



Lungekreft



-kort om epidemiologi, etiologi, histologi og
røykeavvenning

OncoLis 25. januar 2013

Frode Gallefoss

Overlege dr med, lungeseksjonen

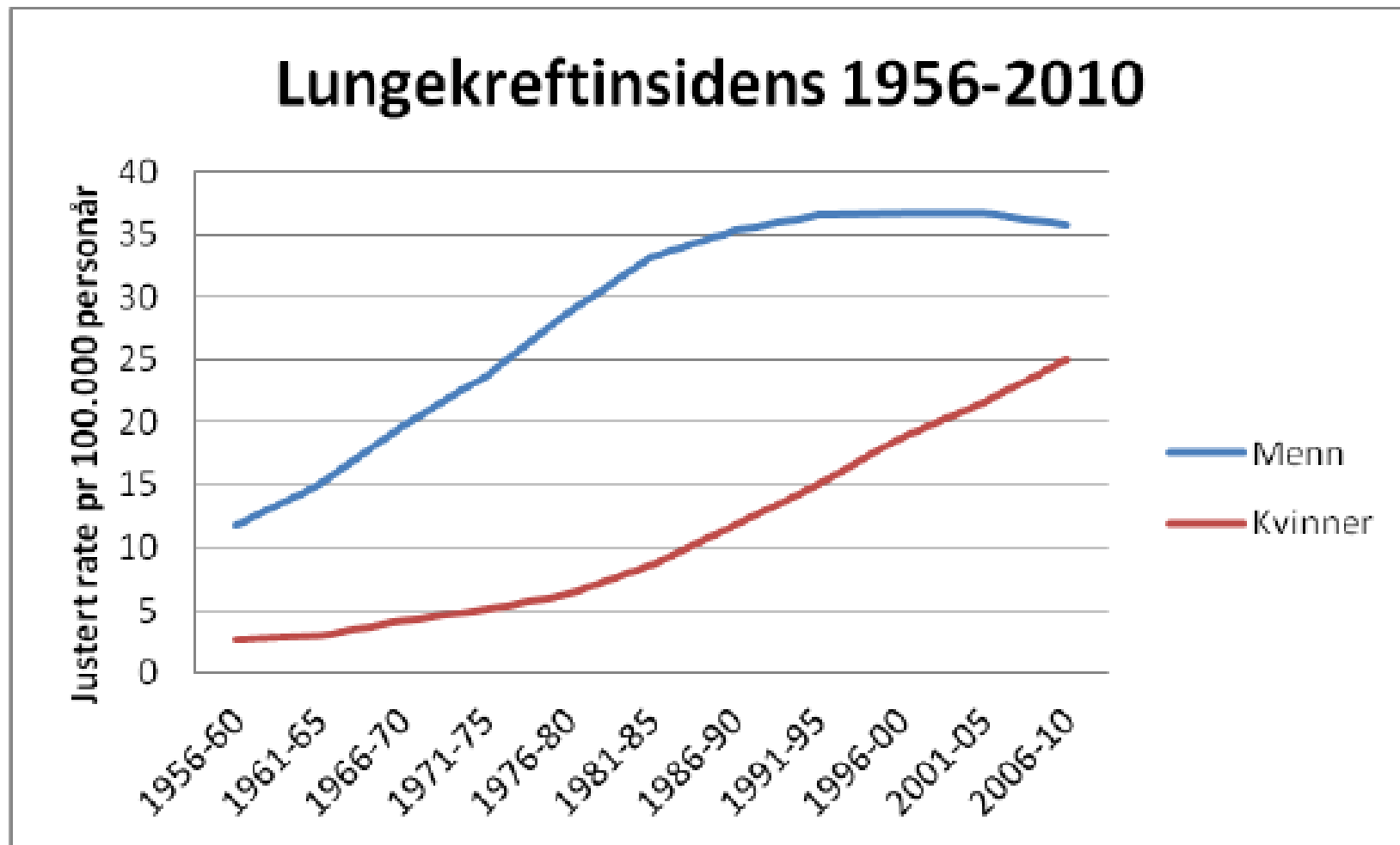
Sørlandet Sykehus Kristiansand

Professor UiB

Forekomst

- 2826 i 2010
 - Menn 1559/kvinner 1267
 - <50 års alder: lik forekomst for menn & kvinner
 - Økende for kvinner, nådd toppunktet for menn
- Store regionale forskjeller

Aldersjustert insidensrate av lungekreft for kvinner (rød) og menn (blå) i Norge (Kreftregisteret 2012)

