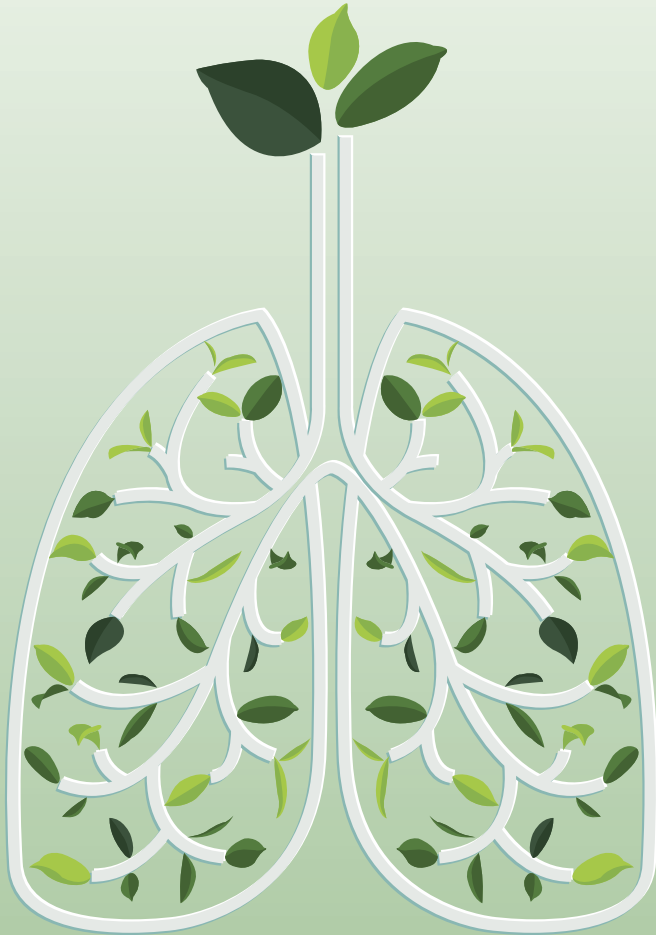


# Lunglexikon



# Förord

Många som drabbas av cancer känner att de gärna vill få så mycket information som möjligt när det gäller behandling och resultat. Det räcker inte alltid med läkarens ord, utan man vill själv ta reda på mer om sin sjukdom och resultat från de kliniska prövningar som gjorts.

Om man inte är van att läsa och tyda exempelvis studieresultat eller biomarkörer så kan det kännas som att komma in i en djungel av förkortningar och uttryck. Vad står alla dessa förkortningar för? Och vad innebär siffrorna i praktiken? Vi har satt samman ett litet lexikon som vi hoppas ska kunna vara en god hjälp på vägen, och som förhoppningsvis kan ge svar på de vanligaste frågorna.

Framtagen med stöd av Pfizer.

Faktagranskad av Roger Henriksson, professor, Umeå.

Design: Nordic Morning.

# Innehållsförteckning

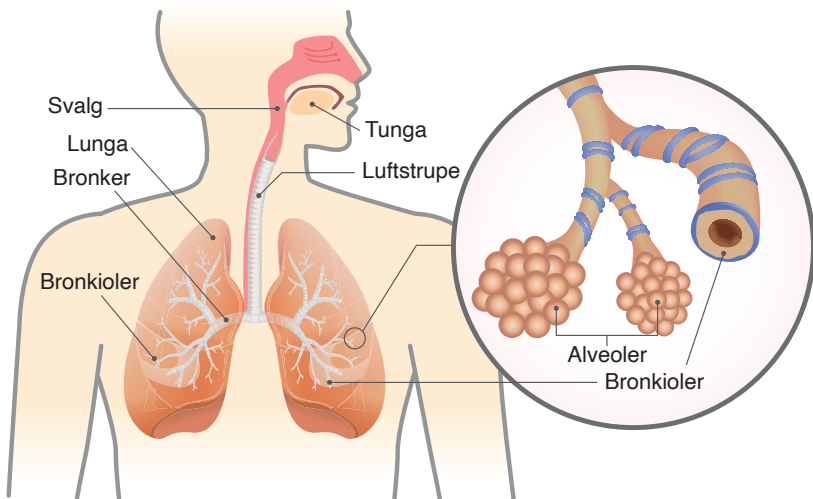
|  |    |
|--|----|
| Förord .....                                   | 2  |
| Lungcancer .....                               | 4  |
| Anatomi .....                                  | 5  |
| Biomarkörer.....                               | 6  |
| Genmutationer .....                            | 7  |
| Immunologiska biomarkörer .....                | 9  |
| Klinisk diagnostik .....                       | 12 |
| Termer som förekommer i kliniska studier ..... | 15 |
| Termer som förekommer inom behandling .....    | 18 |

