

Nýjungar í greiningu og meðferð lungnakrabbameins

Hrönn Harðardóttir¹

Steinn Jónsson^{1,2}

Örvar Gunnarsson³

Bylgja Hilmaradóttir⁴

Jurate Ásmundsson⁴

Ingibjörg Guðmundsdóttir⁴

Vaka Ýr Sævaradóttir³

Sif Hansdóttir^{1,2}

Pétur Hannesson^{1,5}

Tómas Guðbjartsson^{1,6}

Höfundar eru öll læknar nema Bylgja sem er frumulífræðingur.

¹Lungnalækningum Landspítala, ²læknadeild Háskóla Íslands, ³krabbameinslækningum, ⁴rannsóknarstofu í meinafræði, ⁵röntgendeild, ⁶hjarta- og lungnaskurðlækningum Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Hrönn Harðardóttir, hronnh@landspitali.is

Inngangur

Á Íslandi greinast í kringum 170 einstaklingar með lungnakrabbamein ár hvert og eru flestir í kringum sjötugt við greiningu.^{1,2} Reykingar eru langveigamesta orsök lungnakrabbameins en mikið hefur áunnist í reykinaforvörnum síðastliðna áratugi hér á landi. Ýmis eiturefni í umhverfi geta einnig aukið áhættu á lungnakrabbameini, til dæmis asbest og mengun frá umferð,³ enda þótt óljóst sé hversu sterkir þeir áhættuþættir eru hérlandis. Nýgengi sjúkdómsins hefur farið lakkandi síðasta áratug hjá báðum kynjum, sem skýrist aðallega af minni reykningum.⁴ Dánartíðni af völdum lungnakrabbameins fer minnkandi, en er engu að síður hæst allra krabbameina hérlandis og leggur um 130 einstaklinga að velli árlega.¹ Lífshorfur sjúklinga hafa batnað og í dag má gera ráð fyrir að í kringum 20% þeirra séu á lífi 5 árum eftir greiningu, sem er ívið herra en í mörgum nágrennandi löndum okkar.⁵ Ein helsta áskorunin í meðferð lungnakrabbameins er hversu margir sjúklingar greinast með meinvörp í miðmætiseitlum eða í fjarlægum líffærum en þá kemur læknaði skurðaðgerð ekki til greina. Við útbreiddum sjúkdómi er í staðinn beitt krabbameinslyfja- og/eða geislameðferð. Á slík meðferð við hjá næstum öllum sem greinast með smáfrumukrabbamein (*small cell lung carcinoma*, SCLC) en

ÁGRIP

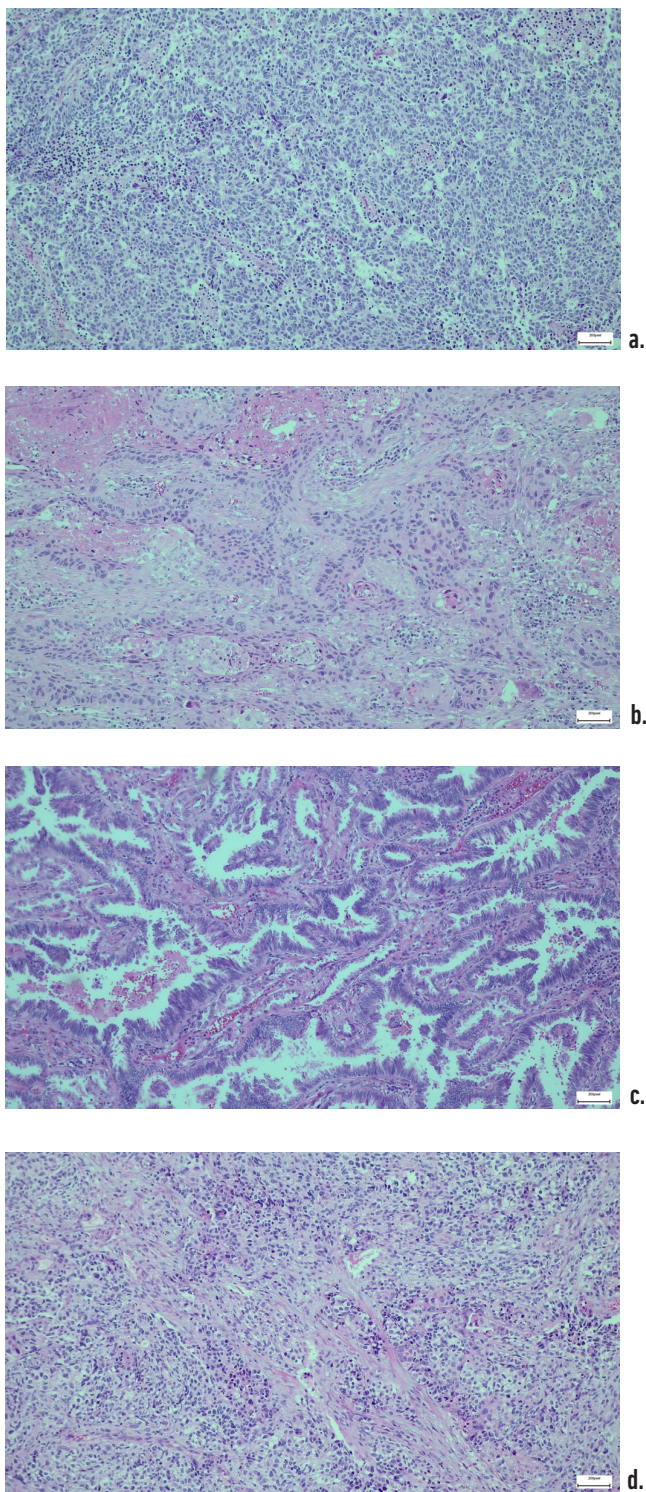
Lungnakrabbamein er annað algengasta krabbameinið á Íslandi hjá konum og þriðja hjá körlum. Þótt hægt hafi á nýgengi sjúkdómsins á undanförunum árum dregur ekkert krabbamein fleiri Íslendinga til dauða. Einkenni lungnakrabbameins geta verið staðbundin en eru oft almenns eðlis og á það stóran þátt í hversu margir sjúklingar greinast með útbreiddan sjúkdóm. Á síðustu árum hafa orðið miklar framfarir í greiningu og meðferð lungnakrabbameins. Tilkoma jáeindaskanna og berkjuómspeglunar hafa bætt stigun sjúkdómsins og gert meðferð markvissari. Lungnaskurðaðgerðir með brjóstholssjá hafa stýtt legutíma og fækkað fylgikvillum, auk þess sem nýjungar í geislameðferð nýtast betur sjúklingum sem ekki er treyst í skurðaðgerð. Mestar nýjungar hafa þó orðið í lyfjameðferð útbreidds lungnakrabbameins. Þar hafa öflug líftæknilyf komið til sögunnar sem gera kleift að klæðskerasauma meðferðina út frá mælingum á stökkbreytingum og lífmörkum í æxlunum. Loks hafa nýlegar skimunarrannsóknir með lágskammta tölvusneiðmyndum sýnt marktæka lækun á dánartíðni. Hér eru helstu nýjungar í greiningu og meðferð lungnakrabbameins reifaðar með hliðsjón af þeim framförum sem orðið hafa og er sérstaklega vísað til íslenskra rannsókna.

Þau eru í kringum 15% lungnakrabbameina, og hjá tveimur þriðju sjúklinga með önnur lungnakrabbamein (*non-small cell lung carcinoma*, NSCLC).

Þessi yfirlitsgrein er skrifuð með breiðan hóp lækna í huga en einnig aðra heilbrigðisstarfsmenn og nema í heilbrigðisvísindum. Hún er töluvert breytt frá eldri yfirlitsgrein um lungnakrabbamein sem birtist 2008 í *Læknablaðinu*,⁶ og er nú aðallega fjallað um nýjungar í greiningu og meðferð. Textinn byggist á nýjustu heimildum sem fundust á PubMed, MEDLINE og í heimildaskrá nýlegra yfirlitgreina, auk þess sem vísað er sérstaklega til íslenskra rannsókna.

Snemmgreining og skimun

Lengi hefur verið ljóst að árangur í meðferð lungnakrabbameins er bestur þegar sjúkdómurinn greinist snemma og unnt er að beita skurðaðgerð til lækningar. Því hefur verið áleitinn spurning hvort snemmgreining áhættuhópa með skimun gæti bætt horfur verulega. Fyrstu skimunarrannsóknir með röntgenmyndum og frumurannsóknum á hráka á 8. áratug síðustu aldar sýndu ekki fram á lækun á dánartíðni borið saman við venjulegt eftirlit.⁷



Mynd 1. Fjórar helstu vefjagerðir lungnakrabbameins. **a.** Smáfrumkrabbamein. Þéttar breiður smárra æxlisfrumna vaxa án mynsturs. Kjarnalitarefni er þétt, einsleitt og kjarnakorn sjást naumast eða ekki. **b.** Flöguþekjukrabbamein. Æxlisfrumur mynda hornefni og tengjast millifrumubríum. **c.** Kirtilmyndandi krabbamein. Stórar æxlisfrumur með áberandi kjarnakorn mynda kirtilholvými. **d.** Stórfrumkrabbamein. Stórar æxlisfrumur vaxa í breiðum án sérhæfingar í átt til flögu- eða kirtilþekju.