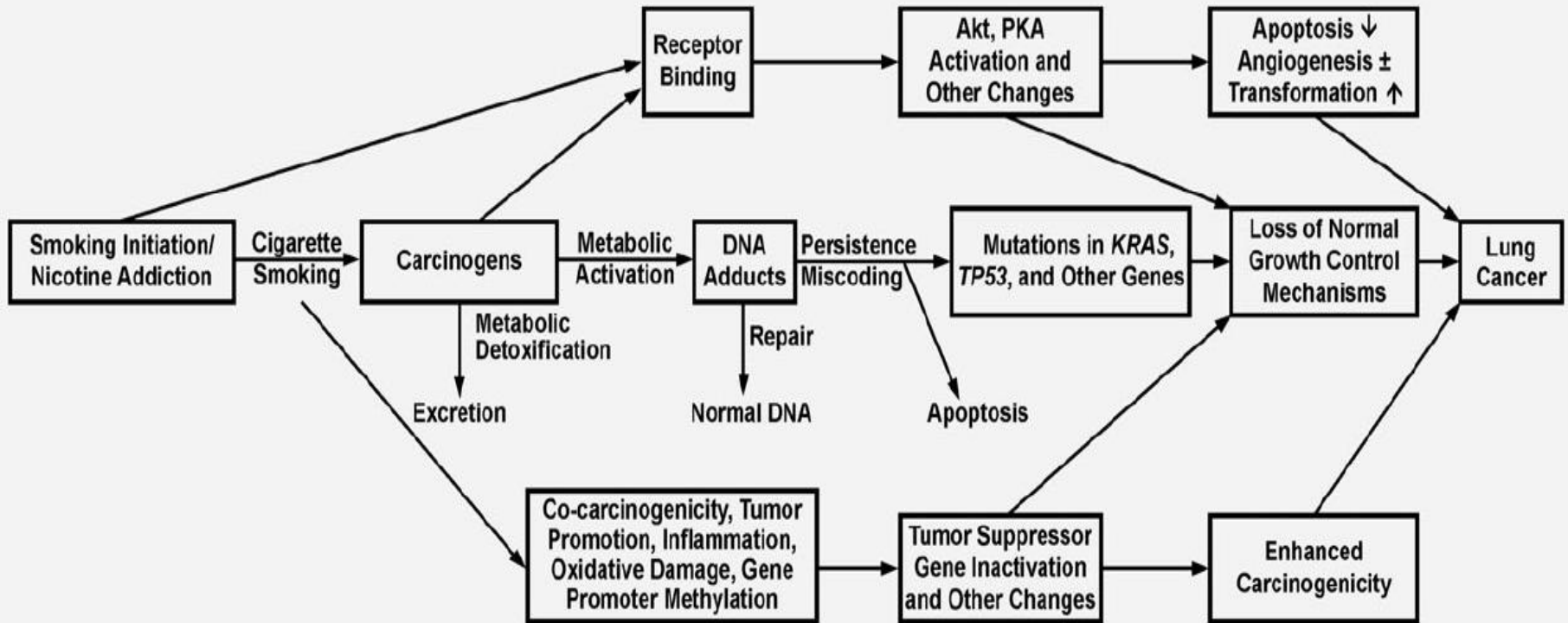


Årsaker

- Tobakk
 - Klart dose-respons forhold
 - "20 sig/dag → 20 x større sjanse"
 - 10% av storrøykere dør av lungekreft
 - >90% av tilfellene skyldes røyking
 - Inkl. passiv røyking
- Asbest
- Nikkel
- Krom
- Radon

Mechanistic framework for understanding how cigarette smoking causes lung cancer.

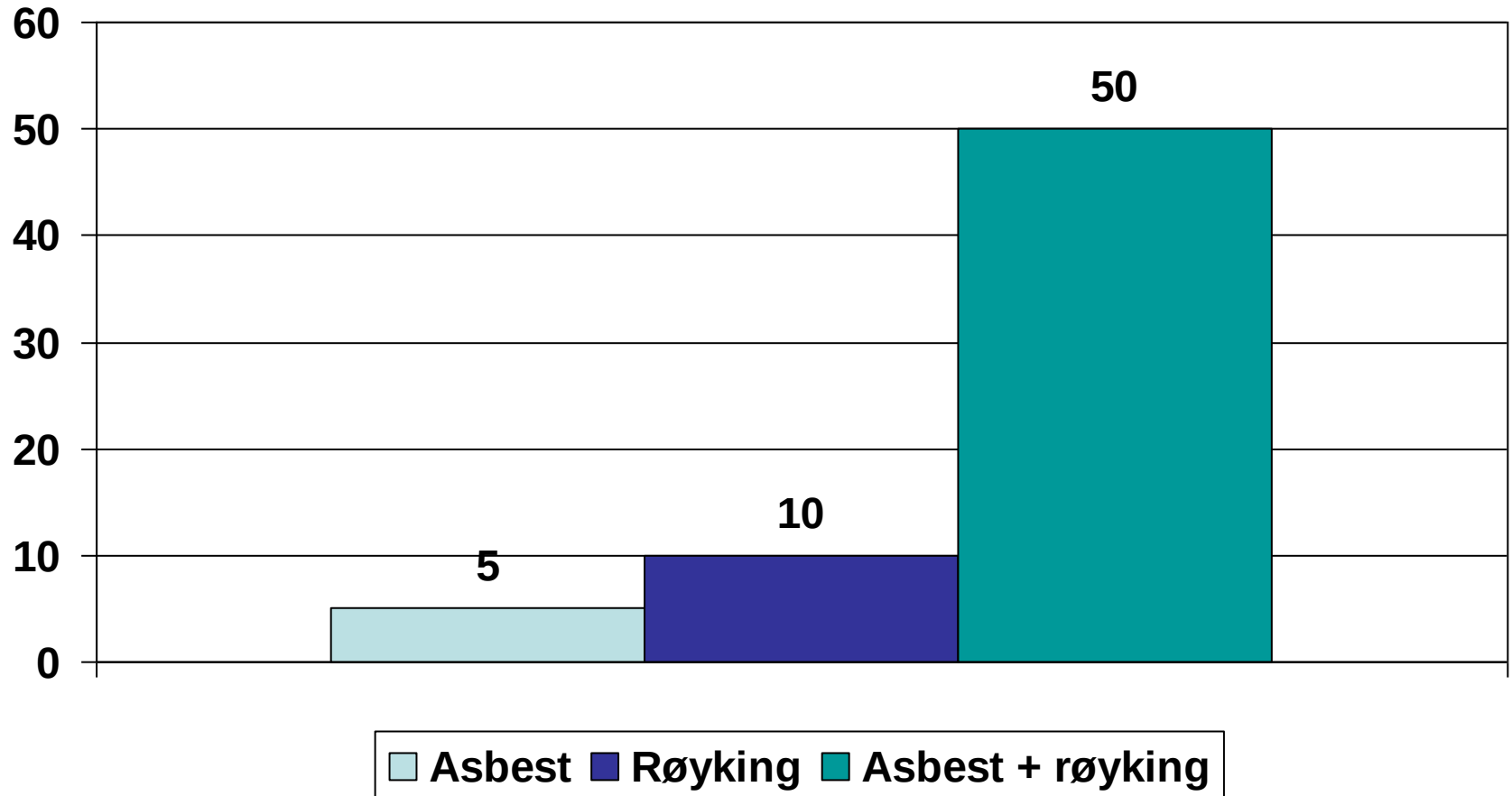
All events can occur chronically since a smoker typically uses multiple cigarettes per day for many years.



Hecht S: Lung carcinogenesis by tobacco smoke.
Int. J. Cancer: 2012; 131: 2724–2732