# Lungcancer

Lungcancer indelas traditionellt i två huvudgrupper; icke-småcellig lungcancer (eller "NSCLC" – Non-Small Cell Lung Cancer) och småcellig lungcancer (eller "SCLC" – Small Cell Lung Cancer). Ungefär 80% av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer, vilket i sin tur delas in i flera undergrupper beroende på histologi, det vill säga beroende på hur cancercellerna ser ut. De vanligaste histologiska subtyperna av icke-småcellig lungcancer är adenocarcinom och skivepitelcancer. Adenocarcinom uppstår i körtelceller i lungorna, medan skivepitelcancer uppstår i luftrören.

Med "**primär lungtumör**" menas den initiala tumören som har börjat i en lunga (i lungceller). När samma tumör sprider sig till den andra lungan eller vidare i kroppen genom att lungcancercellerna tar sig in i blodkärlen eller lymfkärlen, kan de bygga "**sekundära lungtumörer**" eller "**metastaser**".

NSCLC sprider sig oftast inom lungorna och ibland till skelettet samt till hjärnan.



# Anatomi

Anatomi innebär läran om hur människokroppen är byggd.

## **Alveoler**

---

Alveolen, även kallad för lungblåsan, är strukturen i lungorna där gasutbyte sker, dvs. där lungorna tar upp syrgas till blodet och koldioxid går ut i utandningsluften.

## **Bronker**

---

Bronk, även kallad för bronchus eller luftrör, förgrenar sig från luftstrupens nedre ände och består av små flimmerhår för att fånga upp främmande partiklar.

## **Bronkioler**

---

Bronkioler går från bronkerna och är mindre luftrör som leder vidare till alveolerna där gasutbytet sker.

## **Luftstrupen**

---

Luftstrupen, även kallad för trachea, transporterar luft.

## **Lunglob**

---

Lungorna delas upp i lunglob. Den högra lungan består av tre lober och den vänstra lungan av två lunglob.

## **Lungsäck**

---

Lungsäcken även kallad pleura, är en form av membran som består av två lager och har till funktion att spänna ut lungan.

**Lungans funktion är att transportera syre från luften till blodet och i utbyte transportera koldioxid från blodet ut till luften.**

# Biomarkörer

Utvecklingen inom molekylär medicin har under det senaste decenniet gett nya kunskaper som visar att lungcancer kan delas in i olika undergrupper beroende på vilka genförändringar, kallade mutationer, som finns i tumören.

I alla friska celler finns det viktiga gener som på ett optimalt sätt kontrollerar hur mycket och hur snabbt cellerna får växa och dela sig. Om någon av dessa gener och signalvägar skadas kan, funktionen förändras och då orsaka cancer. Dessa genmutationer kallas för ”**driver-mutationer**” då de driver tumörutvecklingen.

Vissa av mutationsdrivna tumörer är idag behandlingsbara med **målstyrda terapier** (”**targeted therapies**”) – de kallas så eftersom de är målinriktade på felaktiga signalvägar i tumörcellerna. Målstyrda terapier är framtagna för att döda enbart cancerceller och i största möjliga mån lämna kroppens friska celler i fred.

De idag behandlingsbara genmutationer som helt eller delvis orsakar lungcancer inkluderar: **ALK**, **ROS1**, **EGFR**, **BRAF**, och **NTRK**. Då alla dessa gener producerar receptorer som tillhör en klass av *tyrosinkinaser*, kallas deras respektive målstyrda terapier för *tyrosinkinashämmare* eller **TKI** (Tyrosine Kinase Inhibitor).

# Genmutationer

## **ALK (anaplastisk lymfomkinas):**

---

Är en gen som ger instruktioner om att tillverka ett protein som kallas ALK-receptortyrosinkinase. ALK-receptorn sitter normalt på cellytan och aktiveras genom att cellens omgivning skickar en signal som väcker ALK-receptorn. Den aktiverade ALK-receptorn skickar signalen vidare från cellytan ner till cellkärnan, vilket berättar för cellen att det är dags att växa och dela sig.