Greindum tilfellum fjölgaði í skimunarhópi og 5 ára lifun batnaði, en dánartíðni hélst hins vegar óbreytt. Á síðustu áratugum hefur verið efnt til stórra framskyggnra samstarfsverkefna í Bandaríkjunum og Evrópu. Fyrstu rannsóknir á skimun með tölvusneiðmyndum (TS) voru gerðar í Japan og fyrsta alþjóðlega rannsóknin benti til þess að unnt væri að finna um 80% lungnakrabbameina á byrjunarstigi.^{8,9} Þessar rannsóknir voru hins vegar ekki slembarðar og það rýrði gildi niðurstaðnanna. Á árunum 2005-2009 var stærsta rannsókn á TS-skimun fyrir lungnakrabbameini til þessa framkvæmd á vegum bandarísku röntgenlæknasamtakanna. Þar var 53.000 reykingamönnum/konum skipt í tvo slembihópa þar sem annar hópurinn var skimaður árlega með TS og hinn með röntgenmyndum. Rannsóknin sýndi 20,4% lækkun á dánartíðni vegna lungnakrabbameins í TS-hópnum ($p < 0,004$).⁷ Skimunar-rannsóknir með TS hafa einnig farið fram í Evrópu. Stærst þeirra er hollensk-belgíska NELSON-rannsóknin þar sem 15.822 þátttakendum var skipt í skimunarhóp með TS sem fylgt var eftir í 6,5 ár og í viðmiðunarhóp án skimunar. Niðurstöður NELSON-rannsóknarinnar sýndu marktæka lækkun á dánartíðni sem reyndist meiri hjá konum en körlum, eða 36% lækkun borið saman við 26% hjá körlum.^{10,11}

Ýmis vandamál geta þó tengst skimun, eins og óþarfa geislun á brjóst og brjóstholslíffæri, auk þess getur skimun valdið streitu og kvíða.^{7,11,12} Lungnakrabbamein greinist aðeins í 0,5-1% TS-rannsókna og falsk-jákvæðar rannsóknir eru algengar.^{7, 11} Kostir skimunar hafa þó víða verið taldir vega þyngra en vankantar og í Bandaríkjunum hefur skimun fyrir lungnakrabbameini með TS verið tekin inn í klínískar leiðbeiningar¹³ sem heilbrigðisyfirvöld mæla með. Í Evrópu var lengi beðið eftir niðurstöðum NELSON-rannsóknarinnar, en ýmis samtök, þar á meðal bresku lungnalæknasamtökin, hafa mælt með skimun áhættuhópa og birt ítarlegar klínískar leiðbeiningar um gagnsemi skimunar.^{13,14} Fyllilega er tímabært að tekin verði upp umræða á Íslandi um skimun fyrir lungnakrabbameini, en áhugi er fyrir hendi á hinum Norðurlöndunum.¹⁵ Slík starfsemi krefst mannafla og undirbúnings en ætla má að á Íslandi sé nú þegar til staðar nauðsynlegur tækjabúnaður og sjúkrahúsaðstaða. Þá gæti þekking á faraldsfræði og erfðum lungnakrabbameins hérlandis skapað okkur sérstöðu við skipulagningu skimunar fyrir lungnakrabbameini.¹⁶

Vefjaflokkun og sameindameinafræði

Til að vefjagreina lungnaæxli er fengið úr því sýni, oftast í berkju-speglun eða með ástungu í gegnum brjóstvegg. Sýnið er skoðað í smásjá, gerðar eru á því mótefnalitánir og í völdum tilfellum sameindafræðilegar mælingar. Niðurstöður þessara rannsókna eru forsenda ráðlegginga um viðeigandi meðferð.

Vefjaflokkun og mótefnalitánir

Lungnakrabbamein eru flokkuð í tvo vefjaflokka eftir smásjárútliti, annars vegar smáfrumkrabbamein (SCLC), sem eru um 15% æxlanna, og hins vegar lungnakrabbamein af öðrum vefjagerðum (NSCLC) (84%) (mynd 1). Af síðarnefnda flokknum er kirtilkrabbamein (*adenocarcinoma*) og flöguþekjukrabbamein (*squamous cell carcinoma*) langalgengust en aðrar vefjagerðir sjaldgæfari (<2%). Með fullkomnari mótefnalitunum er mögulegt að flokka æxlin betur og það hefur leitt til þess að hlutfall illa þroskaðra meina

Tafla 1. Stökkbreytingar, samrunagen, aðrir lífmarkar í kirtilfrumu-lungnaæxlum og sértæk krabbameinslyfjameðferð.

Gen	Tegund genabreytingar	Þýðing fyrir lyfjaval	Dæmi um sértæka krabbameinslyfjameðferð
EGFR	Stökkbreytingar/úrfellingar	Algengustu breytingarnar sem miðla næmi við EGFR-hemlum eru í útröðum 19 og 21. Aðrar sjaldgæfari breytingar í útröðum 18 og 20 valda ýmist næmi eða ónæmi gegn EGFR-hemlum	osimertinib, erlotinib
KRAS	Stökkbreytingar	Algengustu breytingar í KRAS eru í tákna 12, en aðrar breytingar finnast einnig. Lyf við G12C eru í þriðja fasa lyfjatilrauna, en sú breyting er algengust í lungnaæxlum	
BRAF	Stökkbreytingar	Algengasta breyting BRAF er V600 og getur miðlað næmi við BRAF og MEK-hemla	vemurafenib/dabrafenib + mekinist
ERBB2	Stökkbreytingar	Stökkbreytingar í útröð 20 geta miðlað næmi við Her2-miðaðri meðferð, en reynsla er enn takmörkuð	trastuzumab
ALK	Samrunagen	Mörg ALK-samrunagen þekkt. Algengastur er samruni ALK og EML4. Miðlar næmi við ALK-hemla	alectinib, crizotinib
ROS1	Samrunagen	Ýmis gen finnast í samruna við ROS1 og miðla næmi við ROS1-hemla	crizotinib, entrectinib
RET	Samrunagen	Ýmis gen finnast í samruna við RET og miðla næmi við RET-hemla	cabozantinib
NTRK1/2/3	Samrunagen	Ýmis gen finnast í samruna við NTRK1/2/3 og miðla næmi við NTRK-hemla	larotrectinib, entrectinib
MET	Magnanir/úrfellingar	Stökkbreytingar sem valda tapi á útröð 14 í MET, og mikil MET-mögnun miðla næmi við MET-hemla	cabozantinib, crizotinib
Aðrir lífmarkar			
PDL-1	Tjáning metin með IHC-litun	Hlutfall jákvæðra frumna metið í æxlisvef sem gefur vísbendingu um næmi við ónæmismeðferð	pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab

eins og stórfrumuæxla (*large cell carcinoma*) og krabbalíkis (*carcinoid*) hefur fækkað.¹⁷

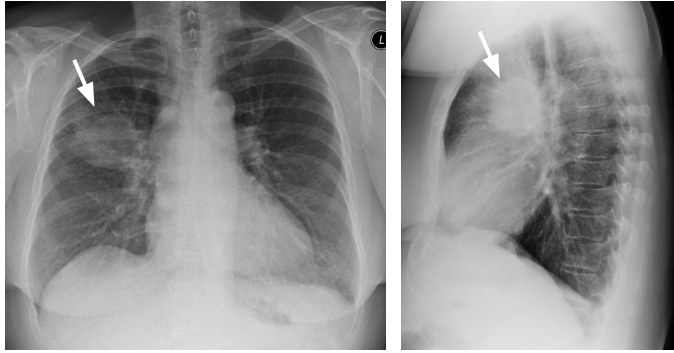
Í síðustu uppfærslu á flokkun lungnakrabbameina (WHO, 2015)¹⁷ breyttist flokkun kirtilkrabbameina töluvert og eru þau nú flokkuð eftir ráðandi mynstri í ljósmásjá. Nú eru til forstíggill kynja breytinga ef stærðin er minni en 3 cm og einungis sést svokallað „lepidic“ vaxtarmynstur sem kemur í stað bronchoalveolar krabbameins (BAC). Ef slím finnst í slíkum æxlum eru þau hins vegar flokkuð sem ífarandi slímmyndandi krabbamein. Vegna nýjunga í krabbameinslyfjameðferð kirtilkrabbameina eru nú gerðar meiri kröfur um nákvæmari vefjaflokkun, enda eru komin til sögunnar líftæknilyf sem geta bælt vaxtarþætti með því að hemla sértæka yfirborðsviðtaka æxlisfrumnanna.¹⁸ Jafnframt eru mótefnalitanir gerðar á æxlisvef strax við greiningu til að staðfesta uppruna þeirra í lungum.

Frumugreining getur í völdum tilfellum komið í stað hefðbundinnar vefjagreiningar á æxlisvef. Með berkju- eða ómspeglun er finnár-lyfjamyndun tekið úr eitlum eða frumæxli.¹⁹ Í þessum speglunum skoðar frumumeinafræðingur sýni jafnóðum á staðnum. Þannig er tryggt að fullnægjandi sýni liggi fyrir til að byggja á fljótgreiningu (*rapid on-site evaluation*). Lokagreining er síðan gefin út eftir ítarlegri skoðun. Frumugreiningu má einnig nýta við finnárastungu á lungnaæxli sem gerð er með aðstoð tölvusneidmynda og hafa færri fylgikvilla en hefðbundin grófnálarstunga. Röntgenlæknir staðsetur þá nál í jafri æxlis og

frumumeinafræðingur tekur sýni sem strokið er á gler og er skoðað strax. Í þessum sýnatökum er hluti sýnisins hertur í alkóhóli og úr honum útbúinn frumumassi (*cell block*). Á honum má síðan gera mótefnalitanir sem í mörgum tilvikum eru sambærilegar þeim sem gerðar eru á hefðbundnu vefjasýni.²⁰ Magn illkynja frumna í slíkum frumumassa nægir þó ekki alltaf til að hægt sé að gera sameindameinafræðilegar rannsóknir á æxlinu.

Sameindameinafræðirannsóknir

Á meinafræðideild Landspítala er háhraða-raðgreining (*next generation sequencing*, NGS) notuð til að leita að stökkbreytingum í æxlisvef. Í kirtilkrabbameinum úr lungum er leitað að stökkbreytingum í EGFR-, KRAS-, BRAF- og ERBB2-viðtökum, en þeir gefa til kynna hvort æxlið sé næmt fyrir meðferð með sértækum líftæknilyfjum. Mikilvægastar eru stökkbreytingar í EGFR-viðtökum en þær finnast í æxlum 10-15% sjúklinga af evrópskum uppruna með lungnakrabbamein af kirtilfrumugerð.²¹ Samrunagen geta einnig verið lyfjamerkið í kirtilfrumuæxlum og finnast í um 10% þeirra.²¹ Af þeim eru ALK- og ROS1-samrunagen algengust og eru þau nú greind með ónæmislitunum og jákvæð svör síðan staðfest með FISH (*fluorescence in situ hybridization*). Hér á landi er nú unnið að greiningu fleiri samrunagena sem teljast lyfjamörk líftæknilyfja, svo sem RET, NTRK1/2/3, auk ákveðinna splæsifbrigða MET.²² Þegar notuð eru líftæknilyf sem sniðin eru að ákveðnum genabreytingum geta krabbameinsfrumur myndað þol

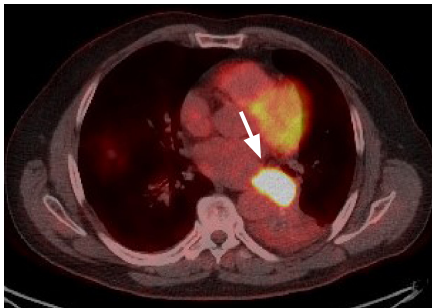


Mynd 2. Myndrannsóknir í uppvinnslu og stígun lungnakrabbameins a-f.