Asbest og røyking

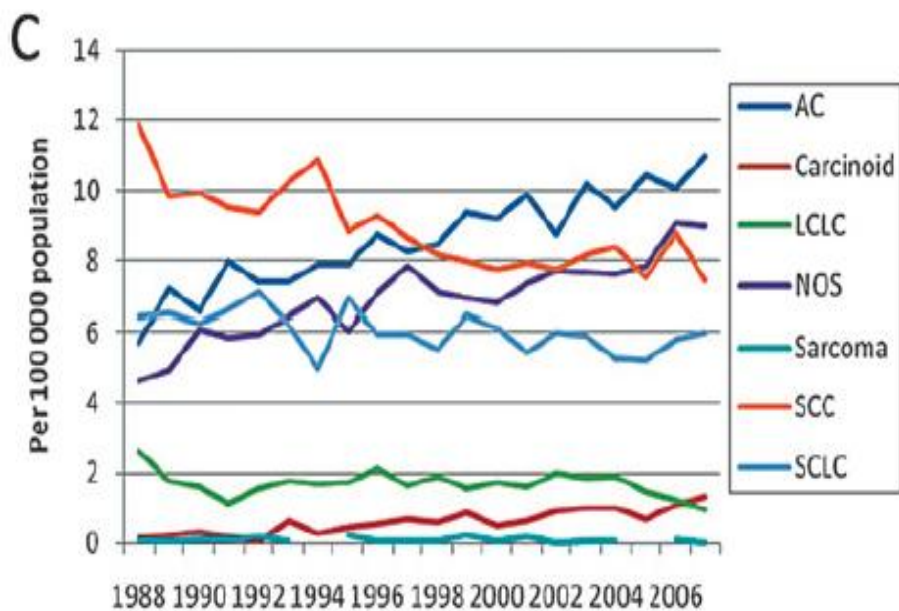
Risiko for lungekreft



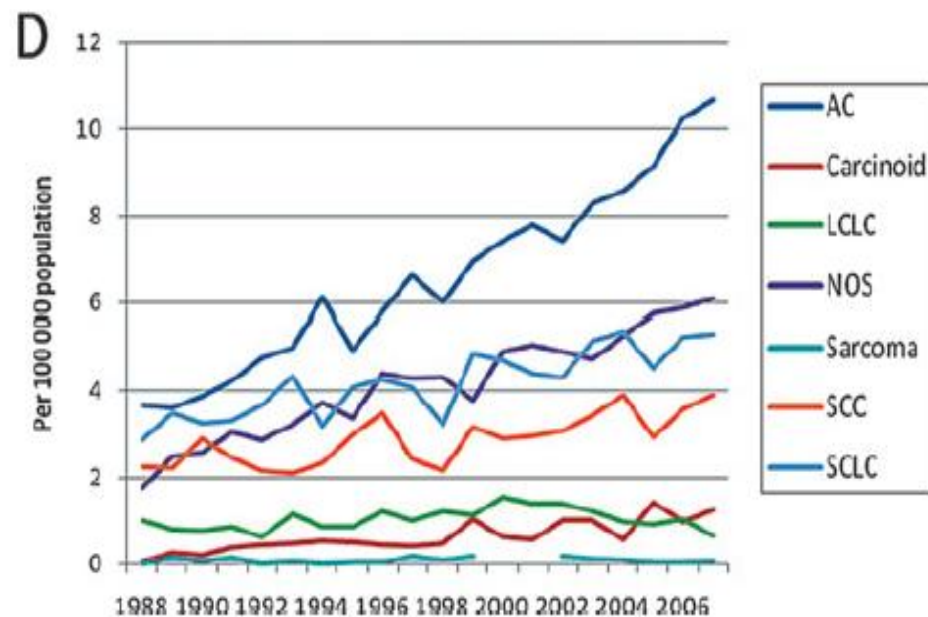
Patologi

- Småcellet carcinom (SCLC)
 - Ca 20%
- Ikke småcellet (NSCLC)
 - Ca 30% adenocarcinom (↑)
 - Ca 25% plateepitelcarcinom (↓)
 - Ca 5% storcellet
- Adenoskvamøst
- alveolcellecarcinom = bronkeoalveolært carcinom (BAC)
 - I ny klassifikasjon → Adenocarcinom
- carcinoid tumor
- bronkialt kjertelcarcinom

Fordeling av histologityper over tid



Menn



Kvinner

The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification

- sponsored by
 - the European Respiratory Society (ERS)
 - the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)
 - the American Thoracic Society (ATS)
- published in the *Journal of Thoracic Oncology* 2011

Table 1– 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in resection specimens

Pre-invasive lesions

Atypical adenomatous hyperplasia

Adenocarcinoma *in situ* (≤ 3 cm formerly solitary BAC)

Nonmucinous

Mucinous

Mixed mucinous/nonmucinous

Minimally invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm lepidic predominant tumour with ≤ 5 mm invasion)

Nonmucinous

Mucinous

Mixed mucinous/nonmucinous

Invasive adenocarcinoma

Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern with >5 mm invasion)

Acinar predominant

Papillary predominant

Micropapillary predominant

Solid predominant

Variants of invasive adenocarcinoma

Invasive mucinous adenocarcinoma (including formerly mucinous BAC)

Colloid

Fetal (low and high grade)

Enteric

Patologi & klassifikasjon

- Småcellet carcinom (SCLC)
 - 40% Begrenset sykdom: Ett strålefelt
 - 60% Utbredt sykdom
- Ikke småcellet (NSCLC)
 - TNM

Immunhistokjemi (IHK)

- TTF-1 (thyroidea transkripsjonsfaktor)
 - Finnes i tumores fra lunge + thyroidea
 - SCLC: 90% +
 - Adeno: 75% +
 - Plate: 10% +
- CK 5/6 & P63: Plate ofte +, adeno ofte –
- CK 7+ og CK 20-: typisk for 1^o adeno fra lunge
- CK 7- og CK 20+: typisk for 1^o adeno fra GIT
- CD56 (N-CAM)+: typisk for SCLC

Histopatologi og klassifisering

Immunhistokjemi (IHK)

- Ki67 +: avspeiler mitoseaktivitet

EGFR mutasjon

- EGFR mutasjonstest
 - anbefales på alle med NSCLC
- Ca 10% prevalens i adenokarsinomer
 - i vestlige land
 - høyest forekomst hos ikke-røykende kvinner
 - Vanligere i ikke-mucinøse adenoc (tidl. BAC)
- Mutasjon i ekson 18, 19, 21 → relatert til respons på tyrosin kinasehemmere

ALK translokasjoner

- Påvist i 5-7% av adenocarcinom
- Forbundet med respons på crizotinib (Xalkori)
- Forekommer sjelden sammen med EGFR mutasjon →
 - Hvis + EGFR → bør ikke ta ALK
 - Men hvis - EGFR hos yngre ikke-røykende → ta ALK

KRAS mutasjoner

- Hos <30% av adenocarcinomer
- Hyppig hos røykere
- Assosiert med resistens for TKI
- Hvis lite celledall og spørsmål om falsk negativ EGFR analyse → en + KRAS mutasjon utelukker i praksis EGFR mutasjon
 - KRAS opptrer svært sjelden samtidig med EGFR+

Andre markører

- HER2
- PIK3CA
- AKT
- BRAF

Røykeavvenning ved kreft?

NLCG Handlingsprogram

6	Lungekreft i allmennpraksis	29
6.1	Generelle betraktninger	29
6.1.1	Tobakksintervensjon	29
6.2	Primærhelsetjenestens viktigste rolle for denne pasientgruppen	30
6.3	Utredning i allmennpraksis	30
6.3.1	Henvisningsrutiner	31
6.4	Oppfølging av lungekreft i allmennpraksis	31

6.1.1 Tobakksintervensjon

Allmennpraktikeren spiller en helt sentral rolle i det forebyggende arbeidet, med tobakksintervensjoner av ulike slag. "The 5 A's in tobacco counseling" er et eksempel (16):

- Ask Spør alle pasienter om bruk av tobakk
- Advise Gi råd om å slutte på en tydelig og individtilpasset måte
- Assess Vurder pasientens motivasjon
- Assist Gi hjelp til tobakksavvenning
- Arrange Avtal videre oppfølging

For pasienter som er lite motiverte for røykekutt anbefales "De 5 R'er":

- Relevance Få pasienten til å reflektere over hvorvidt tobakksavvenning kan være personlig relevant.
- Risks Snakk om personlig relatert helserisiko.
- Rewards Forsøk å få pasienten til å formulere eventuelle fordeler ved å slutte med tobakk.
- Roadblocks Identifiser barrierene som hindrer pasienten i å gjøre et forsøk på å slutte.

