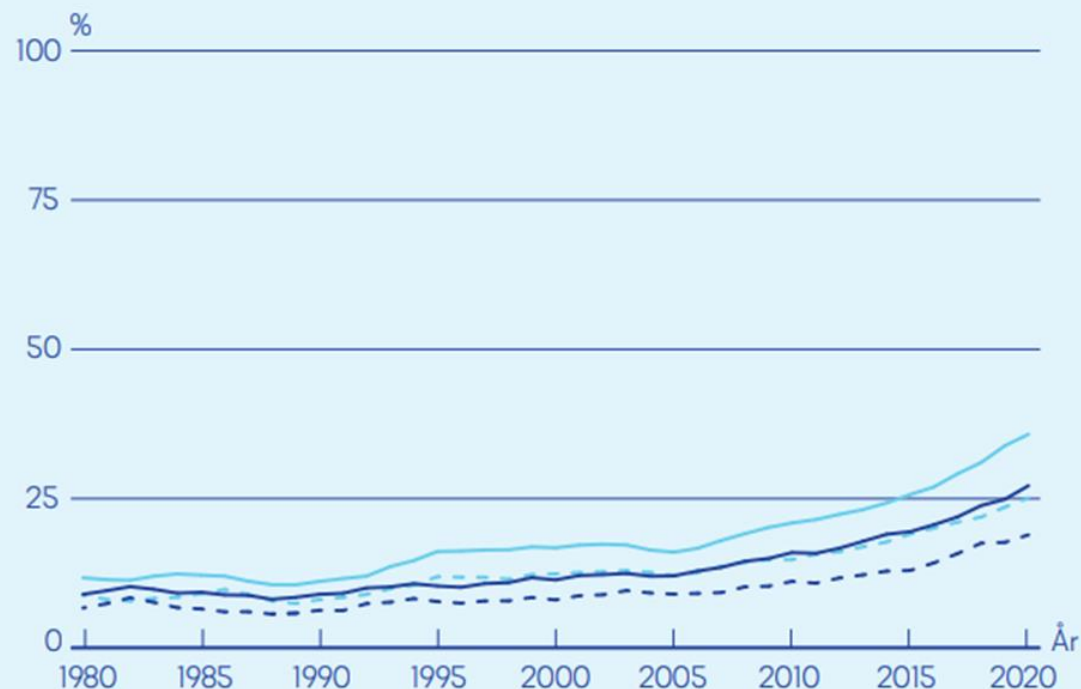
- Alla stadier
- Förbättrad långtidsöverlevnad primärt p.g.a ökande andel kurativ behandling

Relativ överlevnad, 1980–2020

5-års relativ överlevnad — Män — Kvinnor

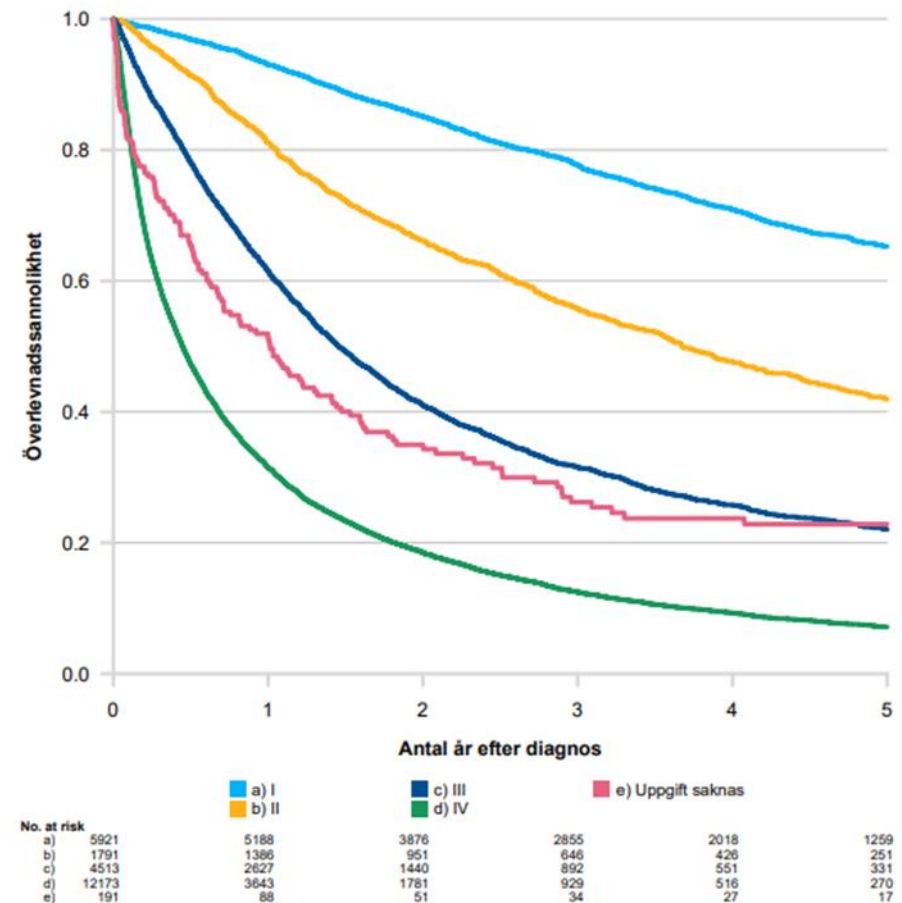
10-års relativ överlevnad - - Män - - Kvinnor

Åldersstandardisering baserad på International Cancer Survival Standard.