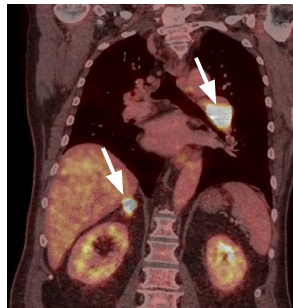
2a. Röntgenmynd sem sýnir þéttingu í efra lungnablaði hægra lunga sem reyndist eftir sýnatöku vera lungnakrabbamein.



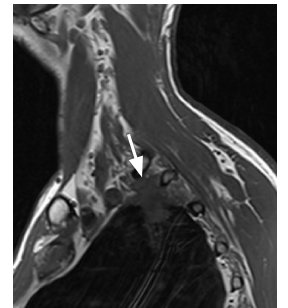
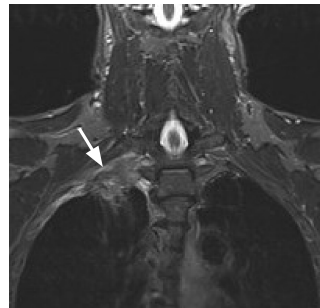
2b. Tölusneiðmynd sem sýnir hnúta í lungum með mismiklum þéttleika sem eftir sýnatöku reyndust allir vera lungnakrabbamein; þéttur hnútur (i), hálfþéttur hnútur (ii), og hélulíkur hnútur (iii).



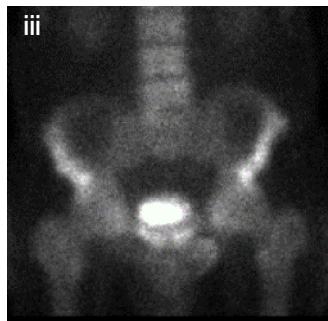
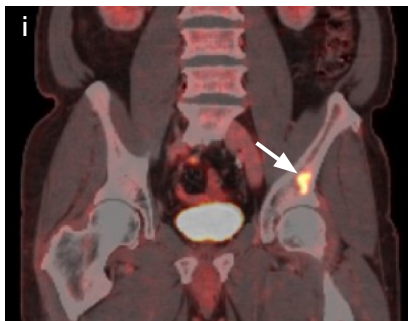
2c. Jáeindasneiðmynd (PET/CT) þar sem miðlægt æxli sem tekur upp sporefni veldur samfalli aftan til í vinstra lunga.



2d. Jáeindasneiðmynd (PET/CT) sem sýnir lungnakrabbamein í vinstra lunga og meinvarp í hægri nýrnahettu.



2e. Segulómmynd af brjóstholi sem sýnir Pancoast-æxli í hægri lunga með innvöxt inn í brjóstvegg.



2f. Jáeindasneiðmynd (PET/CT) (i) sem sýnir meinvarp í mjaðmarkambi frá lungnakrabbameini. Meinvarpið greinist ekki á tölusneiðmynd (ii) eða ^{99m}Tc beinaskanna (iii).

Tafla II. Ráðleggingar um eftirfylgni og meðferð hnúta í lungum hjá fullorðnum.^{28,30}

A. Þéttir hnútar				
Stærð				
Gerð hnúts	<6 mm (<100 mm ³)	6-8 mm (100-250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	Athugasemdir
Stakur				
Lítill áhætta	Engin eftirfylgni	TS eftir 6-12 mánuði, endurtaka eftir 18-24 mánuði	Íhuga TS eftir þrjá mánuði, JS eða vefjagreiningu	Hnútar undir 6 mm þurfa ekki frekari eftirfylgni
Mikil áhætta	Endurtaka TS eftir 12 mánuði	TS eftir 3-6 mánuði, má endurtaka eftir 18-24 mánuði	Íhuga TS eftir þrjá mánuði, JS eða vefjagreiningu	Ef margir áhættuþéttir, má endurtaka TS eftir 12 mánuði
Margir				
Lítill áhætta	Engin eftirfylgni	TS eftir 3-6 mánuði, má endurtaka eftir 18-24 mánuði	TS eftir 3-6 mánuði, má endurtaka eftir 18-24 mánuði	Fylgjast þarf með hnút sem er grunsamlegastur
Mikil áhætta	TS eftir 12 mánuði	TS eftir 3-6 mánuði, endurtaka eftir 18-24 mánuði	TS eftir 3-6 mánuði, endurtaka eftir 18-24 mánuði	Fylgjast þarf með hnút sem er grunsamlegastur

B. Grisjóttir hnútar				
Stærð				
Gerð hnúts	<6 mm (<100 mm ³)	>6 mm (>100 mm ³)	Athugasemdir	
Stakur				
Hélulíkur (<i>ground glass</i>)	Þarfnast ekki eftirlits	TS eftir 6-12 mánuði og eftirfylgni á tveggja ára fresti í 5 ár	Ef sterkir áhættuþéttir og hnútar <6 mm, má endurtaka eftir 2 og 4 ár	
Þéttur að hluta	Þarfnast ekki eftirlits	TS eftir 3-6 mánuði. Ef óbreytt og þéttir hlutar haldast <6 mm, þá gera árlega TS í 5 ár	Hnútar sem haldast óbreyttir >6 mm eru grunsamlegir	
Margir				
	TS eftir 3-6 mánuði. Íhuga að endurtaka eftir 2 og 4 ár	TS eftir 3-6 mánuði. Eftirfylgni ræðst af grunsamlegasta hnúti	Margir hnútar <6 mm eru yfirleitt góðkynja en má fylgja eftir ef margir áhættuþéttir	

Skammstafanir: TS: tölvusneiðmynd, JS: jáeindaskanni

ATH: Þessar ráðleggingar eiga ekki við í skimun fyrir lungnakrabbameini, sjúklunga á ónæmisbælandi meðferð eða sjúklunga með þekkt krabbamein.

við lyfinu.²³ Þá er fengið nýtt sýni úr æxlinu og gerð sameinda-meinafræðileg greining sem getur nýst við að ákveða hvaða meðferð hentar best. Í töflu I er yfirlit yfir helstu stökkbreytingar, samrunagen og aðra lífmarka í lungnakrabbameinum en framfarir á þessu sviði eru hraðar og nýjar mælingar bætast stöðugt við.

Sumir sjúklingar með útbreitt lungnakrabbamein fá ónæmis-meðferð og er tjáning PDL-1 viðtaka þá notuð sem lífmarki til að meta líkur á svörun meðferðar. Slík meðferð getur þó einnig komið til greina við lungnakrabbamein án PDL-1 tjáningar.²⁴

Greining og stigun

Pegar grunur vaknar um lungnakrabbamein eru gerðar ýmsar rannsóknir til að staðfesta greininguna, en jafnframt til að meta útbreiðslu meinsins og almennt ástand sjúklingsins. Mikilvægt er að velja rannsóknir sem afla mestra upplýsinga með sem minnstri áhættu fyrir sjúklingana.²⁵

Myndrannsóknir á lunga

Tölvusneiðmyndir (TS) eru helsta rannsóknin, bæði til greiningar

og stigunar á lungnakrabbameini, en í sumum tilvikum hafa sjúklingar áður greinst með íferð eða æxli á hefðbundinni lungnamynd (mynd 2a). Lungnabólga sem erfiðlega gengur að meðhöndla eða íferðir sem ekki hverfa á meðferð, ættu að vekja grun um lungnakrabbamein. Hluti lungnakrabbameina (5-10%) greinast fyrir tilviljun við myndrannsóknir hjá einkennalausum einstaklingum og er þá oftast um stakan hnút að ræða.²⁶ Hnútur í lungum (<3 cm) getur verið þéttur eða hélulíkur án þétts hluta (*ground glass*), eða þéttur að hluta (mynd 2b).

Eftirlit og uppvinnsla á hnútum fer eftir stærð þeirra, útliti og áhættuþáttum sjúklings, eins og aldri og reykigasögu. Líkur á krabbameini aukast með stærð og auknum þéttleika hnútsins. Óbreytt stærð í tvö ár er almennt talin merki um að þéttur hnútur sé ólíklega illkynja.^{27,28} Dreifðir hnútar í báðum lungum ættu að vekja grun um meinvörp frá illkynja æxlum utan brjóst-hols, en stakir hnútar geta einnig verið meinvörp.²⁹ Alþjóðleg samtök röntgenlækna (Fleischer Society) gáfu nýlega út klínískar leiðbeiningar um eftirfylgni á hnútum í lungum sem sýndar eru í töflu II.^{28,30} Á síðustu árum hefur athygli beinst að vel afmörkuðum hélubreytingum en stór hluti þeirra reynist hægt vaxandi

Tafla III. TNM-stigun lungnakrabbameins (af ekki smáfrumugerð), 8. útgáfa.³⁴

TNM-þættir	
T:	Frumæxli
Tx	Frumæxli finnst ekki eða krabbameinsfrumur greinast í hrákasýni eða berkjuskoli án þess að frumæxli sé sjáanlegt við myndrannsóknir eða berkjuspeglun
T0	Frumæxli finnst ekki
Tis	Forstigi krabbameins (<i>carcinoma in situ</i>)
T1	Æxli ≤ 3 cm í mesta þvermáli umlukið lunga eða lungnafleiðru án vaxtar inn í aðalberkju
T1a (mi)	Lítið æxli (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>)
T1a	Æxli ≤ 1 cm í mesta þvermál
T1b	Æxli > 1 cm en ≤ 2 cm í mesta þvermál
T1c	Æxli > 2 cm en ≤ 3 cm í mesta þvermál
T2	Æxli > 3 cm en ≤ 5 cm eða æxli sem: - vex inn í aðalberkju óháð fjarlægð frá berkjukili (<i>main carina</i>) og vex ekki inn í hann eða - vex inn í lungnafleiðru (<i>pleura visceralis</i>) eða - veldur samfalli á lunga eða lungnabólgu vegna lokunar berkju sem tekur yfir hluta lunga eða allt lunga að lungnporti
T2a	Æxli > 3 cm en ≤ 4 cm í mesta þvermál
T2b	Æxli > 4 cm en ≤ 5 cm í mesta þvermál
T3	Æxli > 5 cm en ≤ 7 cm í mesta þvermál eða aðskilinn hnútur/hnútar í sama lungnablaði og frumæxlið eða æxlisvöxtur í: brjóstvegg, þindartaug eða gollurshúsi
T4	Æxli > 7 cm í mesta þvermál eða aðskilinn hnútur/hnútar í öðru en samhliða lungnablaði og frumæxlið eða æxlisvöxtur inn í þind, miðmæti, hjarta, stórar æðar í miðmæti, barka, raddbandataug (<i>recurrent laryngeal nerve</i>), vélinda, hryggjarbol eða berkjukjöl
N:	Meinvörp til miðmætiseitla
Nx	Ekki er hægt að meta hvort meinvörp til miðmætiseitla séu til staðar
N0	Engin meinvörp í miðmætiseitlum
N1	Meinvörp eða beinn æxlisvöxtur í eitla í lungnporti sömu megin og frumæxli
N2	Meinvörp í miðmætiseitlum sömu megin miðlínu og frumæxli ásamt meinvörpum í eitlum undir berkjukili (<i>subcarinal lymph nodes</i>)
N3	Meinvörp í miðmætiseitlum, lungnporti og hálseitlum (<i>scalene, supraclavicular lymph nodes</i>) hinum megin við miðlínu miðað við frumæxli
M:	Fjarmeinvörp
M0	Engin fjarmeinvörp
M1	Fjarmeinvörp til staðar
M1a	Aðskilinn hnútur/hnútar í hinu lunganu miðað við frumæxli; æxlisvöxtur í fleiðru eða gollurshúsi eða illkynja frumur í fleiðru- eða gollurshússvökva
M1b	Stakt meinvörp utan brjóstkassa
M1c	Mörg meinvörp utan brjóstkassa í einu eða fleiri líffærum

