

Småcellig lungcancer och neuroendokrina maligniteter i lungan

Maja Bradić Lindh
Spec. Onkolog, PhD
Lungsektionen Helsingborgs Lasarett

Standardiserad vårdförlopp

SVF/utredning

vid välgrundad misstanke för lungcancer:

Misstanke

Följande ska föranleda misstanke:

- nyttillkomna luftvägssymtom (t.ex. hosta eller andnöd) med en varaktighet av 6 veckor hos rökare eller före detta rökare över 40 år
- bröst- eller skuldersmärta utan annan förklaring
- blodig hosta.

Vid misstanke ska patienten remitteras till bilddiagnostik



DT thorax övre buk med ivk

Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- fynd vid bilddiagnostik som ger misstanke om lungcancer
- metastasfynd som ger misstanke om lungcancer
- upprepade blodiga hosta utan annan uppenbar orsak, även vid normal röntgen
- obstruktion av vena cava superior
- recurrenspares.

NSCLC och SCLC

Symptom och diagnostik

Lokala symptom

Regionala

Symptom från spridd, metastaserande
lungcancer

Paraneoplastisk syndrom

Standardiserad vårdförlopp
SVF/utredning



Stadium enligt TNM 9th edition/senaste

Småcellig lungcancer patient fall

Intro

Patient fall Patient A. November 2022

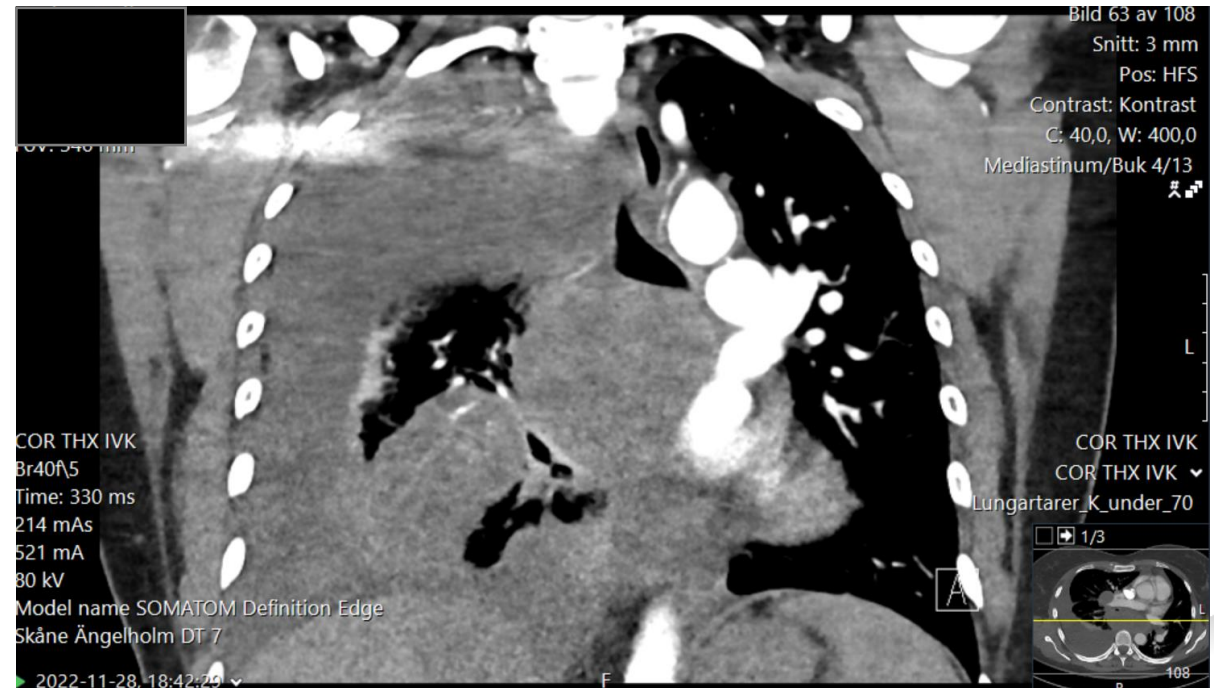
2022-11-28 Medicin Akuten Ängelholm:

41 år gammal kvinna som söker akut pga förkylningssymptom senaste par veckor torr hosta, feber 38,5 , väldigt påverkad i sin andning, samtalsdyspné

CRP 108, negativ Covid-19

tidigare frisk

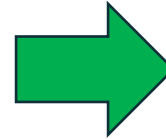
Vad saknas i anamnesen?



Inlagd och tappas på pleuravätska som skickas till cytologi

SVF utredning SCLC

- ✓ Radiologi – FDG PET-CT, MR CNS
- ✓ Bronkoskopi med EUS EBUS
- ✓ Patohistologi - PAD diagnos och staging
- ✓ Spirometri (med DLCO)
- ✓ Preformans status, vikt och längd
- ✓ Komorbiditet
- ✓ Njur/leverfunktion, elektrolyter, blodvärde, e-GFR
- ✓ Audiogram, om cisplatin planeras