Epidemiologi – Överlevnad per stadium

- Högre stadium = sämre överlevnad
- Alla dessa har inte fått behandling
 - Allmäntillstånd etc.
- Inte endast död i cancer
 - Ålder
 - Multisjuklighet

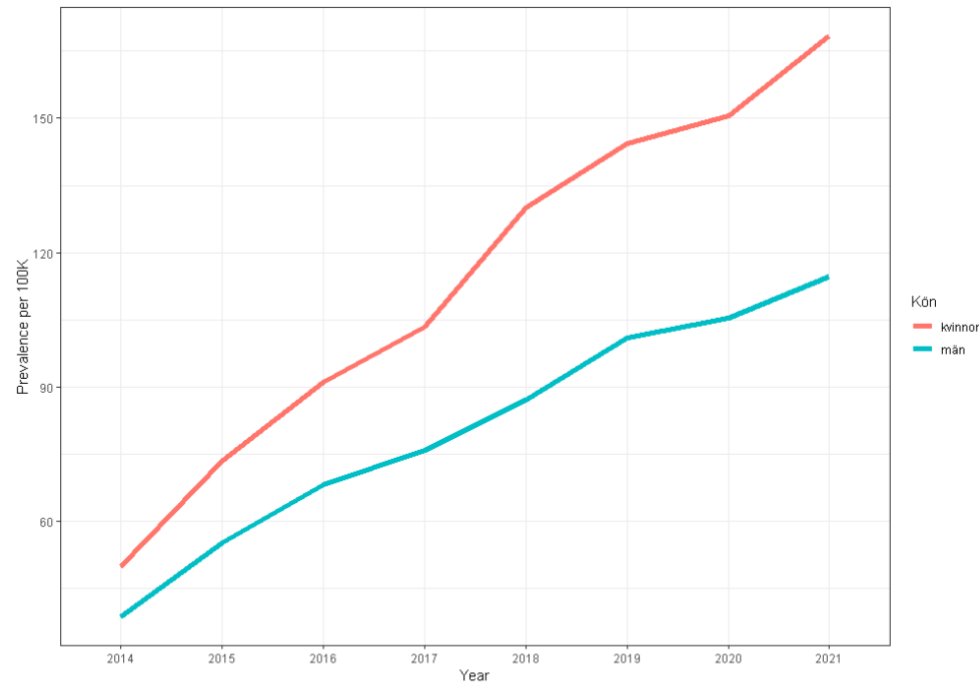


Figur 52. Överlevnad för NSCLC, per stadium vid diagnos, diagnosår 2016-2022.

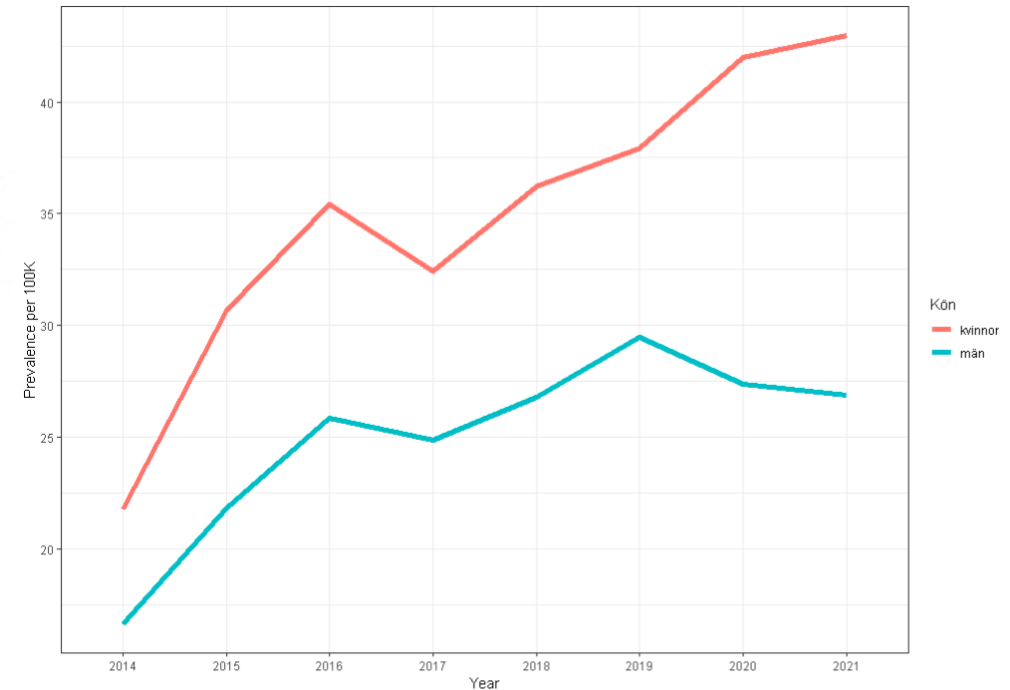
Resultat - prevalens

- ✓ Prevalensen ökar för båda könen, men mest påtagligt bland kvinnor oavsett stadium
- ✓ Prevalensen har tredubblats för stadium I-IV och fördubblats för stadium IV