American Society of Clinical Oncology Policy Statement: The Role of the Oncologist in Cancer Prevention and Risk Assessment

Robin T. Zon, Elizabeth Goss, Victor G. Vogel, Rowan T. Chlebowski, Ismail Jatoi, Mark E. Robson, Dana S. Wollins, Judy E. Garber, Powel Brown, and Barnett S. Kramer

Eur Arch Otorhinolaryngol (2012) 269:659–665

DOI 10.1007/s00405-011-1673-0

HEAD AND NECK

Integration of a smoking cessation program in the treatment protocol for patients with head and neck and lung cancer

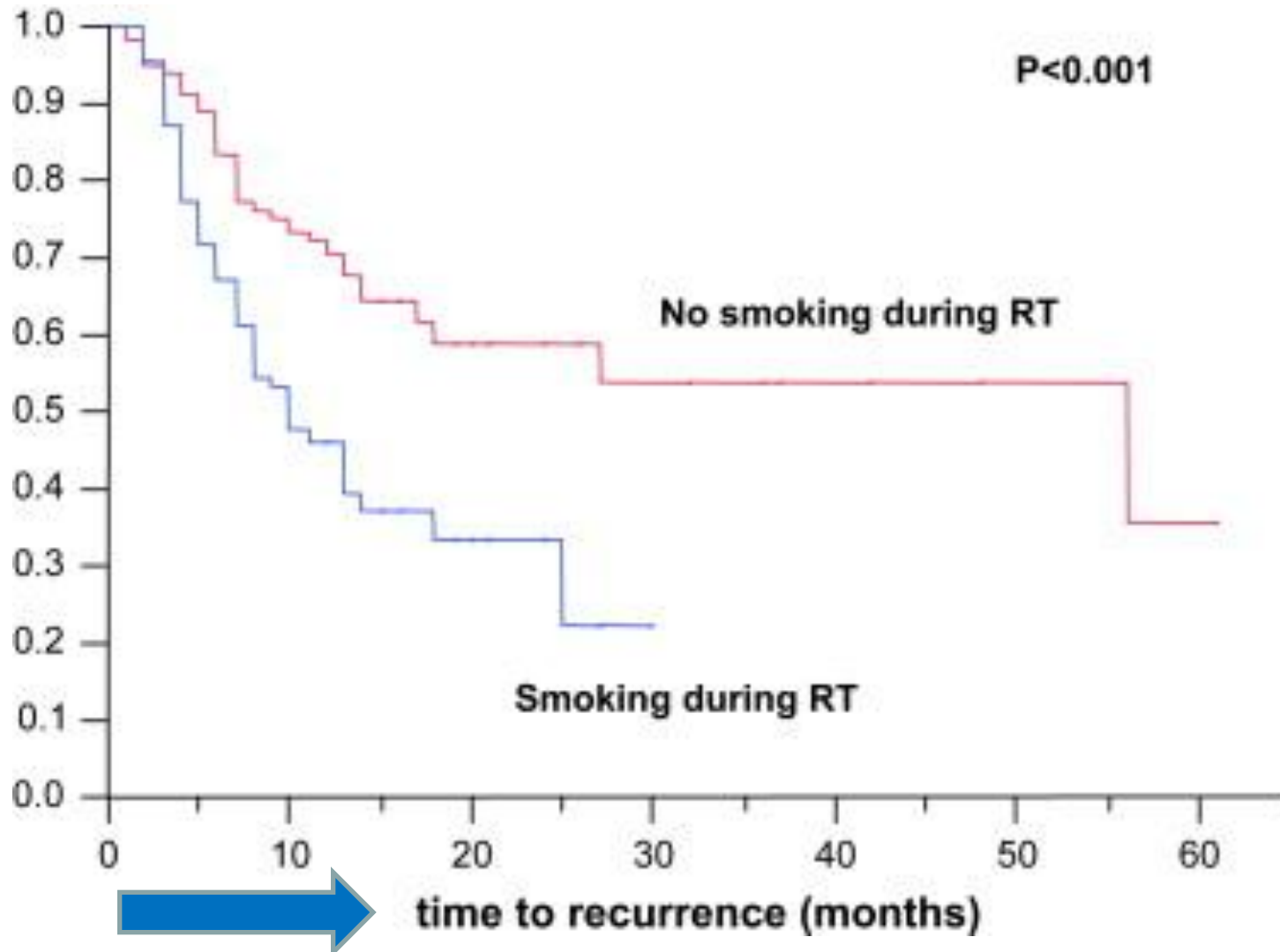
J. C. de Bruin-Visser • A. H. Ackerstaff •
H. Rehorst • V. P. Retèl • F. J. M. Hilgers

Hvorfor røykeavvenning ved kreft?

Fortsatt røyking fører til

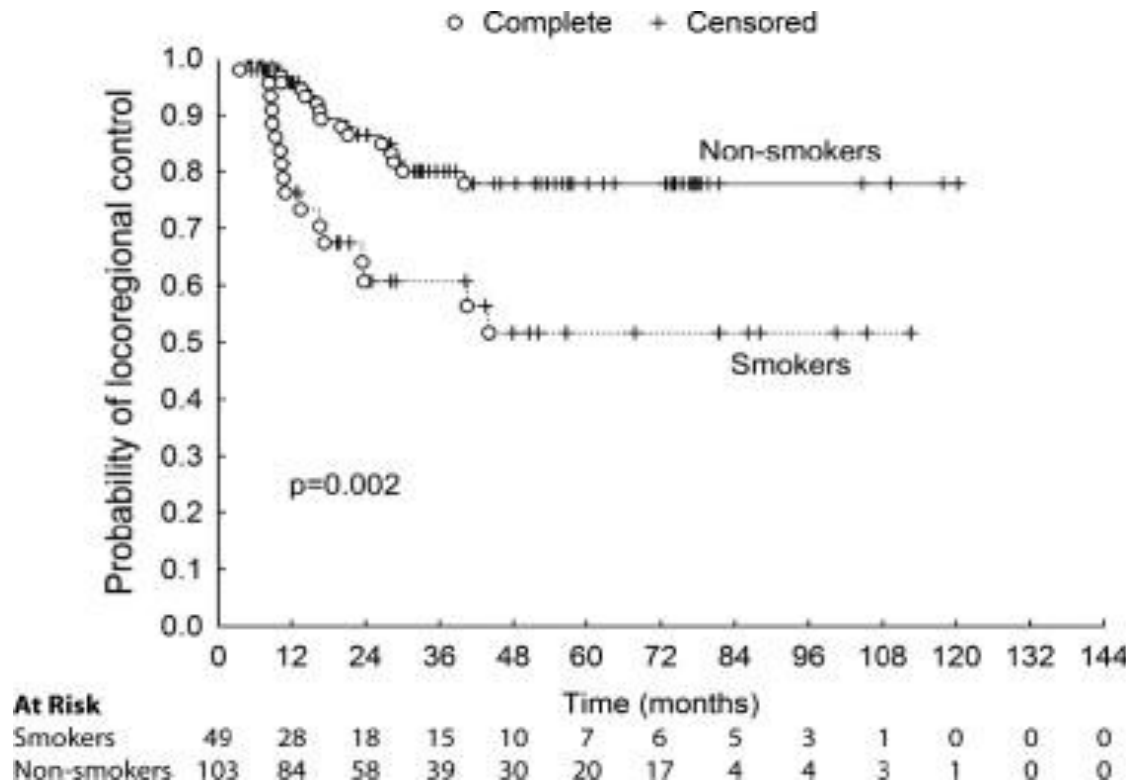
- redusert effekt av behandling
 - Morbiditet og mortalitet
- risiko for sekundær malignitet
- økt bivirkninger av behandling
 - Mer lungefibrose med bleomycinbehandling +++
 - Mer mucositt ved strålebehandling
 - Mer infeksjoner
- redusert sårtilheling
- redusert livskvalitet
- andre røykesykdommer