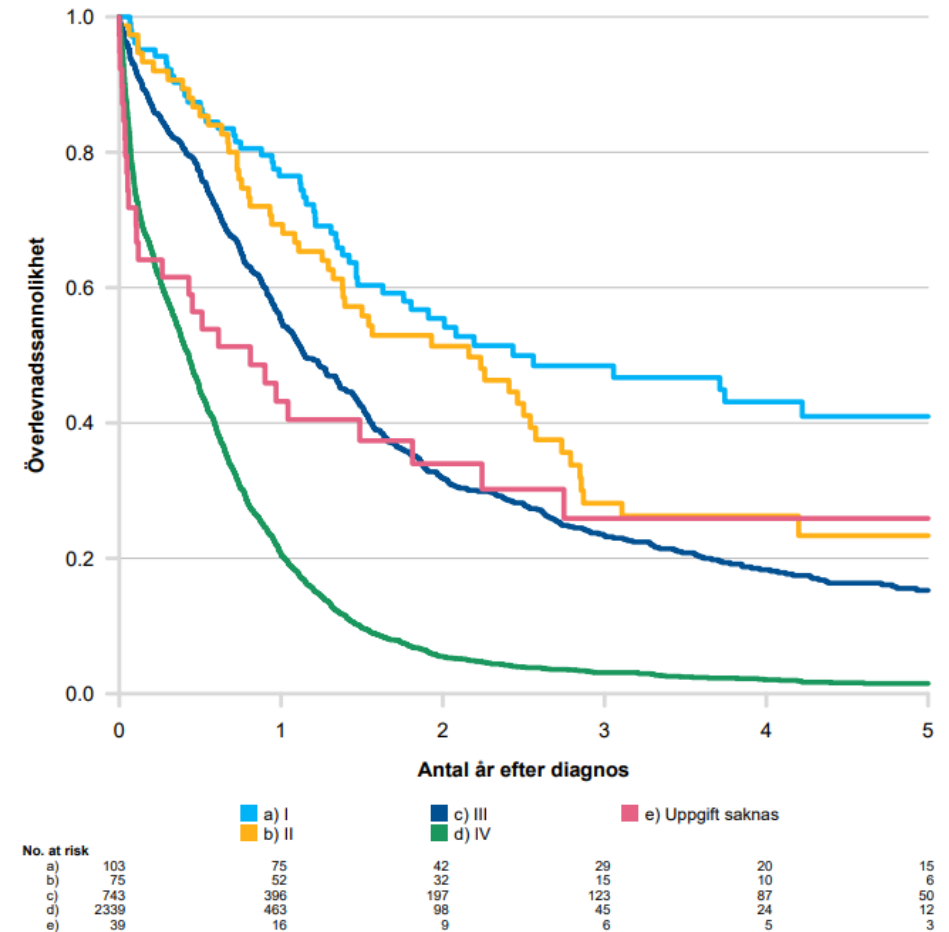
MDK

Varför SCLC är så speciell och svår behandlad jmf med andra lungcancertyper?

[20230921_nlcr_nationell_rapport2022.pdf \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/20230921_nlcr_nationell_rapport2022.pdf)



Figur 12. Fördelning av stadium vid diagnos för SCLC registrerade i NLCR, per diagnosår, 2008-2022.



Figur 53. Överlevnad för SCLC, per stadium vid diagnos, diagnosår 2016-2022.

Småcellig lungcancer oförändrat prognos senaste 30 år

Utgör ca 15% av all lungcancer

Neuroendokrin typ, mycket högt Ki67 upp till 100%

Dvs.

SNABBVÄXANDE och metastaserar snabbt

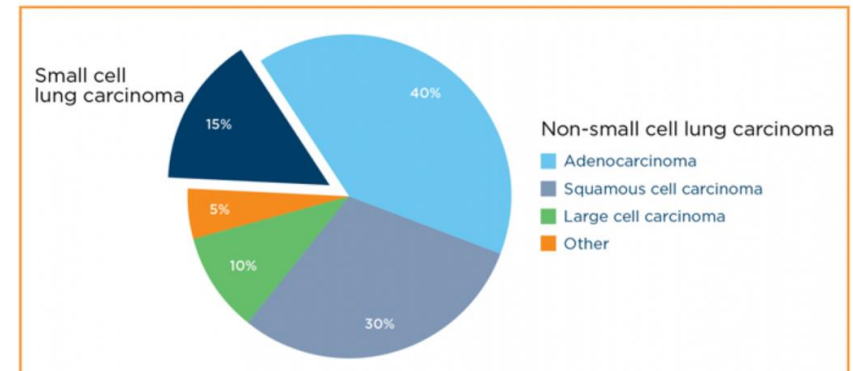
- från 0 symptom på kort tid, ex.3 mån ... till....
-Mycket symptom pga spridd, bulky disease,
- Presenteras i 80% av patienter som st IV
- Mycket känslig mot cytostatikabehandling,

Men

→ Så snabbt man har uppehåll med cyt, progress!

Rökning, rökning, rökning!

TYPES OF LUNG CANCER BY HISTOLOGY



Paraneoplastisk syndrom vanlig i SCLC

- SIADH: Sy of inappropriate ADH secretion, ADH ektopisk produktion från småcelligt lungcancer -> hyponatremi, upp till 1-5% av patienter med symptom (70% asymptomatisk)
- Cushing sy -> ektopisk ACTH produktion i 5% symptomatisk (30-50% asymptomatisk)
- Hypercalcemi -> ektopisk paratyreoideahormonrelaterad peptid, osteoclastaktivering
- Paramaligna neurologiska symptom, **flera månader innan lung-sy- autoimmuna antikroppar**, ANNA 1-typ !
 - LEMS (Lambert-Eatons) myastenia sy, muskelsvaghet i nedre extremitet
 - Perifert Polyneuropatier och
 - Autonom neuropati: ortostatisk hypotoni, blåsrubbning, störd svettningssreaktion och intestinal pseudoobstruktion (Ogilvies syndrom),
ANNA mot plexus myentericus och submukösa nervplexa i mag-tarmkanalen
- Hypertrofisk osteoartropati
- Tromboembolism

Patient fall, Patient A.

Redan i September 2022 → utredning

Patient A. har sökt akut redan i september pga GI symptom,
Paraneoplastisk sy?

2022-09-29 Vårdcentral remiss skickas till Äng röntgen,

**Sy: Söker pga kräkningar senaste veckan, gått ner 7 kg senaste par
veckor**, när familj reste till hemlandet Kosovo

Ingen feber, CRP låg

Status: ronki hö basalt och rassel, saturation ok, smärta i
epigastriet hö och under hö arkus

Ulj buk ingen patologi i lever galgångarna, pankreas eller galblåsan.

Skickades hem, ingen uppföljning

RTG pulm
2022-10-14



Alla SCLC-defekt/avstängd "the guardian of the genome - TP53" och RB1

Karcinogener – tobak rökprodukter orsakar defekt i tumörsupressor gener:

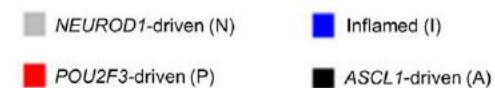
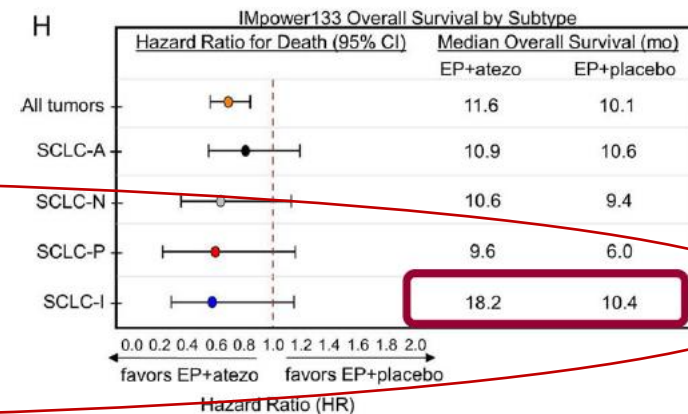
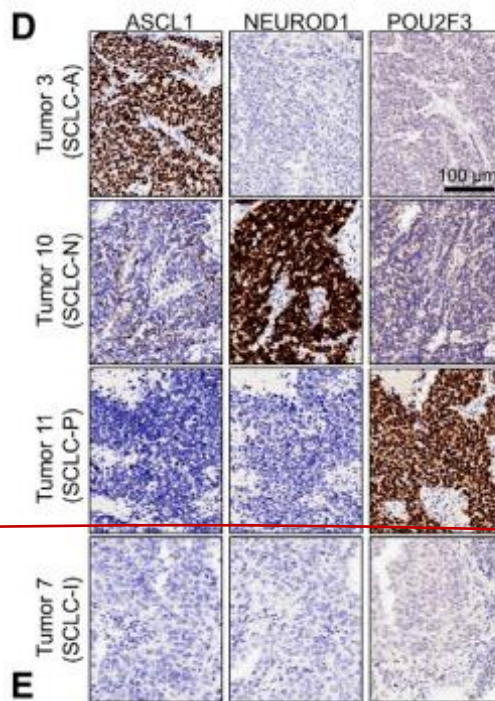
- p53 och RB1
- Hög TMB (tumör mutationsbörda),
- sänkt antal MHC1 komplex, leder till immunosuppression
- Högt antal cirkulerade tumör celler, CTC (i kluster i blodet) → metastaserig tidigt i förloppet
- **Inga** behandlingsbara mutationer - "oncogenic **driver** mutation", alla mut tillsammans är "drivers"