TNM-stig	T	N	M
Dulíð krabbamein	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
IIIA	T3	N0	M0
	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
T4	N0	M0	
IIIB	T4	N1	M0
	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
IIIC	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
	T3	N3	M0
IVA	T4	N3	M0
	Öll T stig	Öll N stig	M1a
IVB	Öll T stig	Öll N stig	M1b
	Öll T stig	Öll N stig	M1c

kirtilfrumukrabbamein eða forstigi krabbameins (*carcinoma in situ*). Þess vegna er ráðlagt að fylgja hélubreytingum eftir lengi, eða í allt að 5 ár.²⁸

Jáeindaskanni (JS, jáeindasneiðmynd: PET/CT) er myndrannsókn sem notar sporefni (FDG) sem sýnir brennslu sykurs í frumum, og er gagnleg til að meta hvort hnútar í lungum sé ill- eða góðkynja (mynd 2c og d). JS er ekki áreiðanleg rannsókn við mat á hnútum undir 8 mm á stærð og nýttist sömuleiðis illa við mat á hélubreytingum.³¹ Fyrir stærri þetta hnúta er hún hins vegar áreiðanleg rannsókn og er jákvætt og neikvætt forspárgildi um 90%.³¹ Staðbundnar bólgubreytingar geta gefið falsk-jákvæðar niðurstöður á JS, en lítil æxli eða íferðir með lítilli efnaskiptavirkni, eins og

kirtilfrumukrabbamein í formi hélubreytinga og krabbalíki, geta gefið falskt neikvætt svar.³¹ Yfirleitt er mælt með sýnatöku úr hnútum sem taka upp sporefni á JS til að staðfesta að um krabbamein sé að ræða.³¹ Á næstu árum má gera ráð fyrir að gervigreind verði í auknum mæli nýtt til að bæta myndgreiningu illkynja hnúta³² en einnig í meina- og ónæmisfræðirannsóknunum lungnakrabbameins.³³

Rannsóknir til stigunar

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð er stigað samkvæmt TNM-stigunarkerfi Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar.³⁴ Kallast það klínísk stigun (cTNM) þegar eingöngu er byggt á

myndrannsóknun og vefjasýnatökum, en meinafræðistigun (pTNM) þegar vefjaskoðun eftir brotnám æxlis liggur fyrir. Lagt er mat á stærð æxlis (T), útbreiðslu þess í eitla (N) og önnur líffæri (M). Í töflu III eru fjórir stigunarflokkar TNM-kerfisins sýndir en þessar upplýsingar eru síðan notaðar til að spá fyrir um horfur sjúklinga og ákvarða meðferð.³⁴

Stigunarkerfi smáfrumukrabbameins hefur löngum verið einfaldara og skiptist í tvö stig, takmarkaðan sjúkdóm og útbreiddan sjúkdóm.³⁵ Í takmörkuðum sjúkdómi er krabbameinið bundið við lunga og brjósthol sömu megin og æxlið, auk miðmætiseitla og eitla ofan við viðbein, en miðað er við að svæðið geti rúmast innan eins geislasvæðis. Útbreiddur sjúkdómur greinist í 70% tilfella en þar eru fjarmeinvörp nær alltaf til staðar eins og í beinmerg, lifur, heila og hinu lunganu.³⁶ Í alþjóðlegum leiðbeiningum um stigun lungnakrabbameina er þó ráðlögð TNM-stigun fyrir smáfrumukrabbamein, líkt og gert er við önnur lungnakrabbamein.³⁷

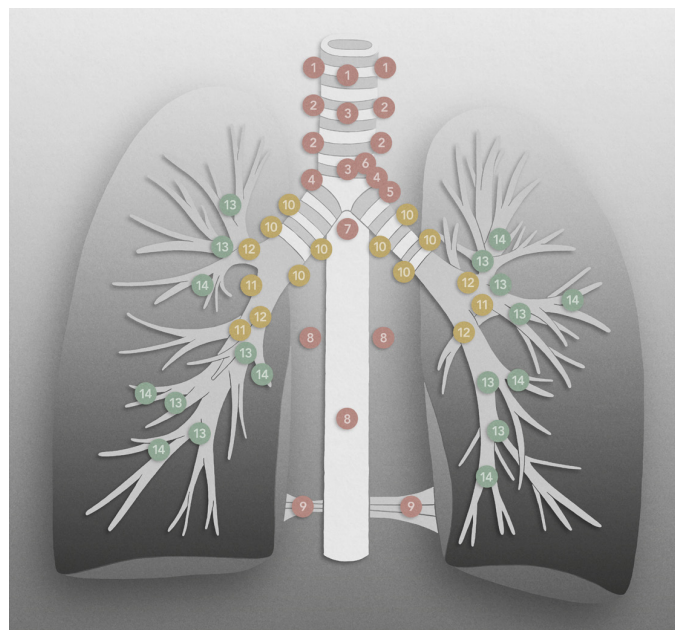
Óháð vefjagerð er TS af brjóst- og kviðarholi helsta stigunarrannsóknin. TS er mikilvægt við T- og M-hluta stigunar en hefur minna notagildi við stigun miðmætiseitla þar sem næmi og sér-tæki eru lítil, eða 55% og 81%.³⁸ TS er einnig notað við mat á ífarandi vexti krabbameinsins, en í völdum tilvikum getur segulómun verið hjálpleg til að meta ífarandi vöxt í brjóstvegg og miðmæti, sérstaklega ef um er að ræða krabbamein í lungnatoppi (Pancoast-æxli) (mynd 2e).^{38,39}

Rannsóknir á dreifingu sjúkdómsins í miðmætiseitla eru sérlega mikilvægar, enda val á meðferð undir niðurstöðum þeirra komin. Eitilstöðvum í miðmæti er skipt í svæði og þær númeraðar kerfisbundið (mynd 3).⁴⁰ Á TS er oft miðað við að eitlar stærri en 10 mm í þvermál kallist „stækkaðir“, en næmi TS í þessu tilliti er lágt.³⁸ Þannig hafa rannsóknir sýnt að smásæ meinvörp geti verið til staðar í miðmætiseitlum sem ekki eru stækkaðir, sérstaklega þegar um miðlæg æxli er að ræða, í kirtilmýndandi krabbameinum >3 cm að stærð, og þegar grunur leikur á eitlameinvörpum í lungnporti (*hilus*).⁴¹ Neikvætt forspárgildi JS fyrir miðmætiseitla er hátt, og eru því frekari rannsóknir óþarfar ef sú rannsókn er neikvæð.⁴¹ Jákvætt forspárgildi JS við miðmætiseitla er lægra (80%) þar sem um getur verið að ræða ósértæka upptöku sporefnis í þeim, til dæmis vegna bólgu.³¹

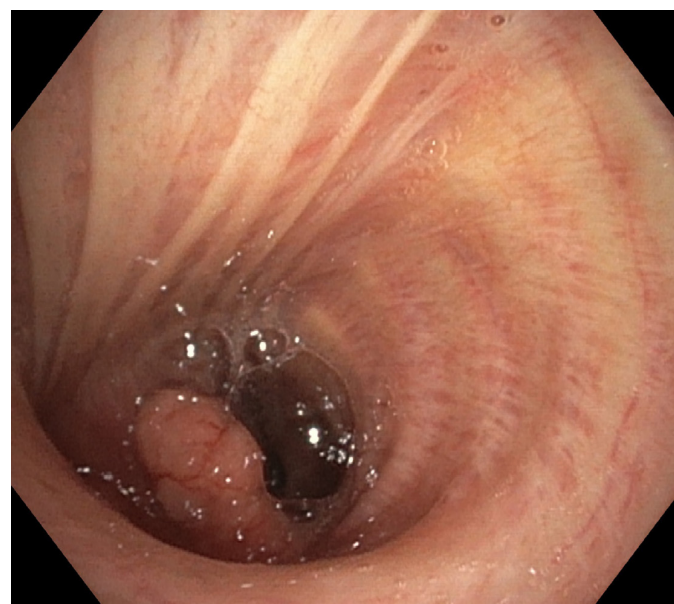
Leit að meinvörpum utan brjóstholis er mikilvægur hluti stigunar, enda hefur meirihluti lungnakrabbameinssjúklinga dreifðan sjúkdóm við greiningu. Meinvörp í heila, beinum, lifur og nýrnahettum eru algengust.³⁹ Hefðbundin stigunarrannsókn í þessu tilliti er TS, en einnig JS, sérstaklega ef fyrirhuguð er lækning meðferð. Hjá sjúklingum sem ekki eru augljóslega með dreifðan sjúkdóm, og þar sem stefnt er að lækningu meðferð, er nær alltaf mælt með JS. Sýnt hefur verið fram á að JS breyti meðferð hjá yfir 40% sjúklinga miðað við eldri stigunaraðferðir⁴² og geti fækkað óþarfa skurðaðgerðum um allt að 20%.⁴³ Auk JS er einnig mælt með TS eða segulómun af heila þar sem JS greinir illa meinvörp í heila. JS hefur gott næmi og sér-tæki fyrir meinvörp í nýrnahettum, en nánari rannsóknir með TS eða segulómun geta verið hjálplegar til greiningar á góðkynja stækun.³⁹ Ef niðurstaða úr JS liggur fyrir þarf ekki beinaskann enda næmi og sér-tæki þessara rannsókna svipuð (mynd 2f).³¹