Prevalens – Alla patienter



Prevalens – Stadium IV



Contact Information

Homepage: www.epistat.se, Email: Info@epistat.se Mobile: +46(0)73-6360492

Visit: Uppsala Science Park, Dag Hammarskjölds väg 34A, Uppsala

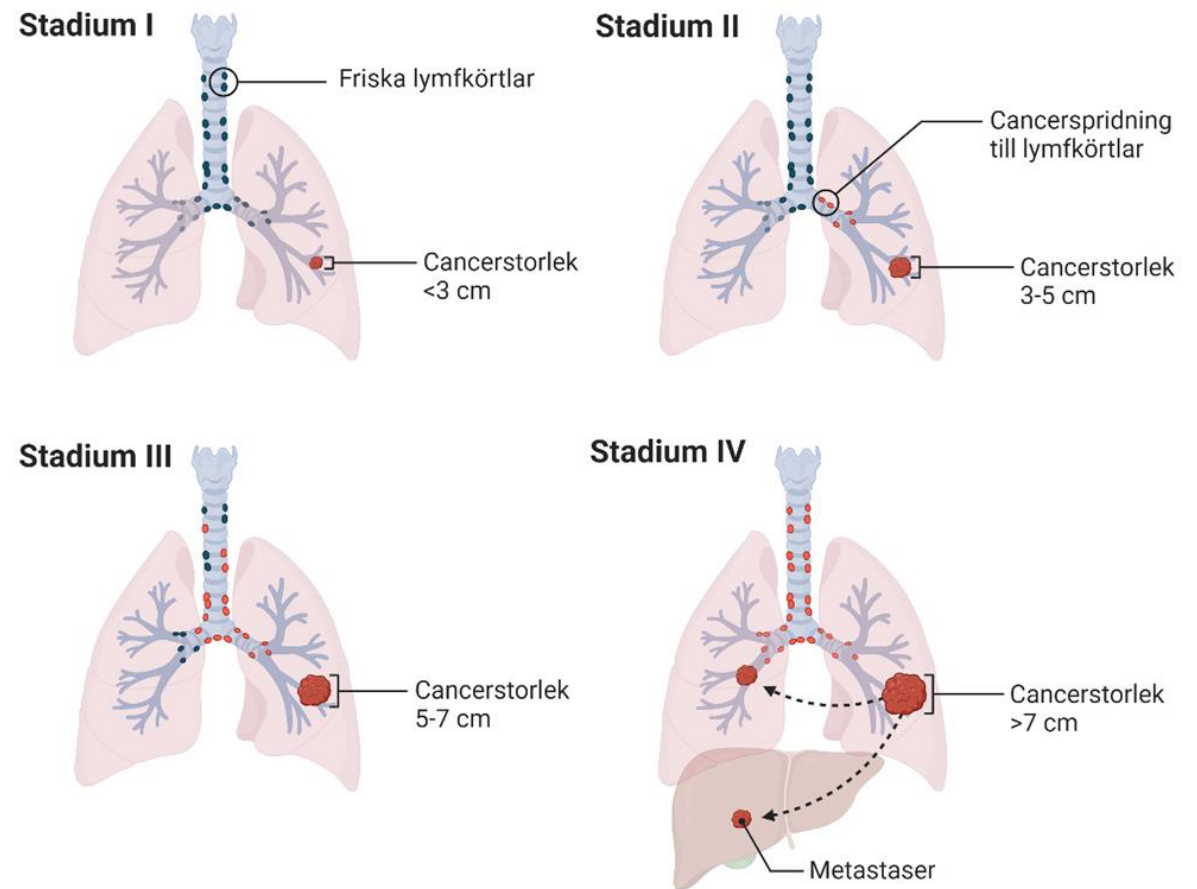


EpiStat

Epidemiology & Statistics

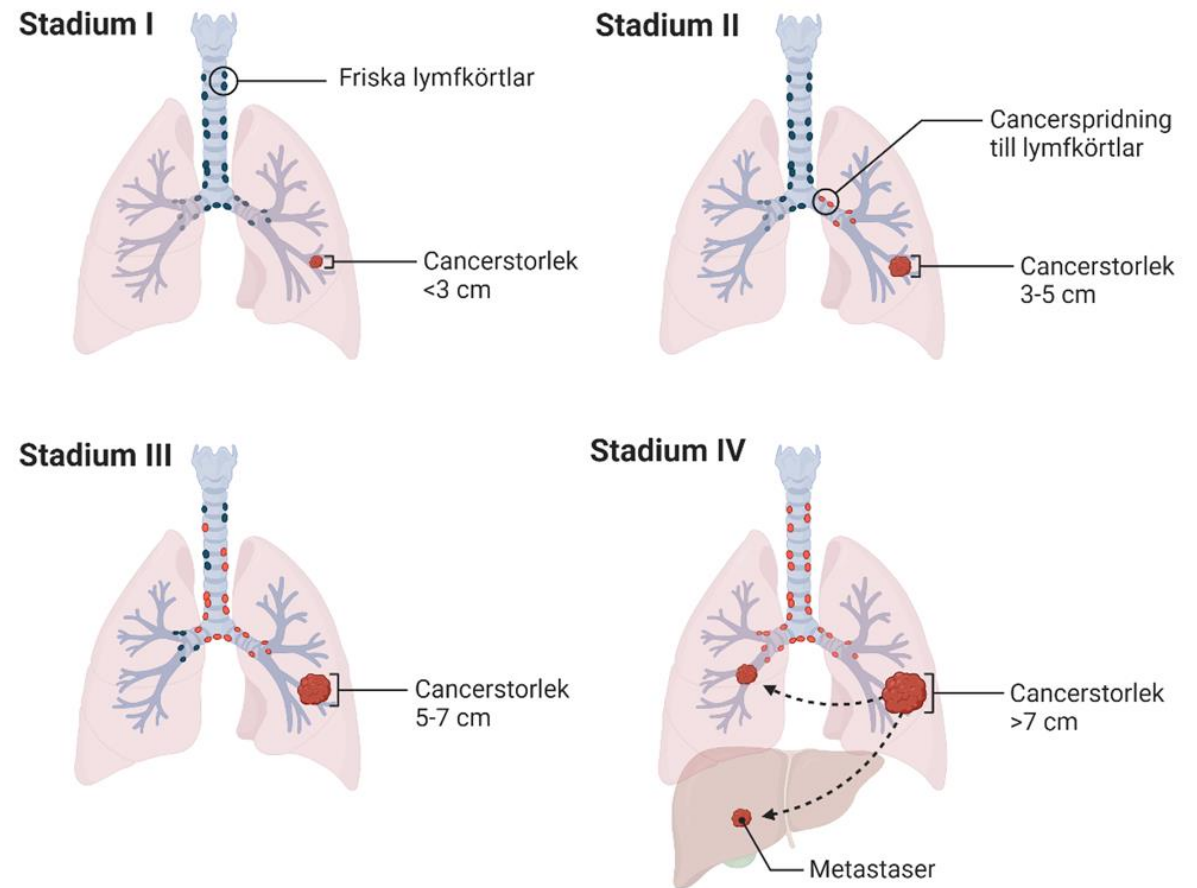
Stadieindelning

- Stadium I – lokala tumörer
- Stadium II – större tumör eller intrapulmonell spridning
- Stadium III – lokalt avancerad med mediastinala körtlar
- Stadium IV – metastaserad