Förslag till 4 SCLC subtyper

SCLC-I typ längre överlevnad upp till 8 mån med tillägg av immunterapi

Baseras på uttryck av transkriptionsfaktorer:

- ASCL1 - SCLC-A
- NEUROD1 - SCLC-N
- POU2F3 - SCLC-P
- 'Inflamed' - SCLC-I

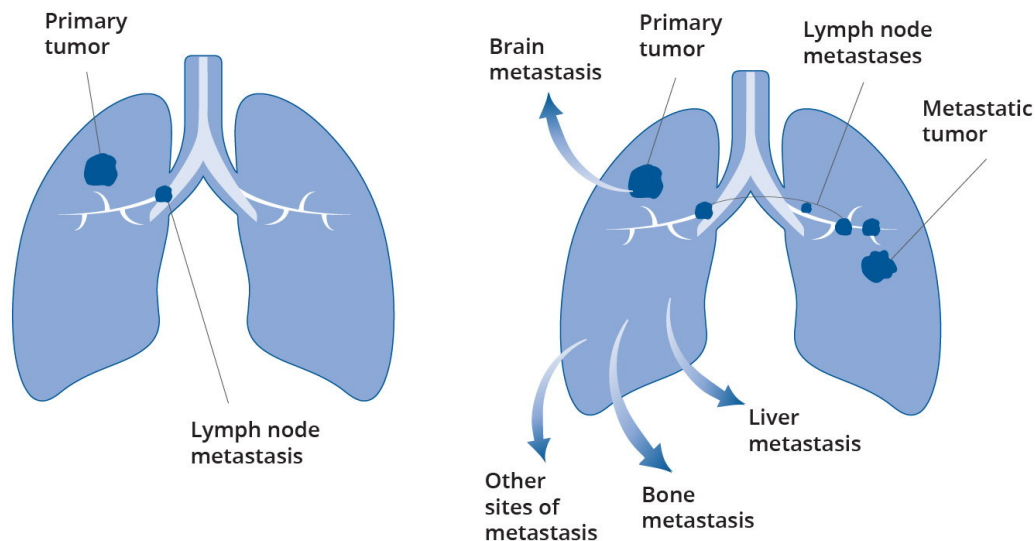


Stadieindelning SCLC

Small Cell Lung Cancer (SCLC) Staging

Limited Stage

Extensive Stage



Stadium I-III, Limited disease (LD)

5-årsöverlevnad 10-15%

- Begränsad till ena lungan/lokala

Lymfkörtlar

Majoriteten av patienten har vid DG

Stadium IV, Extensive disease (ED)

5-årsöverlevnad 1%

- Spridning utanför ena lungan
- Lymfkörtlar på andra sidan mediastinum, axill, på halsen
- Pleuravätska
- Fjärrmetastaser

Patient fall, Patient A.

December 2022, Fortsatt utredning

2022-12-01, Anamnes:

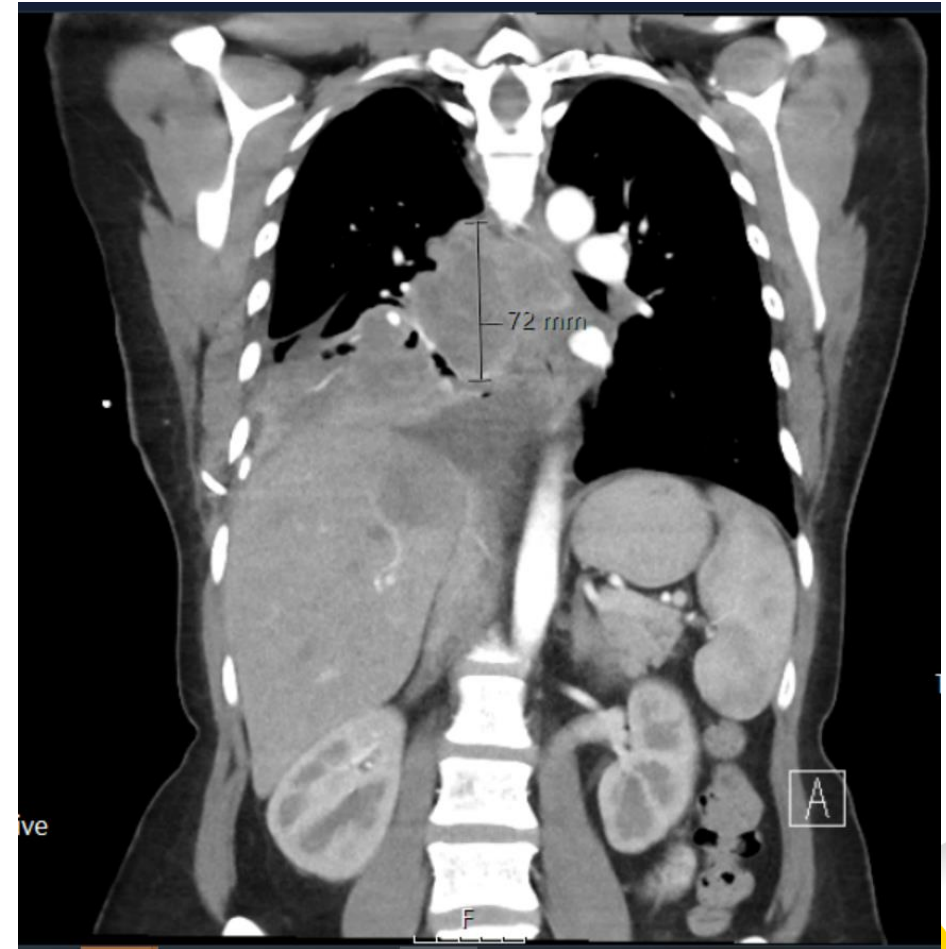
Sedan tidigare har Metothrexat behandlat seronegativ RA, stor rökare. Natliga svetningar par månader.(diff dg?)