Sýnataka til frumu- og vefjagreiningar

Sýnataka úr æxli eða meinvarpi er nauðsynleg til greiningar



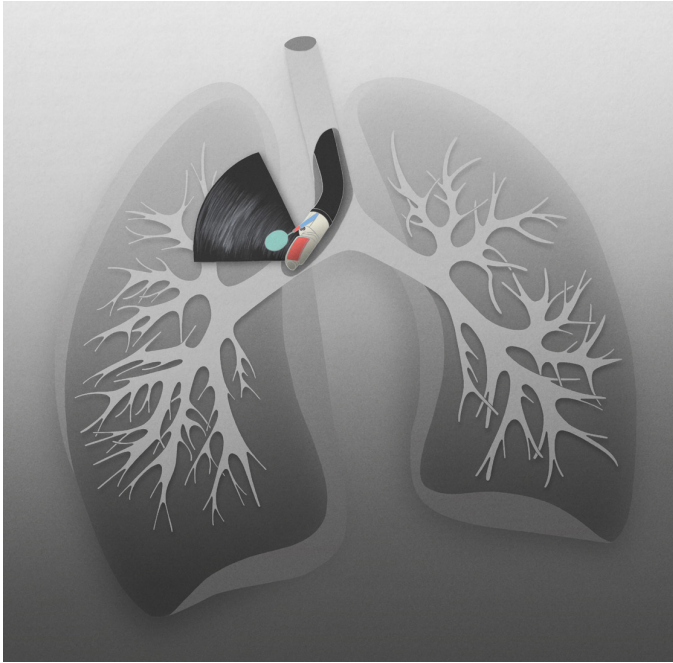
Mynd 3. Mynd með helstu eitlasvæðum í miðmæti og lungnporti. (Mynd: Árni Þór Árnason)



Mynd 4. Mynd tekin í berkjuspeglun sem sýnir lungnakrabbamein á mótum berkju út í miðblað og neðra blað hægra lungu. (Ljósmynd: Hrönn Harðardóttir)

á lungnakrabbameini. Auk hefðbundinnar vefjagreiningar er nauðsynlegt að sýnið sé nægilega mikið þannig að hægt sé að gera á því ónæmis-, sameinda- og stökkbreytingarrannsóknir, sérstaklega ef fyrirhuguð er krabbameinslyfjameðferð.

Berkjuspeglun nýtist ekki aðeins til greiningar heldur einnig til stigunar (mynd 4). Er næmi hennar best við æxli miðlægt í lungnanu,⁴⁴ en þegar æxli liggur utarlega í lungnablaði og staðsett fjarri stærri berkjugreinum, getur verið erfitt að komast að því með hefðbundinni berkjuspeglun. Þá er oftast reynt að ná vefjasýni með nálarstungu í gegnum brjóstvegg, og er ástungan nær alltaf gerð með aðstoð TS. Eftir slíka ástungu næst sýni til greiningar í 70-90% tilfella, en fyrir hnúta undir 1 cm að stærð er hlutfallið lægra.^{45,46} Loftbrjóst er algengasti fylgikvillinn í kjölfar ástungu



Mynd 5. Berkjuómspeglun með nálsýnatöku úr miðmætiseitli. (Mynd Árni Þór Arnason)

og sést í allt að 39% tilfella eftir ástungu með grófnál, en 24% með finnárastungu.⁴⁷ Víða erlendis er farið að nota óm- (*radial endobronchial ultrasound*) og segulmiðun (*navigational*) við berkju-speglun til að staðsetja betur og ná sýnum úr æxlum sem liggja utarlega í lungum.⁴⁸

Sé læknaði meðferð talin möguleg hjá sjúklingi með stækkaða eða JS-jákvæða miðmætiseitla er gerð sýnataka til að staðfesta meinvarpið.⁴¹ Unnt er að taka sýni úr miðmætiseitlum með nál sem stungið er í gegnum berkju (berkjuómspeglun, *endobronchial ultrasound* = EBUS) eða vélinda (vélandaómspeglun, *oesophageal ultrasound* = EUS), og er í báðum tilfellum notuð ómstýring (mynd 5). Þetta er örugg aðferð við stigun miðmætiseitla, sérstaklega þeim sem liggja nálægt stærri loftvegum og eru >10 mm að stærð. Er berkjuómspeglun því ráðlögð sem fyrsta rannsóknaraðferð til sýnatöku úr miðmætiseitlum. Bæði berkju- og vélandaómspeglun má framkvæma í slævingu eða stuttri svæfingu, og er sértæki beggja rannsókna há (83-92%), og tíðni fylgikvilla (blæðing, sýking í miðmæti, loftbrjóst) lág (<1%).⁴⁹

Eftir að berkju- og vélandaómspeglun kom til sögunnar hefur miðmætisspeglunum (*mediastinoscopy*) fækkað stórlega. Miðmætisspeglun getur þó komið til greina fáist greining ekki með öðrum hætti.⁴¹ Í svæfingu er gerður 2-3 cm skurður á neðanverðum hálsi og röri með ljósgafa rennt eftir framanverðum barka niður í miðmæti. Hægt er að ná sýnum úr miðmætiseitlum sömu megin og æxlið (N2-eitlastöð) eða gagnstæðu megin (N3-eitlastöð) (mynd 3). Næmi miðmætisspeglunar í greiningu eitilmeinvarpa er 90% og sértæki 100%,^{41,50} en hún nær þó ekki til eitla í neðanverðu miðmæti eða eitla í lungnaportum. Miðmætisspeglun er örugg aðgerð og eru fylgikvillar eins og blæðing, áverki á vinstri raddbandstaug og skurðsýkingar sjaldgæfar (<1%).^{41,50,51}

Loks getur brjóstholsspeglun komið til greina þegar sterkur grunur leikur á meinvörpum í fleiðru, til dæmis ef endurtekin frumrannsókn á fleiðrúvökva er neikvæð, og æxli ekki sjáanleg á TS.³⁹

Tafla IV. Yfirlit yfir meðferð sjúklinga með lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein.

TNM stig	Meðferð
I	Skurðaðgerð eingöngu Óskurðtækir: Geislameðferð
II	Skurðaðgerð + lyfjameðferð eftir aðgerð Óskurðtækir: Geislameðferð og/eða lyfjameðferð
IIIA	Lyfja- og geislameðferð samhliða, auk skurðaðgerðar í völdum tilvikum
IIIB	Lyfjameðferð +/- geislameðferð samhliða
IV	Lyfjameðferð

Meðferð

Helstu meðferðir við lungnakrabbameini eru sýndar í töflu IV, en þeim má skipta í skurðaðgerð, geisla- og lyfjameðferð.

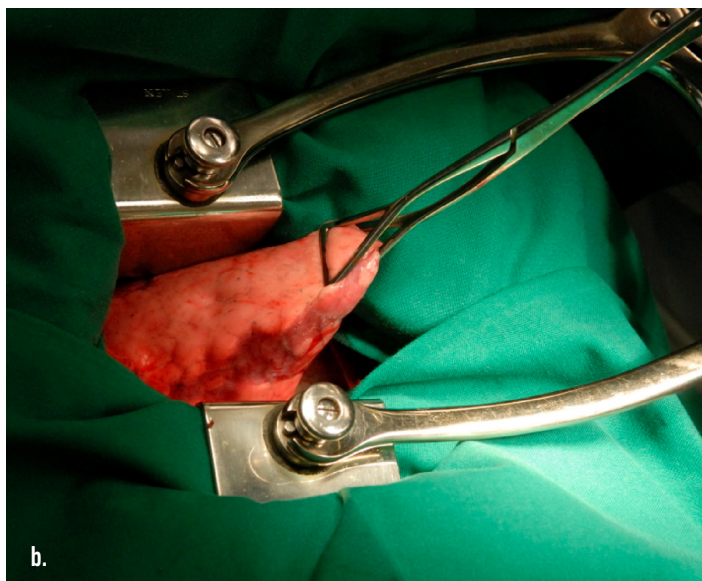
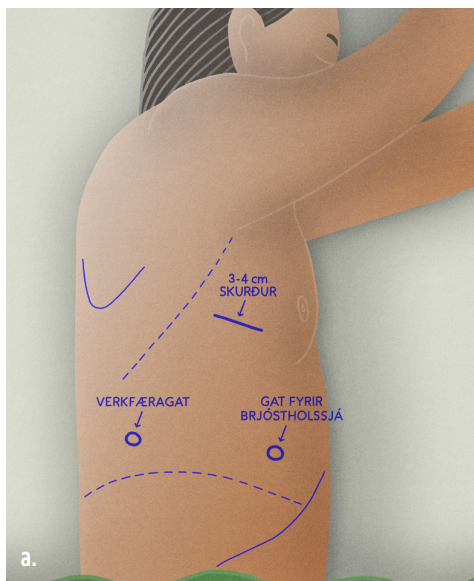
Skurðmeðferð

Skurðaðgerð er helsta læknaði meðferðin við staðbundnu lungnakrabbameini.³⁹ Hérlandis fer um þriðji hver sjúklingur sem greinist með lungnakrabbamein sem ekki eru smáfrumukrabbamein í skurðaðgerð þar sem lækning er markmiðið, og þykir það hátt hlutfall á heimsvísu.⁵² Langflestir þeirra eru á stigi I eða II, en þegar sjúkdómurinn hefur borist í miðmætiseitla sömu megin og lungnaæxlið (stig IIIA) er skurðaðgerð aðeins beitt í undantekningartilfellum⁵³ og næstum aldrei þegar fjarmeinvörp eru til staðar (stig IV). Sama á við þegar miðmætiseitlameinvörp eru gagnstæðu megin við frumæxlið (stig IIIB).³⁹

Algengasta aðgerðin við lungnakrabbameini er blað nám (*lobectomy*), og er henni beitt í næstum 80% skurðtilfella.^{52,54} Þá er lungna blaðið í heild sinni fjarlægt ásamt eitlum í blaðinu og í lungnaporti næst blaðinu (N1 eitlar). Einnig eru eitlar í miðmæti sömu megin og lungnaæxlið fjarlægðir, fyrst og fremst til stigunar, en eitlatakan eykur óverulega tíðni fylgikvilla.^{55,56}