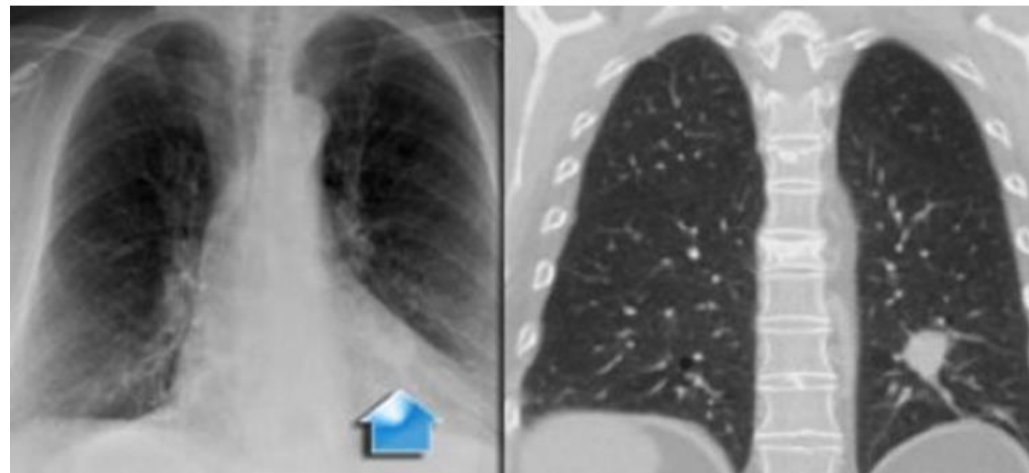
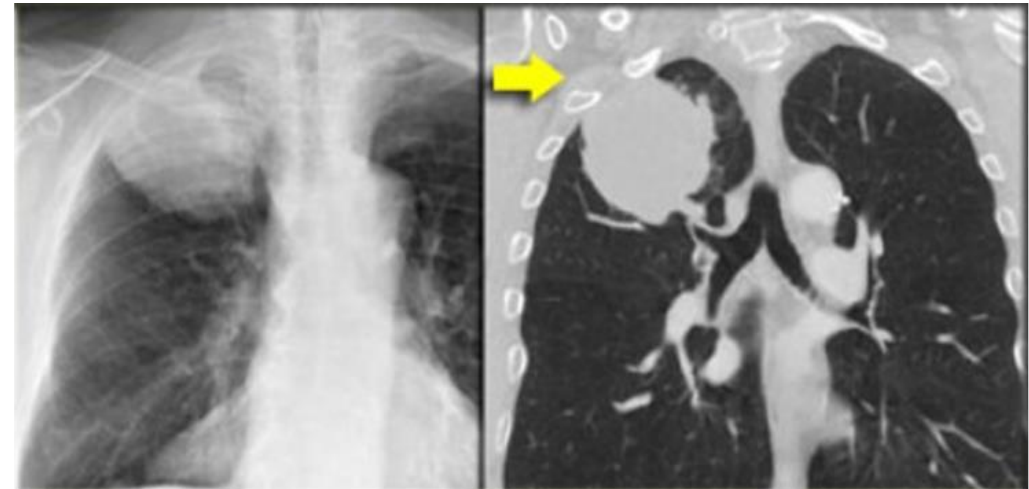
Stadieindelning – varför?

- TNM - Internationell standard
 - Tumor
 - Node
 - Metastasis
- Avgör behandlingsalternativ
- Individuell prognos
- Möjliggör jämförande statistik



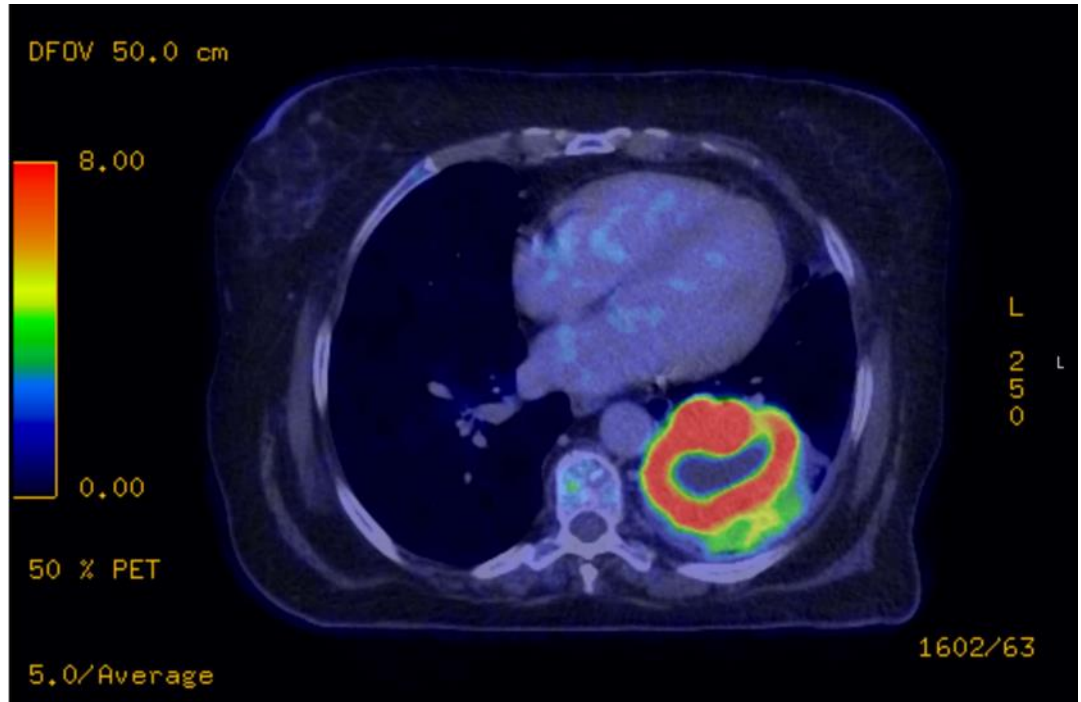
Utredning

- Symptom
 - Viktnedgång
 - Hosta/hemoptys
 - Andfåddhet
- Radiologi
 - Bifynd
- Standardiserade vårdförlopp
- Screening?