Benygnt cytologi på hö-sidig pleuravätska

2022-12-02: DT thorax/buk med ivk. efter pleuravätsktappning:

10,5 x 5,5 x 7 cm hö sidig lungtumör med körtel konglomerat hö hillus
9 x 6,5 x 6 cm

I lever 4cm metastasmisstänkt förändring hö leverlob segm 7 och en till 4mm stor i segment 4



Småcellig lungcancer

Behandling

Småcelligt lungcancer behandling

Stadium I-III, LD

Stadium IV, ED
OBS! Majoritet!

Våra patienter →

- ❖ Prata med patienten om prognos, cytostatika behandling och biverkningar-nytta vs skada,
- ❖ Förväntningar från palliativ behandling
- ❖ Symptom & Symptomlindring! ALLTID!
- ❖ Vad är det patient vill?



Stadium I-III , LD
Kurativ syftande behandling
strategi

A) → **Operation** SCLC st I , sällan-upptäcks som bifynd

B) SCLC st II-III (vanligare) OBS! tänk på PS och ålder:

→ **4 "kurer" Cytostatika kombo**

+

→ **Strålbehandling konkomitant (samtidigt) eller i sekvens**

1,5 Gy 2 ggr dagligen / slutdos 60 Gy. (Hyperfraktionerad accelererad)

Om progressionsfri:

➤ Profylaktisk helhjarnsbestralning

25 Gy- 30 Gy, efter genomförd radiokemoterapi, om patient är med på det

➤ 5-år klinisk och radiologisk uppföljning, enligt riktlinjer(om patient vill)

Stadium I-III , LD

Cytostatika kombo

Platinumpreparat: skapar tvärbindingar mellan DNA-spiralens kedjor med hämmad DNA-syntes som följd- leder till celledöd

- Cisplatin
- Karboplatin



Topoisomerashämmare : Topoisomerashämmarna påverkar topoisomeraszym,

- DNA-spiralen skall tvinnas upp för replikation som hämmas.
- Resultat blir enkel- eller dubbelsträngsbrott i DNA,
- Omöjligt transkription och translation-leder till celledöd

- Etoposid (Vepesid)
- Irinotekan (Campto)

Preparat	Dos/ dostillfälle mg/m ²	Maxdos/ dostillfälle mg	Antal doser/ dygn	Dos interv. tim	Antal doser/ cykel	Administreringssätt	Dag
1. Karboplatin	5x (GFR+25)*	1			1	iv inf 1–2 tim	1
2. Etoposid	100	1			1		
3. Etoposid	150	1			2	po	2–3
Prep							
1	1						
2	2						
3			3	3			
						Ny cykel ↓	
Dag	1	2	3				22

4 cykler rekommenderas

Stadium IV, ED

Palliativ onkologisk behandling

PS 0-2:

- ✓ Cytostatika Platinum + Etoposid +Atezolizumab

Vid regress:

- ✓ Konsoliderande Radioterapi

PS 0-1:

- ✓ Underhållsbehandling med immunterapi till progress/biverkningar alt 2 ar

PS ≥ 2 eller kontraindikationer-autoimmun sjukdom:

Enbart cytostatika Platinum + Etoposid

Alder ≤ 75 :

Ev profylaktisk helhjarnsbestralning
alt MR

**PS $\geq 3/4$ och komorbiditet:
Best supportive care med god
symptomlindring**

Patient fall, Patient A. December 2022, MDK

SVF lungcancer:

Bronkoskopi med TBNA 2022-12-07

PAD: Småcellig neuroendokrin lungcancer
Ki67 hög proliferation >90%
Positiva neuroendokrina markörer CD56,
synaptofycin, Chromogranin-A, svag positiv TTF-1
Negativ lymfocytmarkörer CD3 och CD20

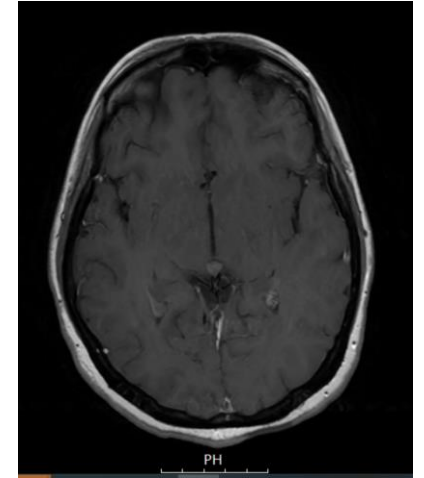
2022-12-09 FDG PET-CT



2022-12-19

MR CNS baseline

Inga metastaser



➤ MDK 2022-12-14

Carboplatin/Etoposid extensive, 100% dos med GCSF-skydd
+ Atezolizumab, 4-6 kurer

Eventuellt konsoliderande strålbehandling mot tumör/Igl i
mediastinum om gott svar

Levermet?– kirurgi om singel met och regress på cyt

Helhjärnbestrålning profylaktiskt

Patient fall, Patient A. Januari 2023, Behandling

2023-01-26, utvärderande DT med ivk,

→ efter två kurer K/E 100% dos+ Atezolizumab, GCSF sc. skydd

God regress av samtliga tumörmanifestationer

PS 0

Anslutning till ASIH i samband med cytostatika behandling start:

→ komplex familj situation med 2 små barn 7 år och 2 år och två unga vuxna barn 18 år och 19 år för stöd till hela familj, god symptomlindring & parallellt god palliativvård

2023-03-21 Kontroll MR CNS utan metastaser



Patient fall, Patient A.

Januari-maj 2023, Behandling

2023-04-06 FDG PET-CT

Efter 5 kurer, regress av samtliga tumör manifestationer



Början av maj 2023:

- Konsoliderande strålbehandling mot tumören och met-Igl konglomerat 30Gy/3 fr
- **Patient Vill inte ha PCI**
- Atezolizumab underhållsbehandling 1 x månad (maj-sept 2023)

2023-05-28

- Kontroll DT thorax-buk med ivk stabilt sjukdom-SD

....MEN....

- **2023-05-26 MR CNS**
hjärnmetastas:



Andra linjens behandling

- Omstart Karboplatin/Etoposid, "rechallange"
 - Vid god respons första gången
 - > 3 mån behandlingsfritt intervall
- Hycamtin (Topotekan) per os, om progress kortare än 3 mån
 - Enda godkända behandlingen vid recidiv
- COA(V) - Cyclofosfamid, doxorubicin, vinkristin +/- etoposid

Kommande behandling-
DLL3 antikropp?