Við fleygskurð (*wedge resection*) og geiraskurð (*segmentectomy*) er minna fjarlægt af lungna en við blað nám, og eru þessar aðgerðir gerðar hjá 10-15% sjúklinga, aðallega sjúklingum sem ekki eru taldir þola blað nám vegna skertrar lungnastarfsemi.⁵⁷ Aðgerðirnar eru fljótlegri og tæknilega einfaldari borið saman við blað nám, en tíðni endurtekens lungnakrabbameins er allt að þrefalt hærri.⁵⁸ Skýrist það aðallega af því að við blað nám eru allir N1-eitlar í blaðinu fjarlægðir, en þeir geta í allt að 15% tilfella innihaldið meinvörp.^{39,56} Ef æxli eru staðsett miðsvæðis í lunganu, eða teygja sig á milli blaða, getur þurft að gera lungnabrottnám (*pneumonectomy*), og á það við í 5-10% tilfella.^{59,60} Lungnabrottnám er stór aðgerð og sjúklingar lengur að jafna sig en eftir blað nám, auk þess sem lífs-gæði sjúklinga til langs tíma eru síðri.^{59,60}

Blað nám, fleygskurðir og sumir geiraskurðir eru í dag oftast framkvæmdir með aðstoð brjóstholssjár og kallast á ensku VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery*). Á mynd 6a sjást skurðir við slíka aðgerð. Lungað er þá fjarlægt í gegnum 3-4 cm langan skurð án þess að glenna rif í sundur líkt og við hefðbundinn brjóstholsskurð, sem aftur minnkar verki og styttr legutíma.⁶¹ Hefðbundinn brjóstholsskurður (mynd 6b) á þó enn við í um 15% tilfella, til



Mynd 6. Helstu skurðir til að framkvæma aðgerðir á lungna. **6a.** Mynd sýnir skurði við brjóstholssjár aðgerð á lungna (VATS = video-assisted thoracoscopic surgery). (Mynd Árni Þór Árnason). **6b.** Hefðbundinn brjóstholsskurður. (Ljósmynd: Tómas Guðbjartsson)

dæmis við lungnabrottnám og stærri æxli (>8 cm), eða þau sem vaxin eru inn í miðlæggar æðar og/eða berkju.⁶²

Óháð aðgerðartækni eru fylgikvillar tíðari eftir blaðnámi en fleyg- og geiraskurð og eru gróflega helmingi tíðari eftir lungnabrottnám en blaðnámi.^{57,62} Oftast er um minniháttar fylgikvilla að ræða eins og gáttatif (6%) og yfirborðssýkingar (2%), en alvarlegar blæðingar (2%) og öndunarbílun (6%) geta komið fyrir.^{52,57} Alvarlegir fylgikvillar eru algengastir eftir lungnabrottnám, til dæmis fleiðruholssýking (5%) sem oftast tengist leka frá berkjustúf og getur valdið berkjufleiðrufistli.⁵⁷ Annar tiltölulega sjaldgæfur (<5%) fylgikvilli eftir lungnabrottnám er hægri hjartabilun, en hún, líkt og berkjufleiðrufistill, á sinn þátt í að 30 daga dánartíðni er þre- til fjórfalt hærri eftir lungnabrottnám en blaðnámi (3,2-12%).⁵⁷ Hér á landi hefur 30 daga dánartíðni eftir lungnaaðgerðir vegna lungnabrottnáms verið lág, eða 4% eftir lungnabrottnám og <1% eftir blaðnámi, sem er með því lægsta sem þekktist.^{57,63}

Skurðmeðferð á stigum IIIA og IV og við smáfrumukrabbameini

Við miðlæg lungnakrabbamein í efra lungnablaði er stundum hægt að beita svokölluðu erma-blaðnámi (*sleeve-lobectomy*) í stað lungnabrottnáms.⁶⁴ Er þá auk hefðbundins blaðnáms fjarlægður bútur úr meginberkju og berkjuendarnir saumaðir saman. Við skurðtæk Pancoast-æxli er oft gefin bæði geisla- og krabbameinslyfjameðferð fyrir blaðnámi, enda sannað að slíkt bætir lífshorfur þeirra.⁶⁵ Lungnakrabbamein sem vaxin eru út í brjóstvegg má í völdum tilfellum fjarlægja samtímis með blaðnámi og hluta brjóstveggjar.⁵⁶ Svipað getur átt við um æxli vaxin í gollurshús eða þind, og er þá notuð bót úr gerviefni eins og Goretex® til að þekja götin. Er þá stundum beitt geisla- og eða lyfjameðferð fyrir aðgerð til að minnka þau (*down-staging*), en það er einnig stundum reynt við T4-æxli sem vaxin eru inn í miðmæti. Þetta er þó aðeins gert ef miðmætiseitlar eru án meinvarpa, og getur þá 5 ára lifun náð allt að 30% og enn hærra við skurðtæk T4-æxli.⁵⁶

Skurðaðgerð kemur næstum aldrei til greina hjá sjúklingum á stigi IIIB, eða þeim með fjarmeinvörp (stig IV).³⁴ Á þessu eru

þó til undantekningar, til dæmis hjá ungum og annars hraustum einstaklingum á stigi IV með stakt meinvarp í heila eða nýrna-hettu.^{34,66} Meinvarpið er þá fjarlæggt fyrst og síðan æxlið í lungnanu í annarri aðgerð.

Skurðaðgerð á nær aldrei við hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein, enda langflestir þeirra með útbreiddan sjúkdóm. Einstaka sjúklingar (<5%) greinast þó með staðbundinn skurðtæk-an sjúkdóm, þar sem 5 ára lifun er á bilinu 13-44%.³⁷

Lyfjameðferð

Þessari meðferð er oft skipt í tvennt eftir því hvort um er að ræða smáfrumukrabbamein eða önnur lungnakrabbamein. Fyrir sjaldgæfa undirgerð lungnakrabbameins, stórfelumkrabbamein, er meðferð í stórum dráttum svipuð meðferð smáfrumukrabbameins.^{67,68}

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Eins og sést í töflu IV er lyfjameðferð aðallega beitt á stigi IV, en líka á stigum IIIA og IIIB, og sem viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð á stigum IIA og IIB. Lyfjameðferð hefur fleygt fram síðustu ár með tilkomu fleiri lyfja sem bætt hafa árangur meðferðar. Þetta á ekki síst við um sértæk lyf sem beint er gegn ákveðnum meinvaldandi stökkbreytingum og eru aðallega gefin sem töflur, ólíkt ósértækari lyfjum við krabbameini án þekktra stökkbreytinga sem gefin eru í æð. Ósértæku lyfin geta þó haft góða virkni á krabbamein með þekkta stökkbreytingu á meðan sértæku lyfin virka aðeins á krabbamein með meinvaldandi stökkbreytingu.

Sértæk lyfjameðferð

Krabbamein með þekkta stökkbreytingu eru nánast alltaf af kirtilmyndandi gerð og greinast oftast hjá konum, yngri fólki og þeim sem ekki hafa reykt.^{69,70} Sé stökkbreyting til staðar felst fyrsta meðferð oftast í gjöf sértæks lyfs gegn þeirri stökkbreytingu. Þessi lyf þolast almennt mjög vel en geta haft sértækar aukaverkanir eins og húðútbrot og hægðabreytingar, eða valdið bólgu í líffærum, þá helst í lifur eða lungum.^{71,72}

Ósértæk lyfjameðferð

Þessum lyfjum má skipta annars vegar í hefðbundin krabbameinslyf og nýrri krabbameinslyf sem örva ónæmiskerfi einstaklingsins. Þau hefðbundnu hefta skiptingu krabbameinsfrumna og eru oft með fyrirsjáanlegar aukaverkanir eins og ógleði/lystarleysi, slappleika, hárlós, niðurgang og lækun á hvítum blóðkornum og/eða blóðflögum. Ónæmisörvandi lyfin hjálpa ónæmiskerfinu að þekkja krabbameinsfrumur sem framandi. Hægt er að mæla próteinið PDL1 á yfirborði lungnakrabbameinsfrumna, sem getur sagt til um meðferðarsvörun, en svörunin er almennt betri eftir því sem meira mælist af próteininu.⁷³ Aukaverkanir ónæmishvetjandi lyfja eru almennt vægari en hefðbundinna krabbameinslyfja, en þau geta þó valdið bólgu í nánast hvaða líffæri sem er, auk þess sem aðrar líkamsfrumur geta einnig orðið fyrir áhrifum þeirra.^{73,74}

Meðferð við sjúkdómi á stigi II

Hjá sjúklingum sem reynast vera með sjúkdóm á stigi II eftir lungnaskurðaðgerð er oft mælt með krabbameinslyfjameðferð (*adjuvant chemotherapy*) til að minnka líkur á að krabbameinið taki sig upp.⁷⁵ Yfirleitt eru gefin saman lyfin cisplatín og vinorelbín yfir 12 vikna tímabil, og eru aukaverkanir meðal annars ógleði, hárlós, heyrnarskerðing, skert nýrnastarfsemi og doði í fingrum og tám.⁷⁵⁻⁷⁷

Meðferð við sjúkdómi á stigi III

Hjá þessum sjúklingum kemur skurðaðgerð oftast ekki til greina og er þá reynd lækningu samtvinnuð lyfja- og geislameðferð. Gefin er geislameðferð daglega alla virka daga í 6 vikur og á sama tíma vikulega lyfjameðferð með carboplatín og paclitaxel. Sömu lyf eru síðan oft gefin í stærri skömmtum tvisvar sinnum, til dæmis þremur til fjórum vikum fyrir upphaf geislameðferðar eða í lok geislameðferðar.⁶⁷

Meðferð á lungnakrabbameini með meinvörpum (á stigi IV)

Meðferð þessa stóra sjúklingahóps er oftast skipt eftir vefjagerð æxlisins.