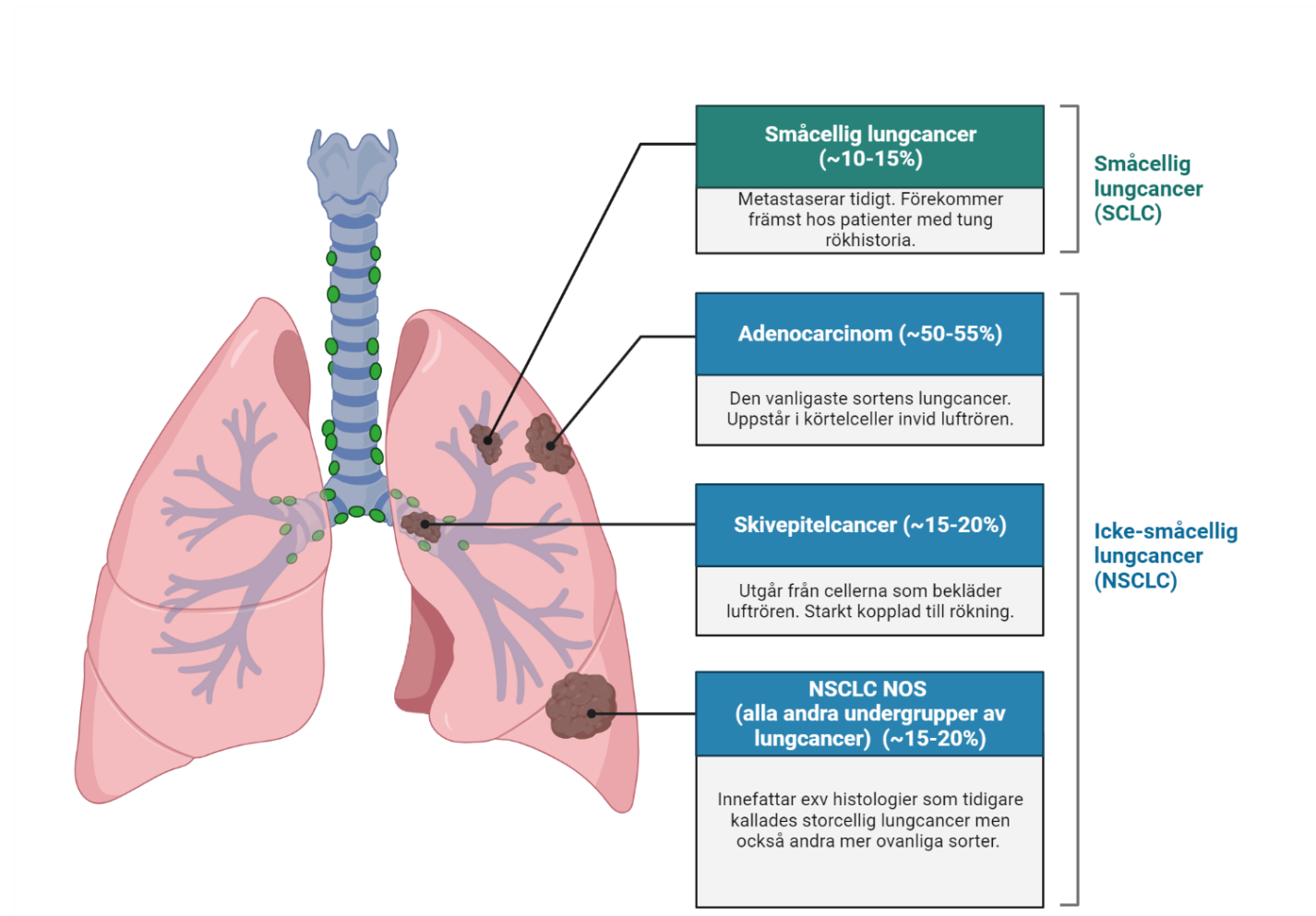
Utredning och stadieindelning

- FDG-PET-DT
- Isotopmärkt kontrast
- Rutin inför kurativa behandlingar för att detektera metastasering



Utredning - Histologi

- Typ av tumör avgör fortfarande behandlingsalternativ
- Kopplat till prognos
- Vävnadsbiopsi förstahandsalternativ



Utredning - Biopsier

- Primärt diagnostik via DT/Ultraljudsledda punktioner eller bronkoskopi
- KomPLICERAS av samsjuklighet och tumörläge
- Utvidgad diagnostik kräver allt mer vävnad



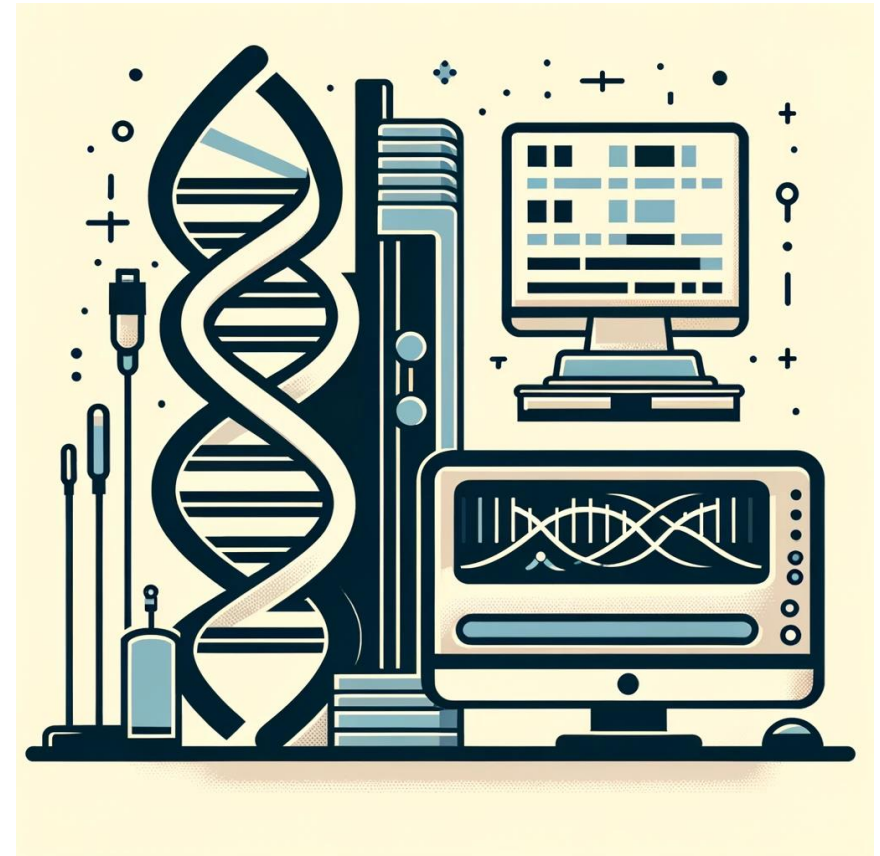
Utredning - Bronkoskopi

- Görs i lokalbedövning
- Rutiningrepp – tidsåtgång 15 - 45 minuter
- Bra för centrala tumörer
- EBUS – endobronkiellt ultraljud
 - Cytologi från mediastinala körtlar