Rades D, Effect of Smoking During Radiotherapy in Patients Irradiated for NSCLC Int J Rad Onc, 2008, 71;4:1134–1142



Nguyen S. Influence of smoking status on treatment outcomes after post-operative radiation therapy for NSCLC

Radiotherapy and Oncology 2010;1: 89 - 93



Out of the 103 non-smokers

- 5% never smoked.
- 55% had stopped smoking for > year,
- 40% had stopped smoking for < year

Fig. 2 Locoregional control as a function of smoking status.
N= 103 non-smokers and 49 smokers

Advanced head and neck cancer patients receiving radiation therapy

Rugg T, Br J Radiol 63 (751): 554-6, 1990

- continued smoking during radiation therapy associated with more prolonged mucositis (23 weeks) compared to quitters (14 weeks)

Joshu C. Cigarette Smoking and Prostate Cancer Recurrence After Prostatectomy.

J Natl Cancer Inst 2011;103:835–838

- The cumulative incidence of recurrence was
 - 34.3% among current smokers
 - 14.8% among former smokers
 - 12.1% among never smokers
- with a mean follow-up time of 7.3 years
- Compared with former smokers, current smokers had a higher risk of recurrence than men who quit (HR for recurrence = 2.14)

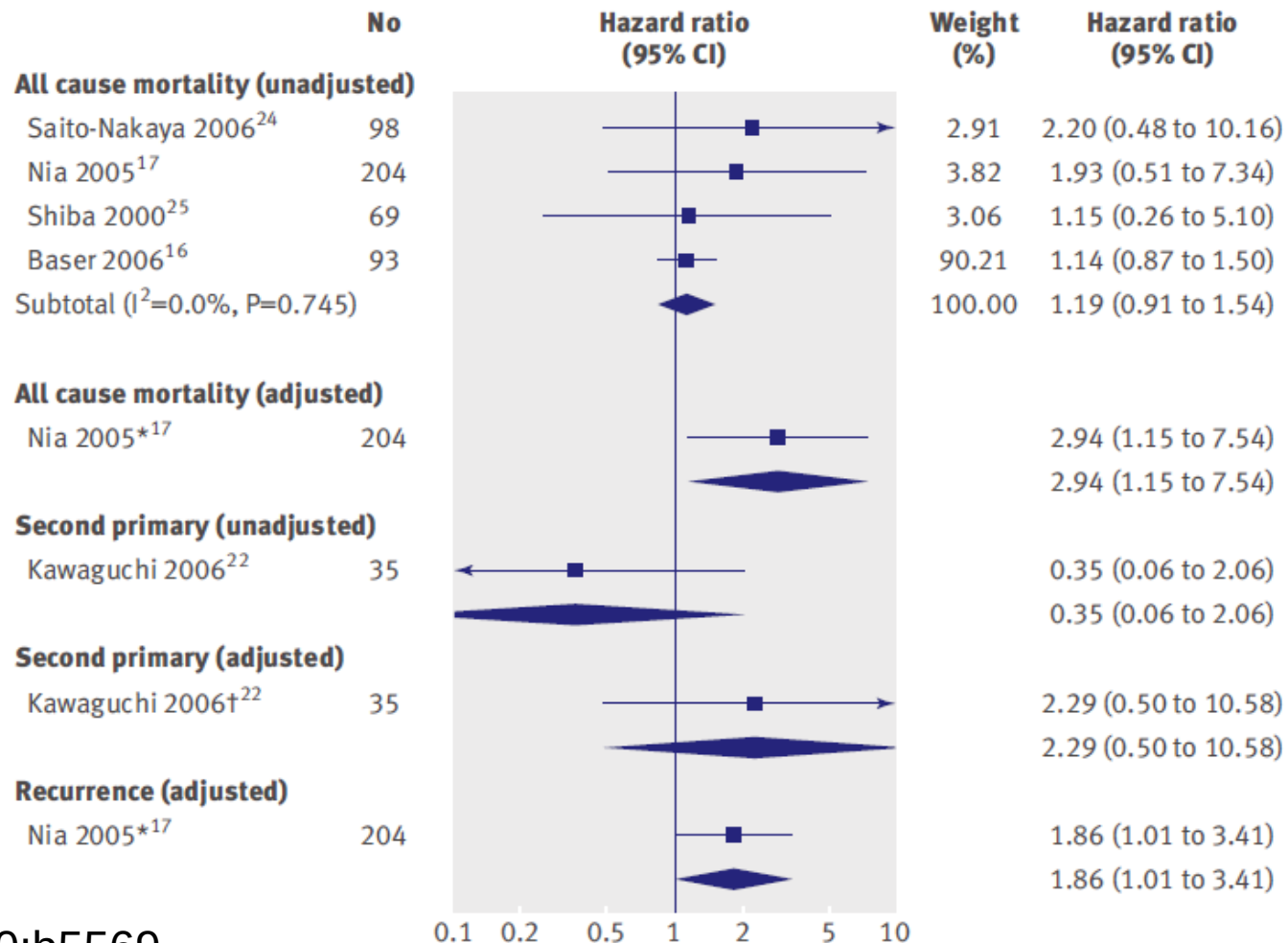
Tucker A. Second Primary Cancers Related to Smoking and Treatment of Small-Cell Lung Cancer