Kirtilmyndandi krabbamein

Krabbamein án meinvaldandi stökkbreytinga

Flest kirtilmyndandi lungnakrabbamein tilheyra þessum flokki og eru meðhöndluð með ósértækum krabbameinslyfjum sem hafa mismunandi verkunarmáta og aukaverkanir. Má þar nefna carboplatín, pemetrexed, paclitaxel/docetaxel, gemcitabín og vinorelbín. Af ónæmisörvandi lyfjunum má nefna pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab og durvalumab, sem öll hafa svipaða verkun og aukaverkanir. Ef heilsa sjúklings leyfir er upphafslyfjameðferð oftast gefin sem samsett meðferð, til dæmis með hefðbundnum krabbameinslyfjum eins og carboplatín og pemetrexed og jafnvel með ónæmisörvandi krabbameinslyfi eins og pembrolizumab.⁶⁸ Meðferðin er gefin í æð á þriggja vikna fresti, í allt að fjögur til sex skipti. Ef meðferðarsvörun er góð tekur við viðhaldsmeðferð, til dæmis með pemetrexed eða pembrolizumab, eða báðum lyfjum saman.⁶⁸

Krabbamein þar sem meinvaldandi stökkbreytingar eru til staðar

Sífelld fleiri lyf í þessum flokki (tafla I) eru í þróun við þekktum stökkbreytingum sem að öllum líkindum mun leiða til bættra horfa þessara sjúklinga.^{71,72,78-84} Ef um er að ræða EGFR-stökkbreytingu, sem er algengust, eru notaðir svokallaðir EGFR-hemlar eins og erlotiníb eða osimertiníb. Við ALK-stökkbreytingu er beitt alectiníb en fleiri lyf koma til greina og við ROS1-stökkbreytingu crizotiníb eða entrectiníb. BRAF-hemlum eins og vemurafeníb/dabrafeníb og mekinist er beitt hjá sjúklingum með BRAF-stökkbreytingu, og bæta þeir meðferðarsvörun.⁸⁰ Við RET-stökkbreytingu kemur cabozantiníb til greina, en það má einnig nota við MET-stökkbreytingum ásamt crizotiníb. Við HER2-stökkbreytingu er oftast notað trastuzumab og þá í æð ásamt ósértækum krabbameinslyfjum en fleiri lyf eru í farvatninu.⁸² Nýrri valkostur í meðferð sjúklinga með NTRK-stökkbreytingu eru lyfin larotrectiníb og entrectiníb.⁸⁴

Flöguþekjukrabbamein

Lyfjameðferð flöguþekjukrabbameins er að flestu leyti svipuð þeirri sem gefin er við kirtilmyndandi lungnakrabbameini. Flöguþekjukrabbamein mælast þó nánast aldrei með meinvaldandi stökkbreytingar sem hægt er að nýta fyrir sértæka lyfjameðferð.⁸⁵

Lungnakrabbamein sem er af smáfrumugerð

Smáfrumukrabbamein eru iðulega hratt vaxandi og hafa næstum alltaf dreift sér út fyrir lungað við greiningu. Skurðaðgerð kemur því næstum aldrei til greina. Við staðbundnum sjúkdómi er gefin samtvinnuð lyfja- og geislameðferð, og er lyfjameðferð hafin eins fljótt og hægt er eftir greiningu.⁸⁶ Geislameðferð er gefin þegar mögulegt er að koma meininu fyrir á einum geislameðferðarreit, og er gefin þegar nokkrar vikur eru liðnar á lyfjameðferðina. Lyfin sem notuð eru í upphafi eru cisplatín og etoposíd í staðbundnum sjúkdómi,⁸⁷ en carboplatín og etoposíd ef hann er dreifður.⁸⁸ Lyfin eru gefin í æð á þriggja vikna fresti, allt að 4-6 sinnum. Ef meðferðarsvörun helst eftir að lyfjameðferð er lokið kemur til greina að gefa geislameðferð á heilann til að minnka líkur á að sjúkdómurinn taki sig upp þar.

Geislameðferð

Geislameðferð við lungnakrabbameini er beitt bæði í lækningu og líknandi tilgangi, og gefin ein sér eða samhliða lyfjameðferð. Við lækningu meðferð er markmiðið að ná háum geislaskammti á æxlið í lunganu ásamt eitlameinvörpum í miðmæti. Um leið er reynt að takmarka geislaskammt á nálæg líffæri, eins og mænu, vélinda, hjarta og aðra hluta lungans og þannig fækka fylgikvillum eins og geislalungnabólgu og vélindabólgu sem sjást í allt að 15-40% tilfella eftir geislameðferð.⁸⁹ Með nýjustu geislalækjum er hægt að hlífa heilbrigðum vef betur án þess að draga úr geislun á sjálf æxlið. Vegur þar þyngst sneiðmyndataekni sem gerir kleift að útbúa þrívíddarlíkan af æxlinu og nálægum líffærum, en einnig markvissari geislaskömmun (*dosimetry*) og svokallaðri þrívíddargeislameðferð (*volumetric modulated arc therapy, VMAT*).⁹⁰ Á síðasta áratug hefur hnitstýrð geislameðferð (*stereotactic body radiotherapy, SBRT*) einnig rutt sér til rúms við lækningu geislameðferð við æxlið í lunga. Þá er geislun beint á æxlið með mun hærri skammti og færri skiptum en við hefðbundna geislameðferð, oft 22 Gy í senn

í þrjú skipti. Hnitstýrð geislameðferð krefst mikillar nákvæmni í staðsetningu sjúklings, myndstýringu og myndvinnslu, ekki síst vegna áhrifa öndunarhreyfinga á staðsetningu æxlisins.⁹¹ Vonir standa til að hnitstýrð geislameðferð verði tekin upp á Landspítala á næstu misserum.

Læknandi geislameðferð

Lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein

Við óskurdækt lungnakrabbamein á stigi III er oftast gefin hefðbundin geislameðferð daglega 5 daga vikunnar, oftast 2 Gy í senn þar til að 60-66 Gy heildarskammti hefur verið náð.⁹² Samhliða geislameðferðinni er gefin meðferð með krabbameinslyfjum.⁹² Meðferðarsvæðið er ætlið sjálft ásamt þeim eitlum sem sterkur grunur er um að innihaldi meinvörp.⁹³

Sjúklinga með æxli á stigi I og II sem ekki er treyst í skurðaðgerð er hægt að meðhöndla með læknandi hnitmiðaðri geislameðferð.^{94,95} Ekki liggja fyrir slembaðar rannsóknir þar sem árangur er borinn saman við skurðaðgerð. Rannsóknir hafa þó sýnt fram á allt að 41% 5 ára lífshorfu,⁹⁵ jafnvel þótt geislameðferðarhópurinn sé eldri og með fleiri langvinna sjúkdóma en sjúklingar sem gengust undir skurðaðgerð.⁹⁶ Geislameðferð fyrir skurðaðgerð getur komið til greina í völdum tilvikum sjúklunga með stig IIIA sjúkdóm,⁹⁷ en geislameðferð eftir skurðaðgerð, eins og hjá þeim sem eru með æxli í skurðbrúnum, er næstum aldrei beitt, enda sýnt fram á að lifun er verri eftir slíka geislameðferð.⁹⁸

Smáfrumukrabbamein

Smáfrumukrabbamein sem bundið er við annan helming brjóstholis er alla jafna meðhöndlað bæði með krabbameinslyfjum og geislameðferð samhliða í læknandi skyni.³⁵ Geislaskammtar eru sambærilegir og fyrir önnur lungnakrabbamein, en oft eru gefnar tvær meðferðir daglega á skemmra tímabili. Ef svörun við upphafsmeðferð er góð næst oft betri lifun með því að gefa fyrirbyggjandi geislameðferð á heilavef í kjölfarið.³⁵

Líknandi geislameðferð

Líknandi geislameðferð er beitt þegar lækningu við lungnakrabbameini verður ekki komið við, og þá oftast vegna einkenna frá meinvörpum eða frumæxli. Geislaskammtur og lengd meðferðar veltur á almennum ástandi sjúklings, einkennum og staðsetningu æxlis, allt frá stakri meðferð í allt að 10 skipti.⁹⁹

Líknandi meðferð önnur en geislameðferð er afar mikilvægur þáttur í meðferð sjúklunga með ólæknandi lungnakrabbamein, en er ekki til nánari umfjöllunar hér.

Lífshorfur og forspárþættir

Stigun er sterkasti forspárþáttur lífshorfa fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein, bæði smáfrumukrabbamein og önnur lungnakrabbamein. Aðrir mikilvægir forspárþættir eru frumugerð,¹⁰⁰ innvöxtur í æðar og sogæðar,¹⁰¹ en einnig aldur, almennt ástand sjúklings (hrumleiki), þyngdartap og starfsgeta.¹⁰² Nýlega hefur þekking á sameindaerfðaþáttum eins og stökkbreytingum í EGFR, ALK, PDL1, ROS1 í æxli sjúklunga opnað fyrir nýja meðferðarmöguleika hjá sjúklingum með dreifðan sjúkdóm, og geta verið forspárþættir lifunar.^{103,104} Þannig hafa nýlegar rannsóknir sýnt

að ónæmisörvandi meðferð getur allt að tvöfaldað lifun sjúklunga með kirtilkrabbamein á stigi IV þar sem æxlin eru án sértækra stökkbreytinga,¹⁰⁵ þrefaldað lifun þeirra sem eru með EGFR-stökkbreytingu⁷¹ og allt að sjöfaldað lifun sjúklunga með ALK-stökkbreytingu.¹⁰⁶

Lokaorð

Á síðasta áratug hafa orðið miklar framfarir í greiningu og meðferð lungnakrabbameins og hafa þær flestar verið teknar upp hér á landi. Þar vegur þyngst tilkoma nýrra líftækni- og krabbameinslyfja hjá sjúklingum með útbreiddan sjúkdóm en einnig notkun jáeindaskanna og ómsjárspjallana sem bætt hafa umtalsvert stigun miðmætiseitla. Loks hefur tilkoma brjóstholsspeglunaraðgerða gjörbreytt skurðmeðferð sjúklunga með staðbundinn sjúkdóm og framfarir í geislameðferð auðveldað meðferð þeirra sem ekki er treyst í aðgerð. Skimun við lungnakrabbameini hefur enn ekki verið tekin upp en ljóst er að ákjósanlegar aðstæður eru til slíkrar leitar vegna þekkingar á faraldsfræði sjúkdómsins hérlandis og erfðum hans. Ánægjulegustu fréttirnar í baráttunni við lungnakrabbamein er hversu mikið dregið hefur úr reykingum á Íslandi og vekur það vonir um að snúa megi niður þennan illskæða faraldur sem lungnakrabbamein er enn.

Þakkir

Þakkir fær Sigríður Oddný Marinósdóttir verkefnastjóri lungnalækninga á Landspítala fyrir aðstoð við uppsetningu á töflum og heimildum.

Greinin barst til blaðsins 8. júní 2021, samþykkt til birtingar 1. desember 2021.