→ ALLTID God palliativvård !

Glöm inte → Palliativ strålbehandling mot symptomgivande metastaser !

Patient fall, Patient A.

Sommar 2023, Behandling

2023-05-28

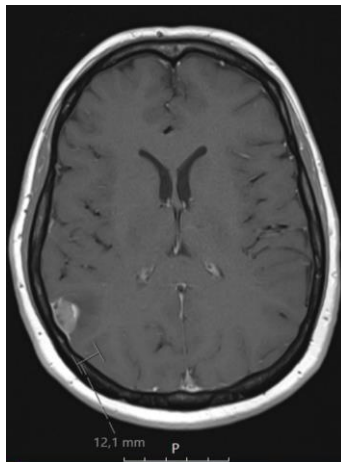
Kontroll DT thorax-buk med ivk: SD (stabil sjukdom) i thorax och buk

2023-05-26 MR CNS:

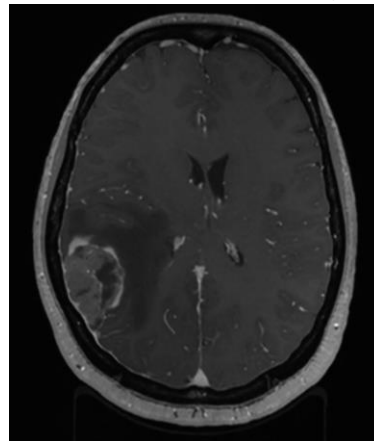
Två nytillkomna metastaser parietooccipitalt hö 2,2 cm och parafalcint posterior frontalt vä 1,3 cm

Bortrest under juli månad 2023.

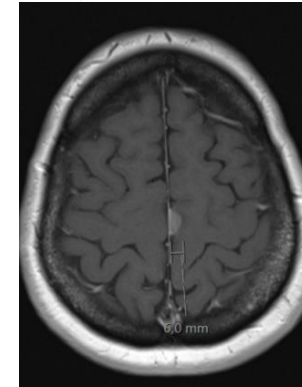
maj



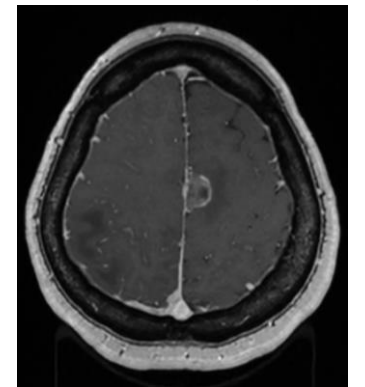
juli



maj



juli



Patient, tröts flera samtal och utförlig information avböjer helhjärnbestrålning(vill inte tappa håret-biverkan) och accepterar till slut SRT

- Påtaglig progress 2023-07-11 strålplanerings-MR med oedem, hög dos kortison
- Strålas i augusti 2023 stereotaktiskt 21Gy/3 fr mot de två CNS met;

Maja Bradic Lindh

Patient fall, Patient A.

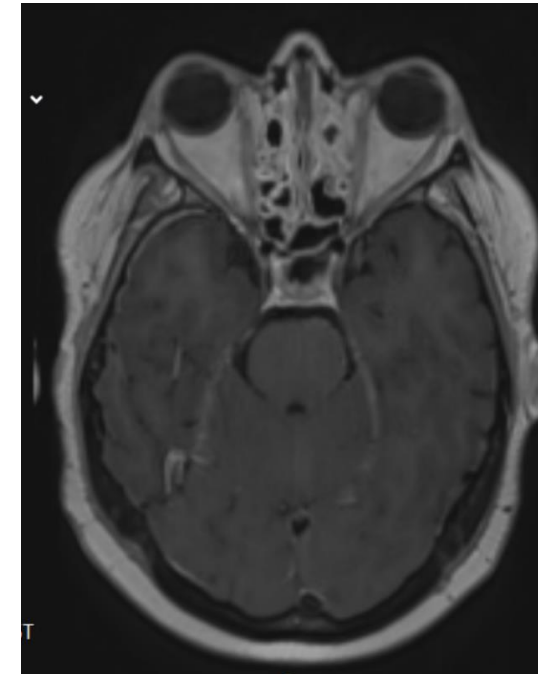
Höst-vinter 2023, Behandling, andra linje

2023-09-28 Progress i CNS (Atezolizumab avslut)
Nyttillkommen metastas 19,5 mm x 85,2 mm

→Hög dos kortison och helhjärnbestrålning 20 Gy/5 fr
oktober 2023

→Behandling cytostatika andra linje Carboplatin/Etoposid x 4
extensive-rechallenge

→Efter 4 kurer regress 2023-12-12 på MR CNS:



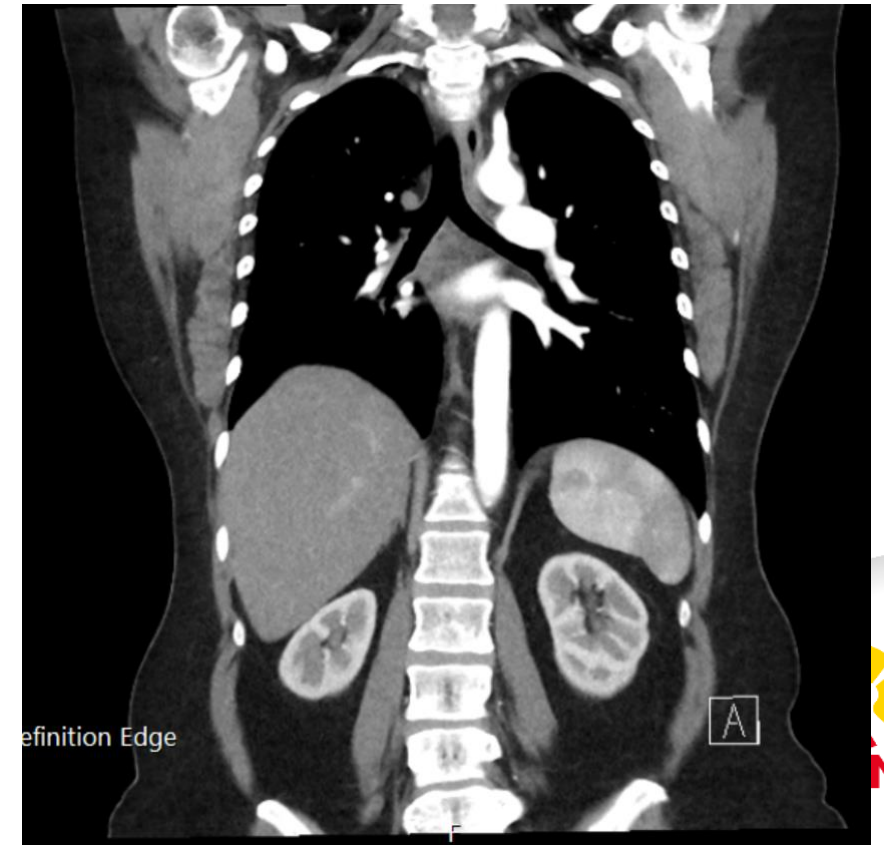
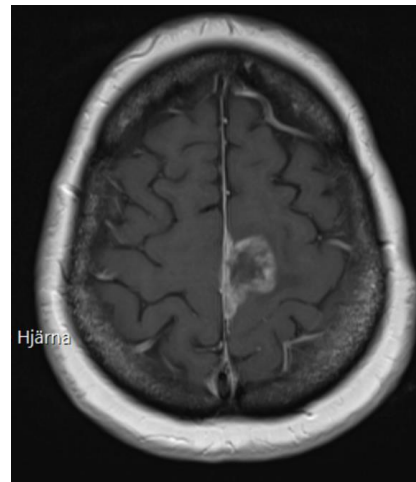
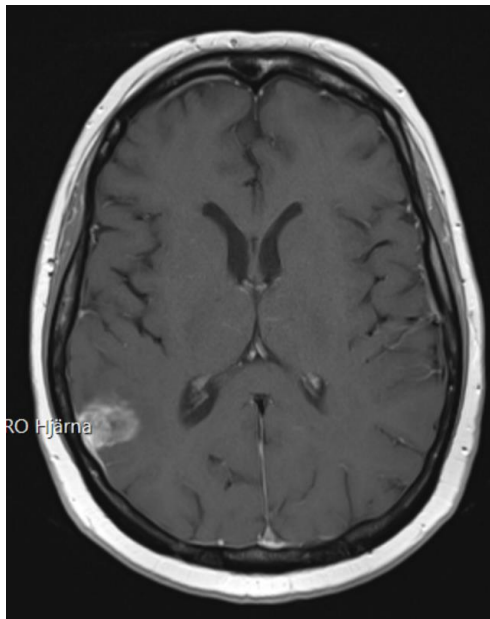
Patient fall, Patient A.

Vinter-vår 2023-2024, Behandling, tredje-fjärde

- Under vinter 2023-2024 inlagd pga pneumoni även LE linje (?)
- Behandlingsuppehåll
- Uppföljning våren 2024 progress i CNS, start Temodal, ingen strålning pga pat fick sammanlagt max dos till CNS
- Progress i CNS efter två månader på Temodal -> Krampanfall insatt på antiepileptika/hög dos kortison
- Terapybyte till Irinotekan i juni 2024 → nu

Stabil sjukdom thorax/buk på DT 2024-07-03

MR CNS 2024-09-10



Neuroendokrin tumör i lungan

Neuroendokrina neoplasier

Neuroendokrin tumör (NET)

Sverige 0,7%

60-70 fall/år, sällsynta

- Högt differentierade
- Lägre proliferationsindex Ki67 < 30%
- Lägre antal mitoser < 2-10
- Kan vara hormonellt aktiva

Typiska Carcinoider

5-årsoverlevnad:
95%

Atypiska
Carcinoider
5-årsoverlevnad:
75%

Neuroendokrin cancer (NEC)

15% av alla lungcancerar
mycket vanligare

- Lagt differentierade
- Högre proliferationsindex Ki67 80-100%
- Hög antal mitoser
- Kan vara hormonellt aktiva

Småcellig
Lungcancer
5-årsoverlevnad:
mindre än 5%

Storcellig
Lungcancer
5-årsoverlevnad:
15-50%

Neuroendokrin tumör (NET)

Behandling

A. Lokal behandling:

→ Kirurgi, vanligast

→ uppföljning 10 år enligt riktlinjer

→ Leverembolisering, endobronkiell terapi etc

B. Systemisk behandling

- -Somatostatinanaloger
- -Lutetium-DOTATATE
- -Everolimus (Afinitor)
- -Temozolamid+/-capecitabin

Tack!

Frågor, funderingar?

Extra's

Symptom

Sammanfattning

- Lungcancer ger ofta subtila symtom tidigt i förloppet. Vid nytillkomna långvariga luftvägssymtom, bröst- eller skuldersmärta utan annan förklaring eller tillkomst av blodig hosta skall patienten remitteras för lungröntgen eller annan radiologisk undersökning av torax.
- De flesta lungcancerpatienter har symtom när sjukdomen diagnostiseras, beroende på lokala, regionala, metastatiska eller systemiska effekter av sjukdomen.
- Lungcancer ger symtom sent i förloppet, vilket leder till att fler än hälften av patienterna har spridd sjukdom vid diagnos. De som diagnostiserats före symtomdebut har ofta gjort lungröntgen eller datortomografi av torax med annan frågeställning.
- Avsaknad av symtom vid diagnos innebär bättre prognos. Det är därför viktigt att inte ignorera en oklar lungförändring, särskilt hos rökare.
- Symtom vid lungcancer kan vara lokala, regionala eller allmänna. De kan vara orsakade av såväl primärtumören som metastaser eller vara uttryck för paramaligna syndrom. Många av dessa symtom beskrivs i detta kapitel. Lungcancer ger ofta symtom sent i förloppet varför lyhörddhet för tidiga symtom är viktigt. Vid ospecifika allvarliga symtom som trötthet, viktnedgång, oklar feber och smärta som inte kan förklaras på annat sätt bör möjligheten att de orsakas av lungcancer övervägas. Det är viktigt att notera att lungcancer drabbar även personer som aldrig rökt och möjligheten att patienters symtom orsakas av lungcancer bör även beaktas hos aldrig rökare.