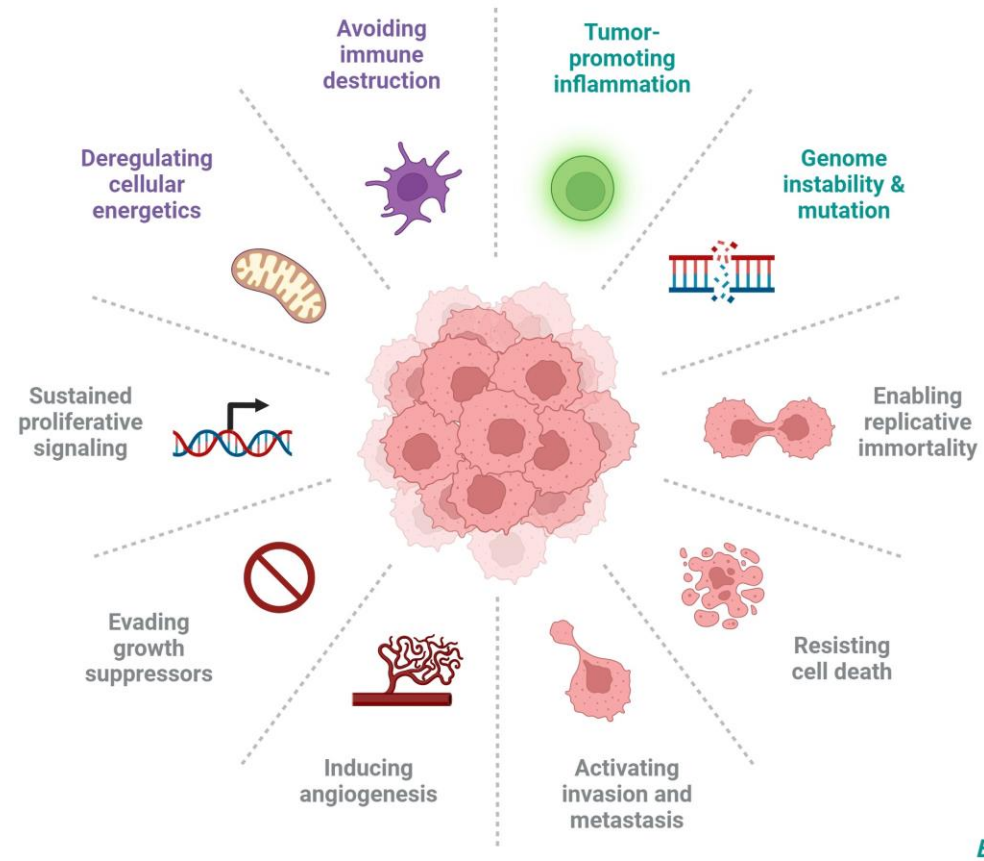
Utredning - Gensekvensering

- Rutin vid icke-småcellig lungcancer
- Sekvensering för att identifiera tumördrivande mutationer
- Styr behandling



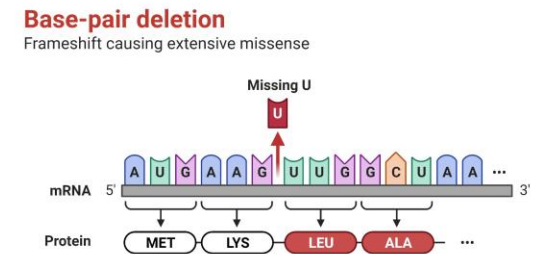
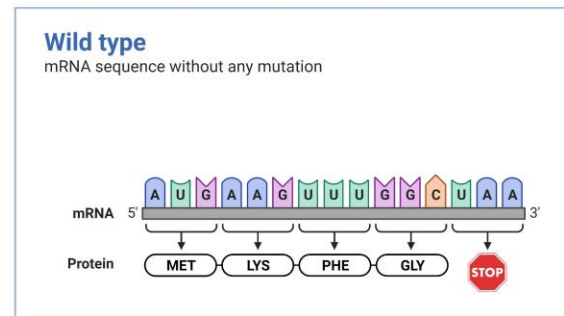
Cancerbiologi - Kännetecken

Hallmarks of Cancer

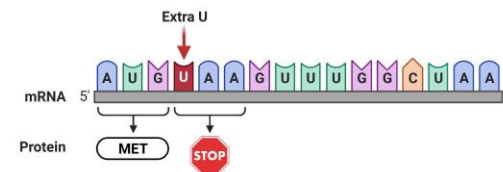


Cancerbiologi - Mutationer

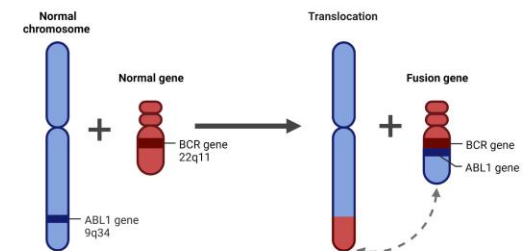
- Förändring i DNA-sekvens
- Kan leda till funktionsförlust i protein
- Förlust av suppressorgener leder till ökad risk för nya mutationer



Base-pair insertion
Frameshift causing immediate nonsense

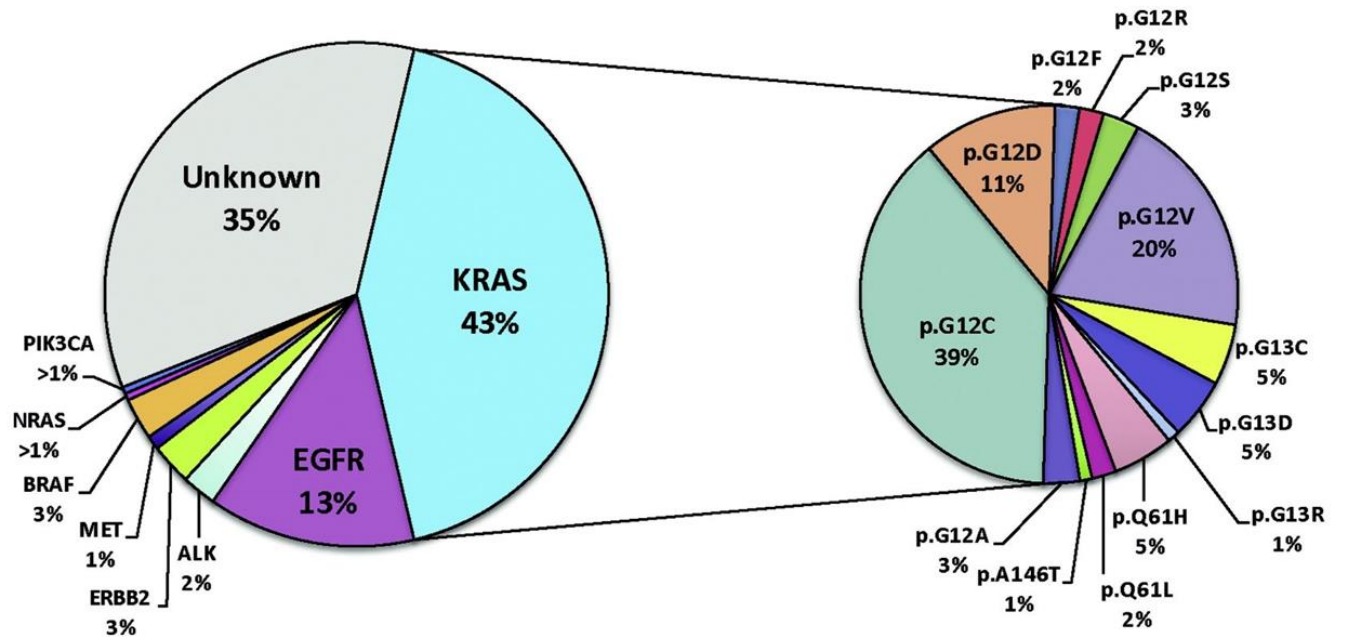


Translocation



Cancerbiologi – Drivande mutationer

- Onkogener/drivande mutationer
- Relativt vanligt i lungcancer
- Målriktad terapi