Journal of the National Cancer Institute, 1997:89

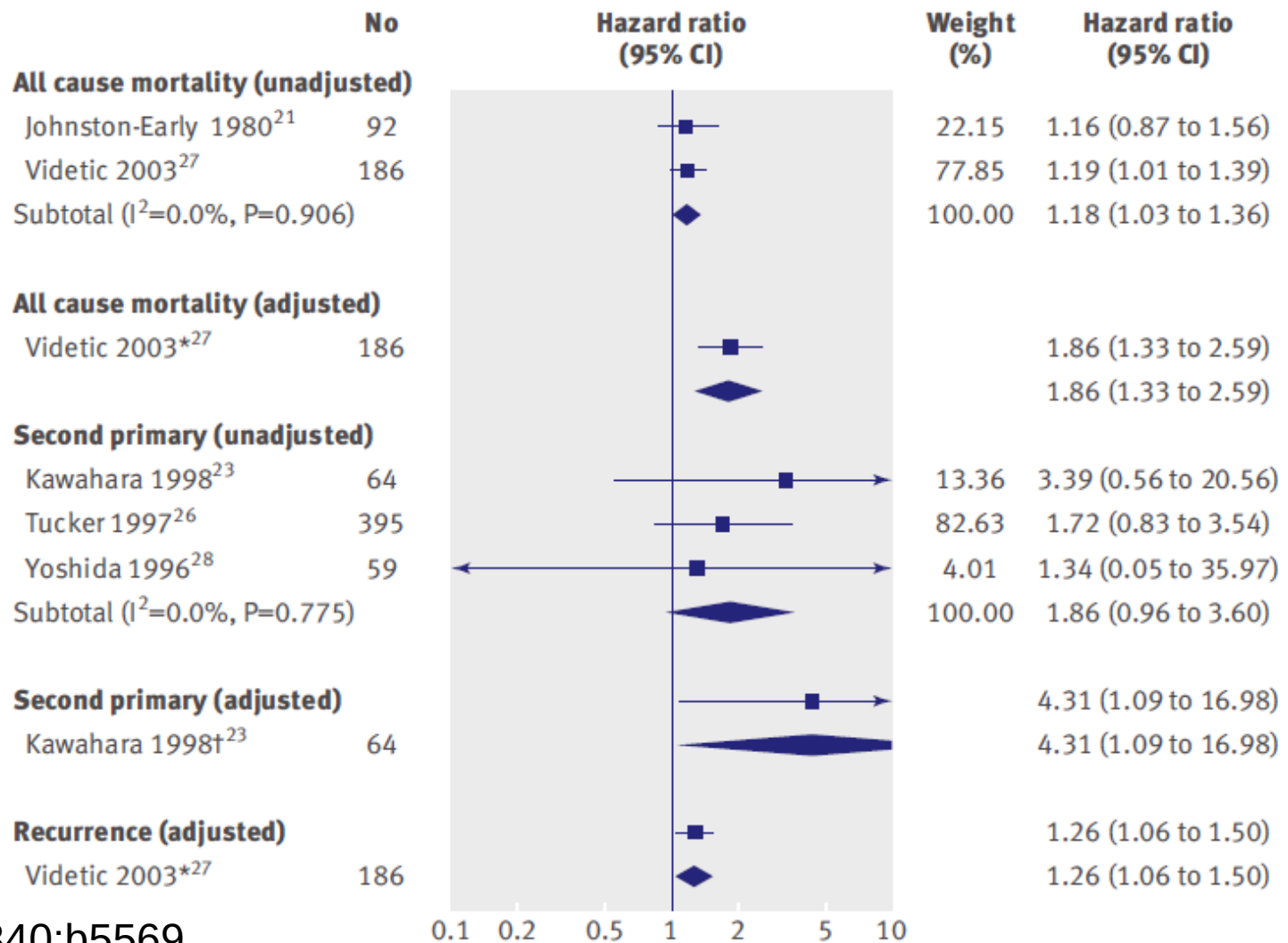
- Relative to the general population, the risk of all second cancers (mostly non-small-cell cancers of the lung) was increased 3.5-fold
- Second lung cancer risk was increased 13-fold among those who received chest irradiation in comparison to a 7-fold increase among nonirradiated patients. It was higher in those who continued smoking, with evidence of an **interaction between chest irradiation and continued smoking (relative risk = 21)**.
- Patients who **continued smoking** and were treated with **alkylating agents → 19-fold risk increase**

Effect of continued smoking on all cause mortality and recurrence in non-small cell lung cancer.

Adjusted for age, sex, type of operation, histology, postoperative radiotherapy, N status, T status, and previous malignancies.



Effect of continued smoking on all cause mortality, development of a second primary, or recurrence in small cell lung cancer