Heimildir

1. Tryggvadóttir L, EÍÓoHB. Krabbameinsskrá Íslands hjá Krabbameinsfélagi Íslands mars 2021
2. Harðardóttir H, Valdimarsdóttir UA, Guðbjartsson T, et al. Greiningarferli lungnakrabbameins á Landspítala: sjúklingamiðað nálgun. *Læknablaðið* 2017; 103: 171-7.
3. Zhang Z, Zhu D, Cui B, et al. Association between particulate matter air pollution and lung cancer. *Thorax* 2020; 75: 85-7.
4. Talmabrunnur, fréttabréf landlæknis um heilbrigðisupplýsingar. landlaeknir.is/servlet/file/store93/item39682/Talmabrunnur_Mars_2020.pdf - maí 2021.
5. Danckert B FJ, Engholm G, Hansen HL, et al. NORDCAN. Version 8.2 (26.03.2019).
6. Guðbjartsson T, Smáradóttir A, Skúladóttir H, et al. Lungnakrabbamein - yfirlitsgrein. *Læknablaðið* 2008; 94: 297-311.
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
8. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000; 89 (11 Suppl): 2485-8.
9. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
10. Field JK, Marcus MW, Oudkerk M. Risk assessment in relation to the detection of small pulmonary nodules. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6: 35-41.
11. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382: 503-13.
12. Chad-Friedman E, Coleman S, Traeger LN, et al. Psychological distress associated with cancer screening: A systematic review. *Cancer* 2017; 123: 3882-94.
13. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, et al. Development and Validation of Risk Models to Select Ever-Smokers for CT Lung Cancer Screening. *JAMA* 2016; 315: 2300-11.
14. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83: 1-1438.
15. Pedersen JH, Sørensen JB, Saghir Z, et al. Implementation of lung cancer CT screening in the Nordic countries. *Acta Oncol* 2017; 56: 1249-57.
16. Jonsson S, Thorsteinsdóttir U, Guðbjartsson DF, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *JAMA* 2004; 292: 2977-83.
17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-60.
18. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014; 511: 543-50.
19. Annema JT, Versteegh MI, Veselić M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8357-61.
20. Dong Z, Li H, Zhou J, et al. The value of cell block based on fine needle aspiration for lung cancer diagnosis. *J Thorac Dis* 2017; 9: 2375-82.
21. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted therapies. *Lancet* 2017; 389: 299-311.
22. Zugazagoitia J, Molina-Pinelo S, Lopez-Rios F, et al. Biological therapies in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601520.
23. Asao T, Takahashi F, Takahashi K. Resistance to molecularly targeted therapy in nonsmall-cell lung cancer. *Respir Investig* 2019; 57: 20-6.
24. Ancevski Hunter K, Socinski MA, Villaruz LC. PD-L1 Testing in Guiding Patient Selection for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer. *Mol Diagn Ther* 2018; 22: 1-10.
25. NICE guidelines on Lung cancer (NG122): diagnosis and management, march 2019.
26. Orrason AW, Sigurdsson MI, Baldvinsson K, et al. T. Incidental detection by computed tomography is an independent prognostic factor for survival in patients operated for nonsmall cell lung carcinoma. *ERJ Open Res* 2017; 3: 00106-2016.
27. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 57-68.
28. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284: 228-43.
29. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, et al. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 89-96.
30. Guðmundsson G, Jónsson HM. Hnútar í lungum og eftirfylgni þeirra. *Læknablaðið* 2020; 106: 214.
31. Groheux D, Quere G, Blanc E, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 1003-17.
32. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med* 2019; 25: 954-61.
33. Abdulljabbar K, Raza SEA, Rosenthal R, et al. Geospatial immune variability illuminates differential evolution of lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2020; 26: 1054-62.
34. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
35. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 324s-39s.
36. Elliott JA, Osterlind K, Hirsch FR, et al. Metastatic patterns in small-cell lung cancer: correlation of autopsy findings with clinical parameters in 537 patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 246-54.
37. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi99-105.
38. Rami-Porta R, Call S, Doooms C, et al. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800190.
39. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e2115-e505.
40. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 Suppl 1: S17-24.
41. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 787-98.
42. Gregory DL, Hicks RJ, Hogg A, et al. Effect of PET/CT on management of patients with non-small cell lung cancer: results of a prospective study with 5-year survival data. *J Nucl Med* 2012; 53: 1007-15.
43. Verboom P, van Tinteren H, Hoekstra OS, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1444-9.
44. Schreiber C, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 115s-28s.
45. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e142S-e65S.
46. Li H, Boiselle PM, Shepard JO, et al. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 105-9.
47. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, et al. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol* 2017; 27: 138-48.
48. Ma L, Fang Y, Zhang T, et al. Comparison in efficacy and safety of forceps biopsy for peripheral lung lesions guided by endobronchial ultrasound-guided sheath (EBUS-GS) and electromagnetic navigation bronchoscopy combined with EBUS (ENB-EBUS). *Am J Transl Res* 2020; 12: 4604-11.
49. Zhang R, Ying K, Shi L, et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1860-7.
50. Deterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 202s-20s.
51. Ólafsdóttir TS, Guðmundsson G, Björnsson J, et al. Miðmætisspeglanir á Íslandi: Árangur og ábendingar. *Læknablaðið* 2010; 96: 399-403.
52. Thorsteinnsson H, Alexandersson A, Oskarsdóttir GN, et al. Resection rate and outcome of pulmonary resections for non-small-cell lung cancer: a nationwide study from Iceland. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1164-9.
53. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e314S-e40S.
54. Oskarsdóttir GN, Halldorsson H, Sigurdsson MI, et al. Lobectomy for non-small cell lung carcinoma: a nationwide study of short- and long-term survival. *Acta Oncol* 2017; 56: 936-42.
55. Whitson BA, Groth SS, Maddaus MA. Surgical assessment and intraoperative management of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1059-65.
56. Deterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, et al. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): 7s-37s.
57. Halldorsson H, Orrason AW, Oskarsdóttir GN, et al. Improved long-term survival following pulmonary resections for non-small cell lung cancer: results of a nationwide study from Iceland. *Ann Transl Med* 2019; 7: 88.
58. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22; discussion 22-3.
59. Þorsteinsson H, Jónsson S, Alfreðsson H, et al. Árangur lungnabrottnámsaðgerða við lungnakrabbameini á Íslandi. *Læknablaðið* 2009; 95: 823-9.
60. Guðbjartsson T, Gyllstedt E, Pikwer A. Early surgical results after pneumonectomy for non-small cell lung cancer are not affected by preoperative radiotherapy and chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 376-82.

Allar heimildirnar eru birtar á heimasíðu blaðsins.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2022.01.671

Advances in lung cancer diagnosis and treatment - a review

Hrönn Harðardóttir¹Steinn Jónsson^{1,2}Örvar Gunnarsson³Bylgja Hilmarsdóttir⁴Jurate Ásmundsson⁴Ingibjörg Guðmundsdóttir⁴Vaka Ýr Sævarsdóttir³Sif Hansdóttir^{1,2}Pétur Hannesson^{1,5}Tómas Guðbjartsson^{1,4}

¹Department of Respiratory Medicine, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland, ²Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland, ³Department of Oncology, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland, ⁴Department of Pathology, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland, ⁵Department of Radiology, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland, ⁶Department of Cardiothoracic Surgery, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland.

Correspondence: Hrönn Harðardóttir, hronnh@landspitali.is

Key words: lung carcinoma, small cell, non-small cell, histology, diagnosis, staging, immunohistology, screening, treatment, surgery, chemotherapy, radiation therapy, outcome, review

Lung cancer is the second and third most common cancer in Iceland for females and males, respectively. Although the incidence is declining, lung cancer still has the highest mortality of all cancers in Iceland. Symptoms of lung cancer can be specific and localized to the lungs, but more commonly they are unspecific and result in significant diagnostic delay. Therefore, majority of lung cancer patients are diagnosed with non-localized disease. In recent years, major developments have been made in the diagnosis and treatment of lung cancer. Positive emission scanning (PET) and both transbronchial (EBUS) or transesophageal ultrasound (EUS) biopsy techniques have resulted in improved mediastinal staging of the disease and minimal invasive video-assisted thoracic surgery (VATS) has lowered postoperative complications and shortened hospital stay. Technical developments in radiotherapy have benefitted those patients who are not candidates for curative surgery. Finally, and most importantly, recent advances in targeted chemotherapeutics and development of immunomodulating agents have made individual tailoring of treatment possible. Recent screening-trials with low-dose computed tomography show promising results in lowering mortality. This evidence-based review focuses on the most important developments in the diagnosis and treatment of lung cancer, and includes Icelandic studies in the field.

Tímamótarannsókn í baráttunni við sýklalyfjaónæmi 61% kvenna með þvagfærasýkingu náðu fullum bata með Lyngonia*



Tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu sem leidd var af læknum Háskólasjúkrahúsa í Þýsklandi sýndi fram á að með notkun Lyngonia* sem upphafsmeðferð við þvagfærasýkingum hjá konum fækkaði sýklalyfjaávisunum um 63,6%.

Lyngonia er ætlað til meðferðar við endurteknum þvagfærasýkingum hjá konum. Lyfið hefur bakteríudrepandi verkun og verkar staðbundið í þvagrás. Fæst án lyfseðils.

Virka efnið: Arbútín. Hver tafla inniheldur 361-509 mg af þurrum útdrætti af *Arctostaphylos uva-ursi* (sortulyngslauf), sem jafngildir 105 mg af hydrókinónafleiðu reiknað sem vatnsfrítt arbútín. **Ábending:** Jurtaf sem hefið er fyrir, notað til að draga úr einkennum vægrar, endurtekinnar sýkingar í neðri hluta þvagfæra, svo sem brunatilfinningu við þvaglát og/eða auknum þvaglátum hjá konum, efið að alvarleg veikindi hafa verið útilokuð af lækni. Þetta lyf er jurtaf sem hefið er fyrir og tilgreinda ábendingin fyrir notkun þess er eingöngu byggð á langri sögu um notkun lyfins. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir innihaldsefnum eða truflun á nýrnastarfsemi. **Markaðsleyfishafi:** Florealis ehf. Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá - www.serlyfjaskra.is. Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) dags. 07. júní 2019. Ef óskað er eftir frekari upplýsingum er hægt að hafa samband á info@florealis.com. Rannsóknin var framkvæmd samkvæmt gildandi reglum um klínískar rannsóknir.

Heimild: Ildikó G, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (10): 1441-1447.

*Lyngonia er markaðssett undir heitinu Arctuvan í Þýskalandi



FLOREALIS