Allmänsymptom

Symptoms of lung cancer in over 3500 patients at presentation

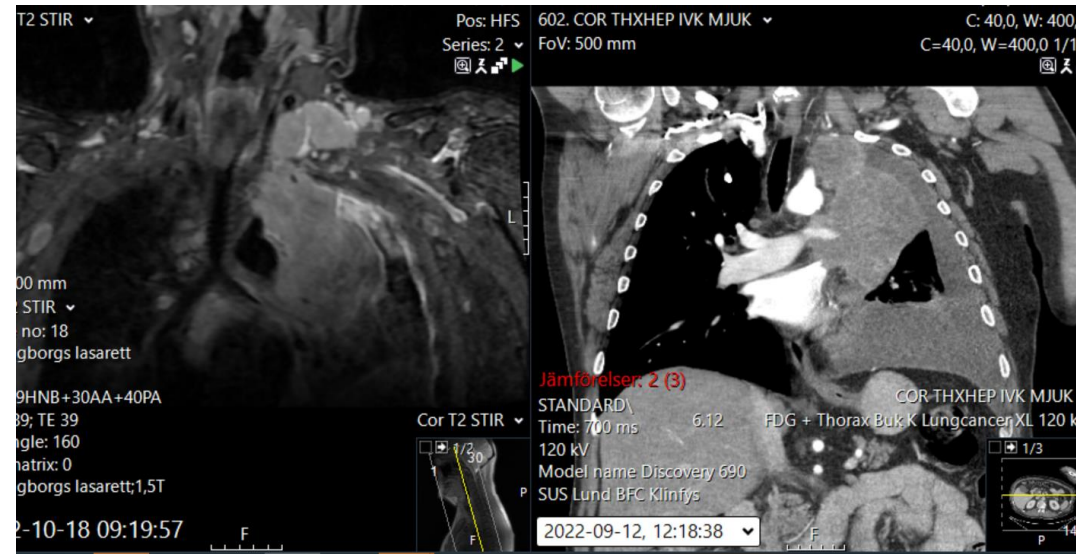
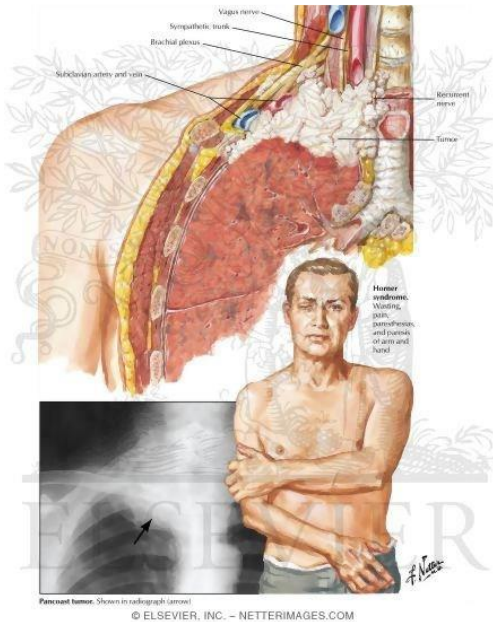
Symptom	Patients (percent)
Cough	45-74
Weight loss	46-68
Dyspnea	37-58
Chest pain	27-49
Hemoptysis	27-29
Bone pain	20-21
Hoarseness	8-18

Modified from: Hyde, L, Hyde, CI. *Chest* 1974; 65:299-306 and Chute CG, et al. *Cancer* 1985; 56:2107-2111.

Fatigue → alla lungcancerpatienter

UpToDate®

Lokalt avancerad Pancoasttumör - Plexus brachialis påverkan

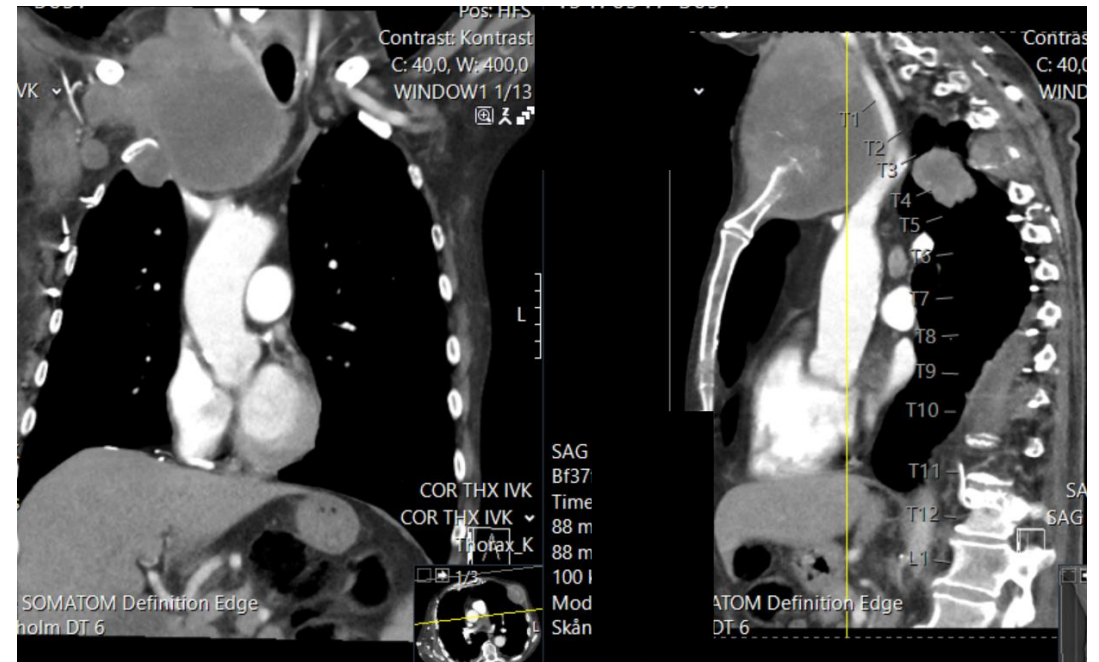
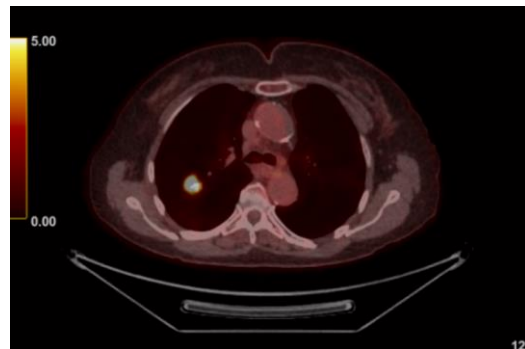
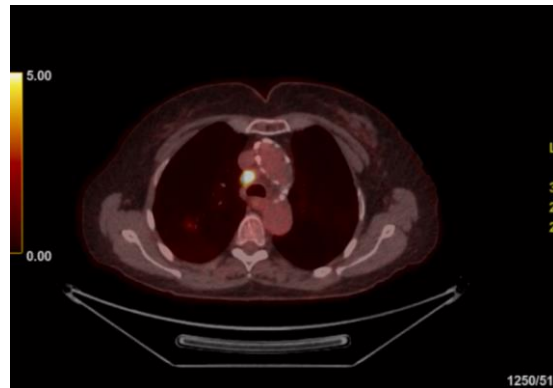
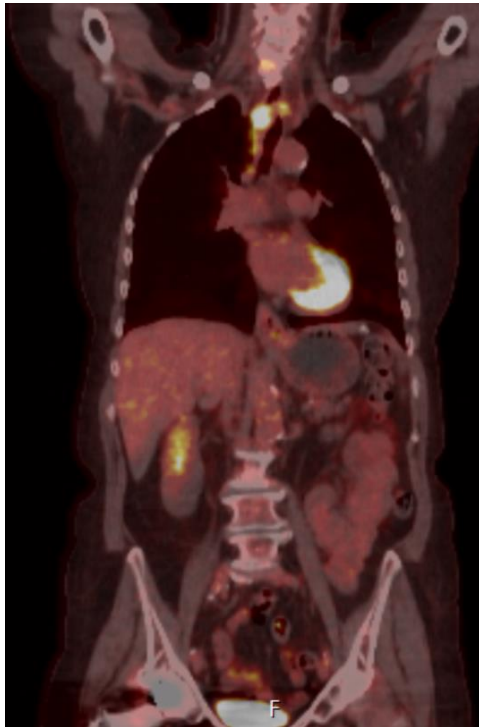