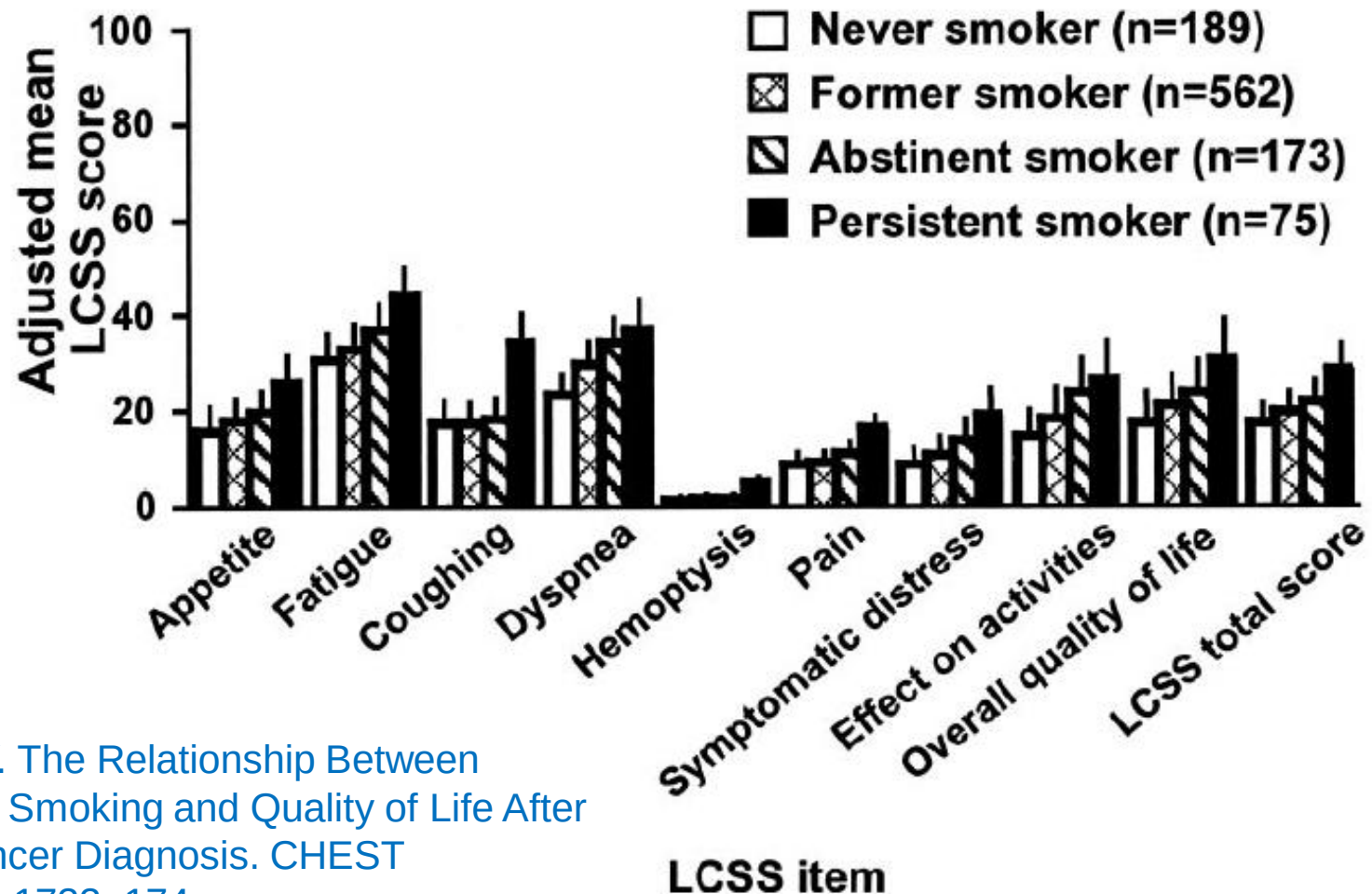


WHAT THIS STUDY ADDS

- For early stage lung cancers, **smoking cessation** is associated with a **substantial reduction in the risk of death**
- Life table modelling indicates that most of the benefit from smoking cessation is due to a **reduced likelihood of cancer progression** rather than a reduction in cardiorespiratory deaths

Adjusted mean LCSS scores

Increasing trend across smoker groups from never-smokers to persistent smokers, $p = 0.0003$
All differences were clinically significant except for hemoptysis and pain



Hvorfor røykeavvenning ved kreft?

Fortsatt røyking fører til

- redusert effekt av behandling
 - Morbiditet og mortalitet
- risiko for sekundær malignitet
- økt bivirkninger av behandling
- redusert sårtilheling
- redusert livskvalitet
- andre røykesykdommer

Avhengighet

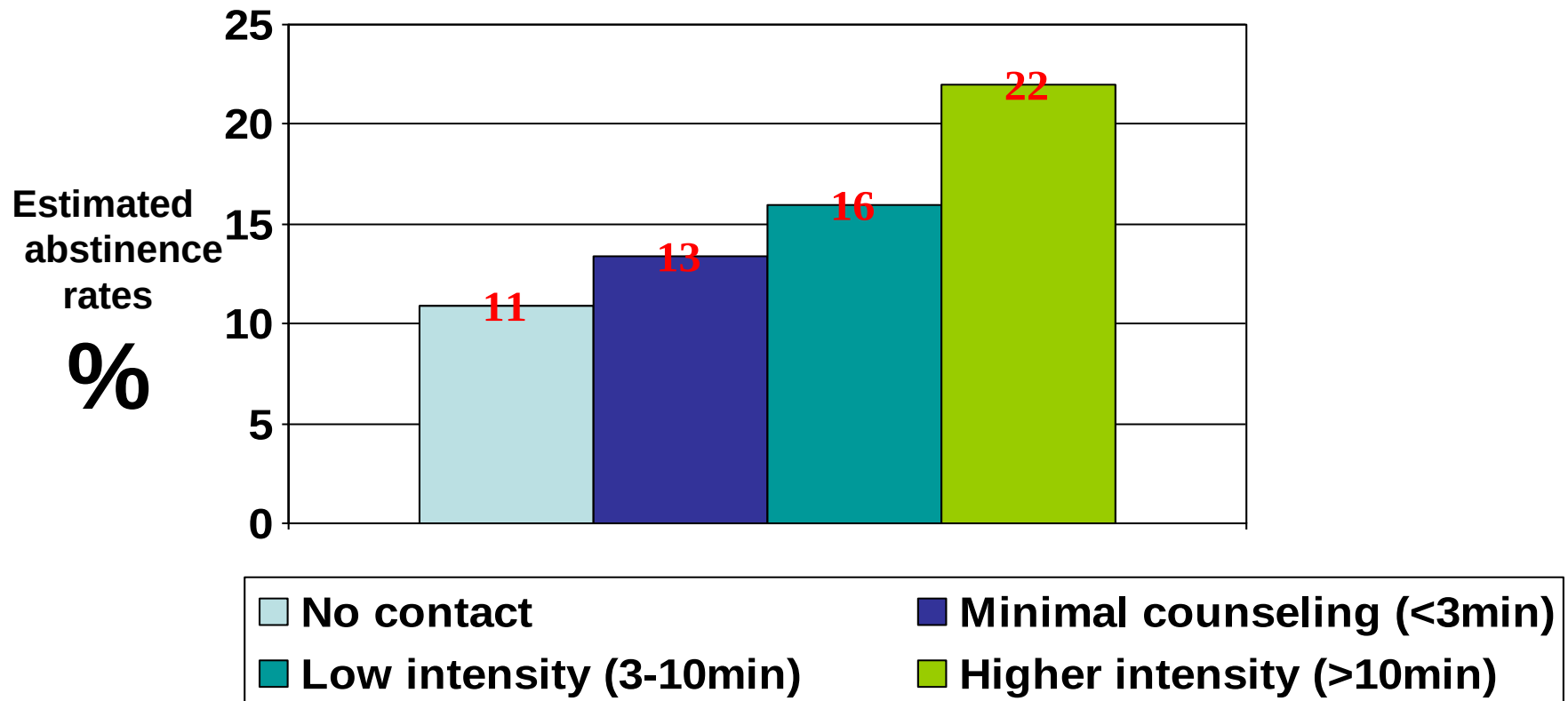
- toleranse
- fysisk avhengighet
- vanskelig å slutte
- **OBS:**
 - 1/10 blir avhengig av alkohol
 - 9/10 blir avhengig av tobakk

Hvordan spør du om røykevaner?



Estimated abstinence rates for various intensity levels of person-to-person contact

Meta-analysis, 43 studies,
Clinical Practice Guidelines, 2000, US Dep HHS



Tre innstillinger til røykestopp?

- **Kunde**

- klar og grei bestilling
- Ser problemet og velger løsningen

- **Den ambivalente klager**

- Vil slutte og vil fortsette. "Kaffe, ja. Nei takk"
- Ser problemet, ser løsningen

- **Besøkende**

- Ingen bestilling
- Ser ikke problemet

Minimal intervensjon

- Røyker du?
- Hva tenker du om det at du røyker?
- Jeg vil anbefale deg å slutte

Vanlige “klager”-utsagn?