La Fleur et al Mutation patterns in a population-based non-small cell lung cancer cohort and prognostic impact of concomitant mutations in KRAS and TP53 or STK11. Lung Cancer 2019

Behandling

METODER FÖR ATT BEHANDLA ICKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER: EN FÖRENKLAD ÖVERSIKT

**LOKALISERAD
SJUKDOM**

**LOKALT AVANCERAD
SJUKDOM**

**METASTASERAD
SJUKDOM**

Kirurgi Strålbehandling



Cytostatika +
Strålbehandling



Cytostatika



Immunterapi



Målinriktad
terapi



Palliativ
vård



Behandling - Kirurgi

- Aktuellt om all tumör kan avlägsnas
 - Stadium I och II
 - Enstaka stadium III (efter neoadjuvant behandling)
- Adjuvant behandling vid hög återfallsrisk
 - Kemoterapi och eller immunterapi
- Neoadjuvant behandling kommande
 - Kemoterapi + immunterapi

Behandling - Strålbehandling

- Kurativ precisionsbestrålning vid små tumörer
 - Multisjuka stadium I
- Kurativ radiokemoterapi – cytostatika + strålning
 - Stadium III med körtelmetastasering
 - Adjuvant immunterapi
- Palliativ strålbehandling
 - Primärtumör
 - Metastaser – främst skelett och CNS

Behandling - Cytostatika

- Fortfarande bas i första och senare linjer spridd sjukdom
 - Kombination med immunterapi PD-(L)1 hämmare
- Många olika verkningsmekanismer
- Slår mot prolifererande celler

Biverkningar - Cytostatika

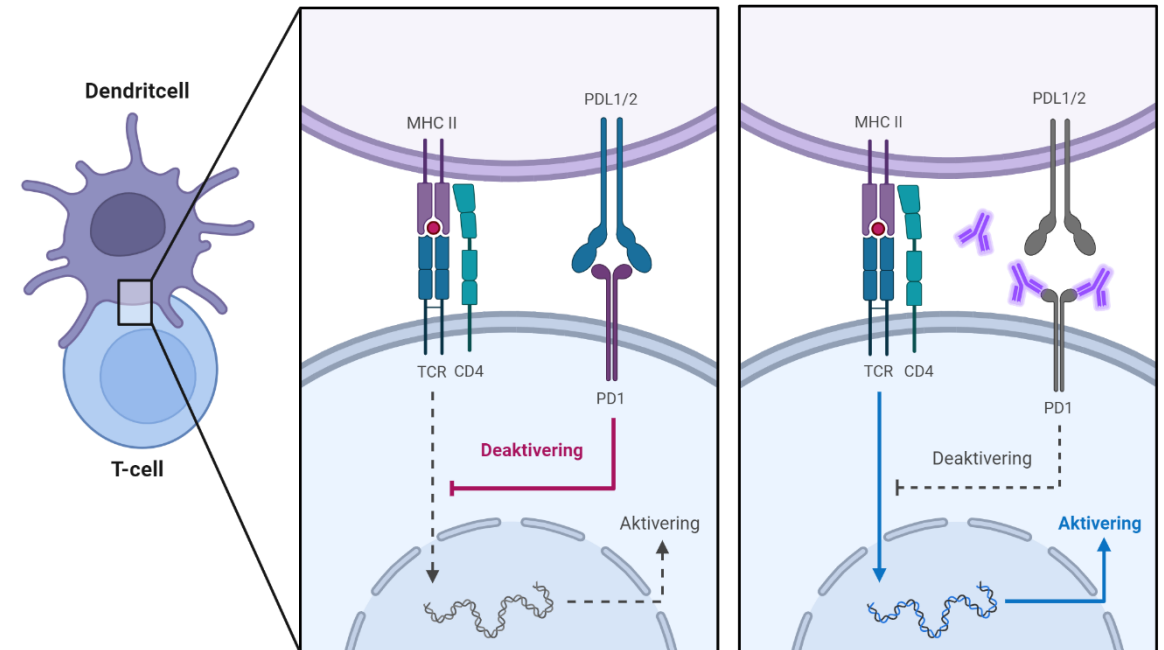
- Illamående/trötthet
- Håravfall
- Påverkan på blodbild/infektionskänslighet

Resultat - Cytostatika

- Måttligt förlängd överlevnad
 - Enstaka månader i första linjens behandling
 - Likartat i andra linjen efter recidiv
 - Viss tilläggseffekt vid samtidig immunterapibehandling
- Vid adjuvant behandling efter kirurgi

Behandling - Immunterapi

- Immunterapi/checkpointinhibitorer
 - PD-L1 / PD-1
 - CTLA-4
- Påverkar i dagsläget system som bromsar immunförsvaret
- Behandling 1 – 2 år eller till progress beroende på indikation