Horner's sy. Med påverkan på
Sympaticus ganglionum stellatum:

- Ptosis
- Miosis
- Enophthalmus

Pancoasttumör (sulcus superior-tumör) förorsakar ofta svårdiagnostiserad smärta lokaliserad till skulderregionen beroende på tryck eller infiltration av plexus brachialis, framför allt C8-Th2. Värken kan också förläggas till skapularegionen, ulnara delen av överarm eller underarm och ulnara fingrarna. Patienten har ofta utretts för långvarig skuldervärk innan rätt diagnos fastställs och lungröntgen kan initialt enbart visa en diskret apikal pleurförtjockning. Utbredningen av en Pancoasttumör framställs bäst med MRT.

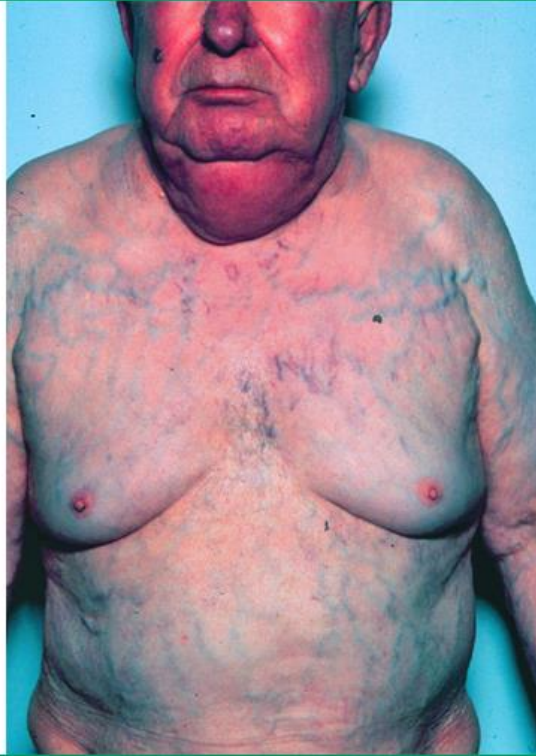
Reccurens pares -> heshet och dysfagi,
pares eller parlays i sväljmuskulatur -> aspiration



Phraenicuspares -> ipsilateral diafragmapares (hittar inte bra CT bild)

Vena cava superior syndrome

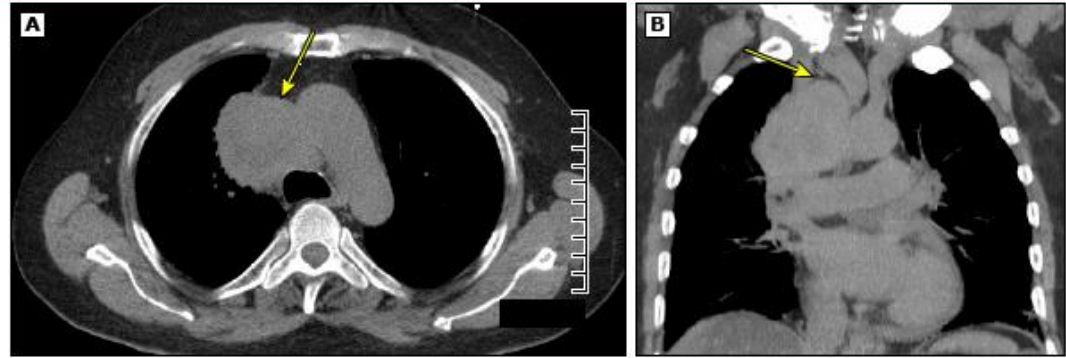
Superior vena cava syndrome



A prominent venous pattern on the chest, facial edema, and a plethoric appearance is present in this man with SVC obstruction from lung cancer.

Reproduced with permission from: Midthun, DE, et al. Clinical presentation of lung cancer. Lung Cancer 1996; :421. Copyright © Elsevier Science, Inc.

Invasion of lung cancer into the mediastinum on CT scan



A CT scan in axial projection (A) and with coronal reconstruction (B) shows a paramediastinal lung carcinoma invading the mediastinum (arrows).

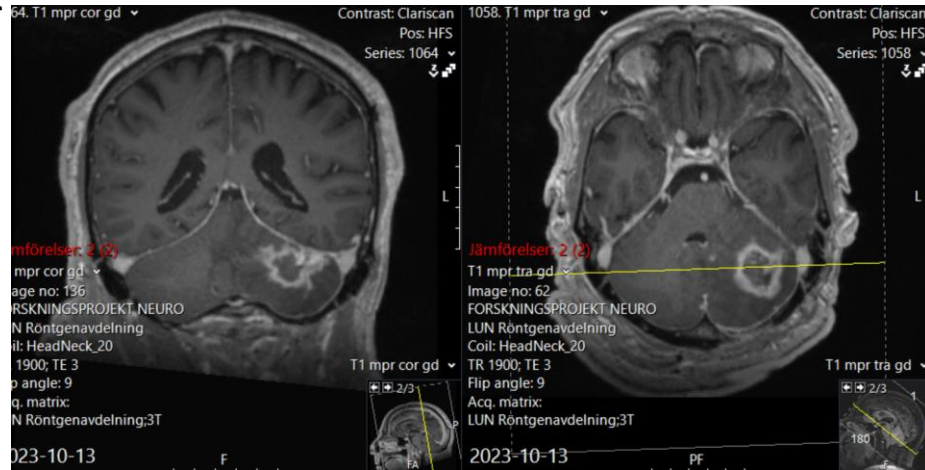
CT: computed tomography.

UpToDate®

UpToL Copyrights apply

Spridd sjukdom - några vanliga exempel

CNS-met



Skelett-met



Lever-met

Figur 9.1 Utredningsförlopp SVF lungcancer