- *Jeg skal kanskje slutte, men ikke nå*
- *Jeg begynner hvis jeg legger på meg*
- *Det er vanskelig å slutte, jeg har prøvd før*
- *Jeg trener mye, det oppveier for røykingen*
- *Kan jo bare fortsette siden jeg har fått kreft*
- *Jeg vil ikke slutte, men kanskje redusere*
- *Jeg får se hva som skjer*
- *Jeg er ikke så tung i pusten ennå*

Et godt samtaleklima

- Respektfull holdning overfor valg
- **Ikke forstå for fort**
 - kanskje bestillingen blir klarere?
 - Kartlegg grunnene til å slutte og til å fortsette
- Kanskje fortelle at du også tenkte at det ikke var så viktig å slutte når man hadde fått kreft, men at forskningen tydelig viser at det på alle måter faktisk er svært viktig for overlevelse, sykdomsutvikling og livskvalitet.
 - ”jeg vil gjerne hjelpe deg..”

Nikotin erstatningsprodukter i praksis

- Prøv ut forskjellige typer, ulike individuelle preferanser
- Startes røykesluttdagen. Plaster settes på fra kvelden før
- Kombinasjoner av flere er mulig
- Tilstrekkelig dose nødvendig
- Anbefalt bruk i 3 mnd, nedtrappes gradvis

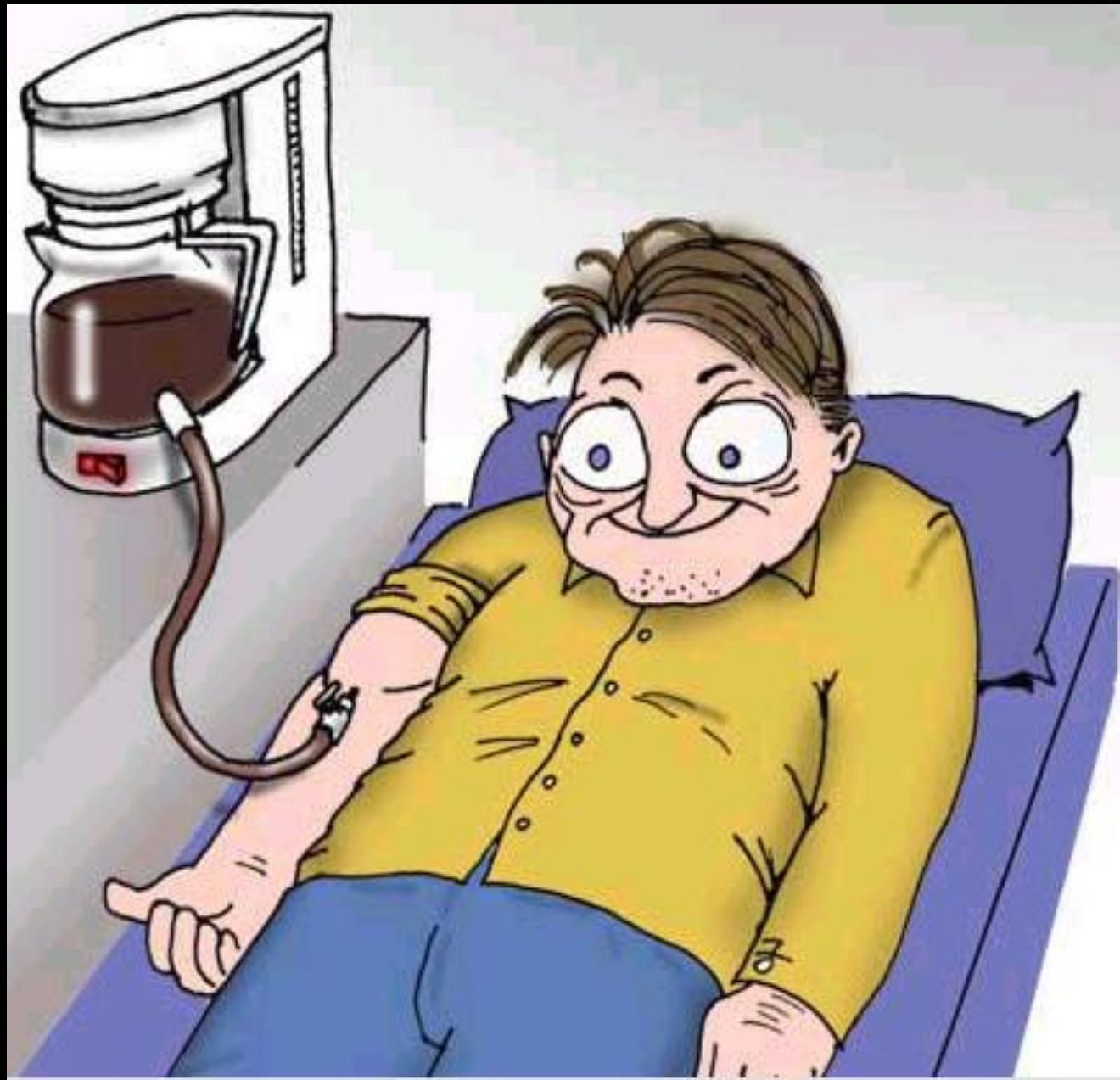


Varenicline (Champix)

- Dobler til tredobler røykestopp (?)
- blokkerer nikotinreseptorene i hjernen
 - virkningen av tilført nikotin uteblir
- Stimulerer nikotinreseptorene
 - abstinens reduseres
- 0.5mg x 1 i 3 dgr, 0.5mg x 2 i 4 dgr, så 1mg x 2 og samtidig røykestopp
- Bivirkninger:
 - Kvalme
 - Unormale og livlige drømmer

Gi råd

- hva gikk galt sist?
- forklar abstinenssymptomer
- OBS Kaffe
- identifiser utløser → endre rutiner
- informasjonsmateriell?
- nedtrapping?
- Nikotinbehandling eller Champix?



Gi råd

- hva gikk galt sist?
- forklar abstinenssymptomer
- OBS Kaffe
- identifiser utløser → endre rutiner
- informasjonsmateriell?
- nedtrapping?
- Nikotinbehandling eller Champix?
- Følg opp

Konklusjon

- Røykestopp er sannsynligvis viktigere enn du tror i kreftbehandlingen
 - Effekten av solid satsning på røykestopp kan meget vel være viktigere enn ny, moderne, kostbar behandling
- Vi må gjøre en større innsats mht røykeavvenning i kreftomsorgen

Bakgrunnsinfo

- Parsons A. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ 2010;340:b5569 doi:10.1136/bmj.b5569
- Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2010 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2012.
- Handlingsprogram NLCG:
http://www.nlcg.no/sites/default/files/121009%20Handlingsprogram_nlcg.pdf
- Garces Y. The Relationship Between Cigarette Smoking and Quality of Life After Lung Cancer Diagnosis, CHEST 2004; 126:1733–174
- Hecht S: Lung carcinogenesis by tobacco smoke. Int. J. Cancer: 2012; 131: 2724–2732
- Smoking in Cancer Care, National Cancer Institute.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/smokingcessation/HealthProfessional/page1/AllPages>
- Sagerup C. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40 118 cases. Thorax 2011;66:301-307