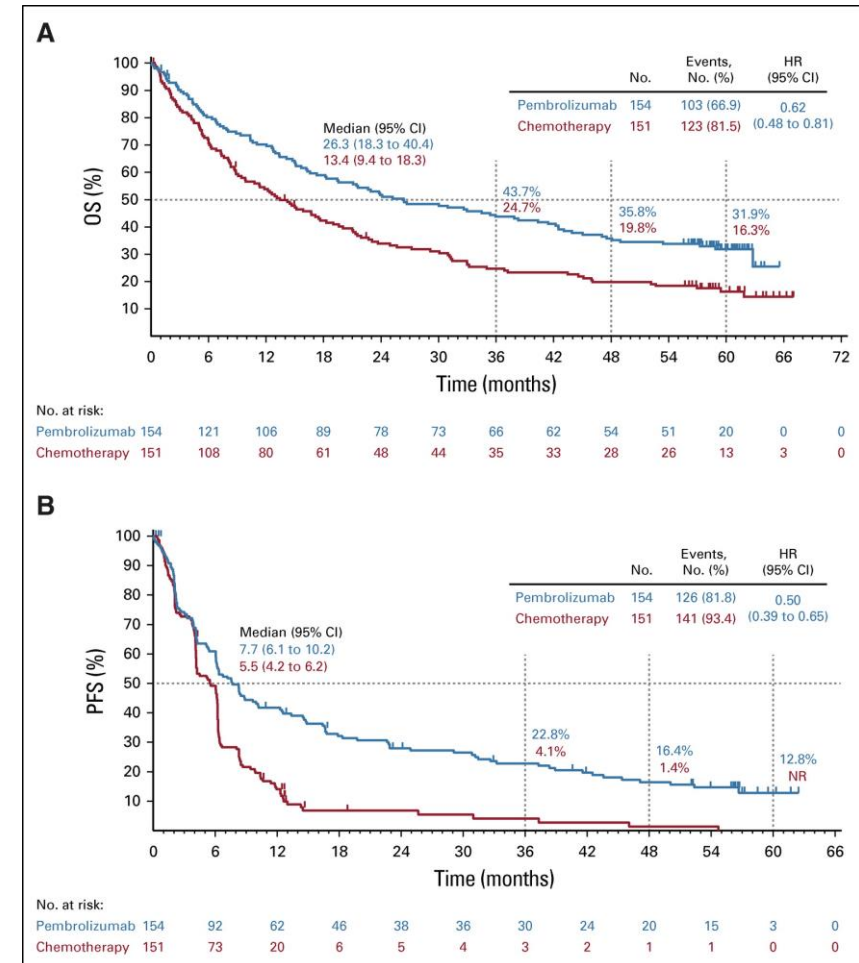


Biverkningar - Immunterapi

- Autoimmunitet – alla tänkbara –iter
- Generellt god tolerabilitet
- Behandlingsavbrott p.g.a biverkningar prognosmässigt gynnsamt

Resultat - Immunterapi

- Modest påverkan på medianöverlevnad och progressionsfri överlevnad
- Markant skillnad i andel som har lång terapierespons
- Bättre effekt vid högre PD-L1-uttryck i tumörvävnad

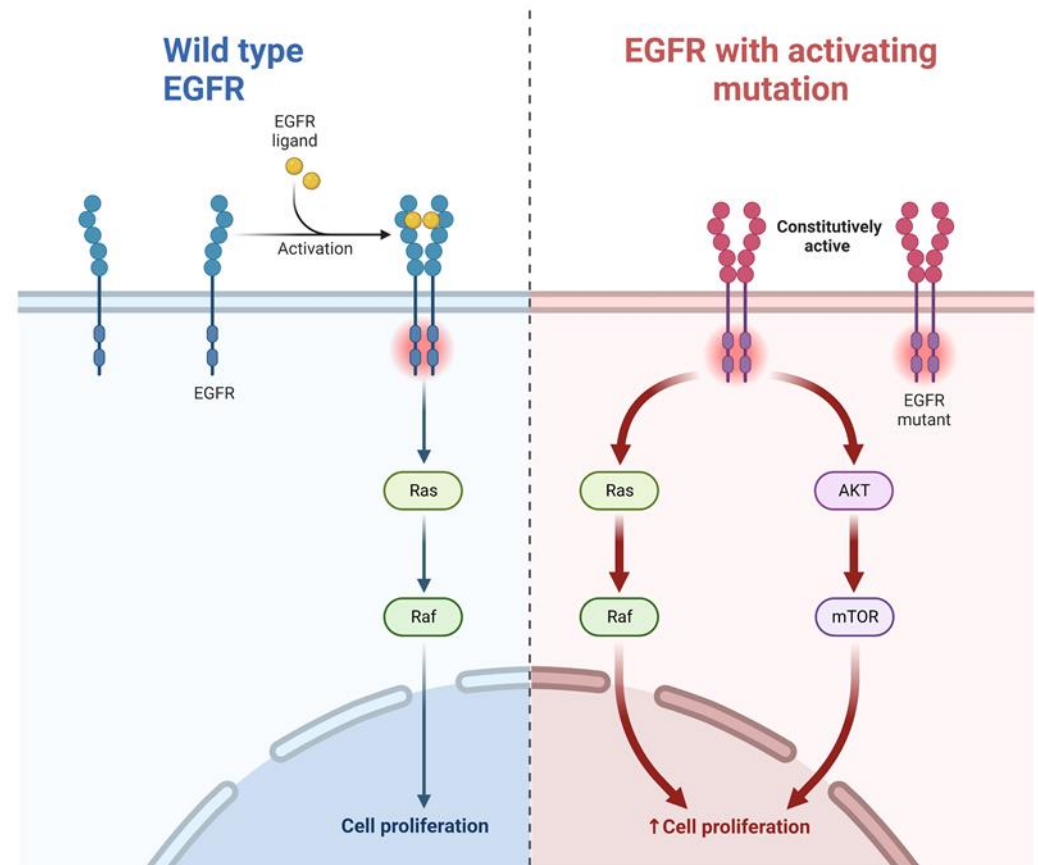


Mentifråga

- Vad kostar immunterapi?
- 10 000 – 30 000 per månad/patient
- 30 000 – 50 000 per månad/patient
- 50 000 – 100 000 per månad/patient

Behandling – Målinriktad behandling

- Små molekyler
- Tablettbehandlingar
- Binder till proteiner från onkgener
- Stänger av proliferationssignalen från proteinet



Biverkningar – Målinriktad behandling

- Vanligtvis icke-selektiv blockad av proteiner – påverkar också icke-muterade proteiner i friska celler
- Biverkningspanorama beroende på blockerat protein
- Hud, lever och gastrointestinal toxicitet vanligt förekommande

Resultat – Målinriktad behandling

- Beroende på läkemedel och måltavla mycket hög andel behandlingssvar
- Responsduration kan vara i åratal för de mest gynsamma
- Ibland flera generationer läkemedel som kan ges sekventiellt

Slutsats

- Lungcancer (icke småcellig) har gått från ett onkologins sorgebarn till en modell för avancerad utredning och behandling
- I dagsläget potential för individualiserad behandling men i praktiken fortsatt så att majoriteten av patienter får samma behandling
- Både utredning och nya behandlingar har varit oerhört kostnadsdrivande