När ALK-genen blir muterad, ger den felaktiga instruktioner för att tillverka ALK-receptorn. Den avvikande formen av ALK-receptorn kan aktivera sig själv utan någon kontroll från cellens omgivning vilket kan orsaka en ohämmad tillväxt av cancerceller. En lungcancer driven av ALK kallas för **ALK-positiv lungcancer** eller **ALK+ NSCLC**. Målstyrda terapier för denna typ av lungcancer kallas **ALK TKIer**.

## **ROS1 (c-ros oncogene 1):**

---

Är en gen som ger instruktioner om att tillverka protein ROS1. Då ROS1 är evolutionärt nära släkting till ALK är mekanismen bakom tumörutvecklingen liknande: i lungcellerna blir genen för ROS1 skadad och leder till tillverkningen av en felformad ROS1-receptor. Den nya receptorn är inte längre kontrollerbar och skickar en konstant tillväxtsignal till cellerna vilket gör att en tumör bildas.

En lungcancer driven av ROS1 kallas för **ROS1-positiv lungcancer** eller **ROS1+ NSCLC**. Målstyrda terapier för denna typ av lungcancer kallas **ROS1 TKIer**.

## **EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor):**

---

EGF-Receptorn kan bli skadad och leda till olika sjukdomar inklusive lungcancer. I lungcellerna har en frisk EGFR rollen att skicka signaler från cellytan till cellens kärna, vilket resulterar i cellernas normala delning och överlevnad. Denna signal ska dock

skickas enbart när EGFR aktiveras av cellens omgivning. När genen för EGFR blir skadad skapas en ny version av EGF-receptorn. Denna muterade receptor är aktiv hela tiden och får en förmåga att jobba snabbare och oberoende utan något behov av aktivering från omgivningen. Liknande ALK- och ROS1-fallen, leder detta till en okontrollerbar celldelning och en cancertumör bildas.

En lungcancer driven av EGFR kallas för **EGFR-muterad lungcancer** eller **EGFRm NSCLC**. Målstyrda terapier för denna typ av lungcancer kallas **EGFR TKIer**.

### **BRAF (proto-oncogene B-Raf):**

---

Är en gen som ger instruktioner om att tillverka ett protein BRAF. BRAF har en viktig roll i att överföra kemiska signaler utanför cellens yta till cellens kärna för att reglera cellernas mognad, delning och tillväxt. När en BRAF-gen blir muterad kan den leda till många olika sjukdomar inklusive lungcancer. Mutationen i BRAF-genen leder till att dess produkt, BRAF-receptorn, blir överaktiv och driver tumörutveckling.

En lungcancer driven av BRAF kallas för **BRAF-muterad lungcancer** eller **BRAFm NSCLC**. Målstyrda terapier för denna typ av lungcancer kallas **BRAF TKIer**.

### **NTRK (Neurotrophic tyrosine receptor kinase):**

---

Inkluderar en grupp av gener som bildar proteiner kallade TRK. Liknande ALK och ROS1 kan en NTRK-gen brytas av och blandas med delar av en annan gen,. Denna förändring skapar en muterad NTRK-gen som i sin tur producerar ett felaktigt formad TRK protein. Då TRK proteiner bl.a. har viktig roll i reglering av cellernas delning kan dessa mutationer leda till en okontrollerad stimulering som leder till cancer. NTRK+ lungcancer är mycket ovanlig och kan behandlas med målstyrda läkemedel mot NTRK.



# Immunologiska biomarkörer

Vissa lungtumörer som många gånger saknar behandlingsbara genmutationer kan mycket effektivt undvika immunförsvaret. Att vara osynlig för kroppens immunförsvaret är väldigt viktigt för en tumörs överlevnad eftersom våra immunceller har förmågan att attackera och döda tumörceller ifall de lyckas känna igen dem som farliga. Tumörceller kan däremot producera stora mängder av proteiner (exempelvis PD-L1) som hämmar immunförsvaret och helt enkelt lurar immuncellerna att det inte finns något fel. Denna mekanism är grunden till moderna immunterapier – läkemedel som motverkar hämningen av immunförsvaret och därmed hjälper patientens egna immunceller att attackera cancersjukdomen.

## **PD-1/PD-L1 checkpoint:**

---

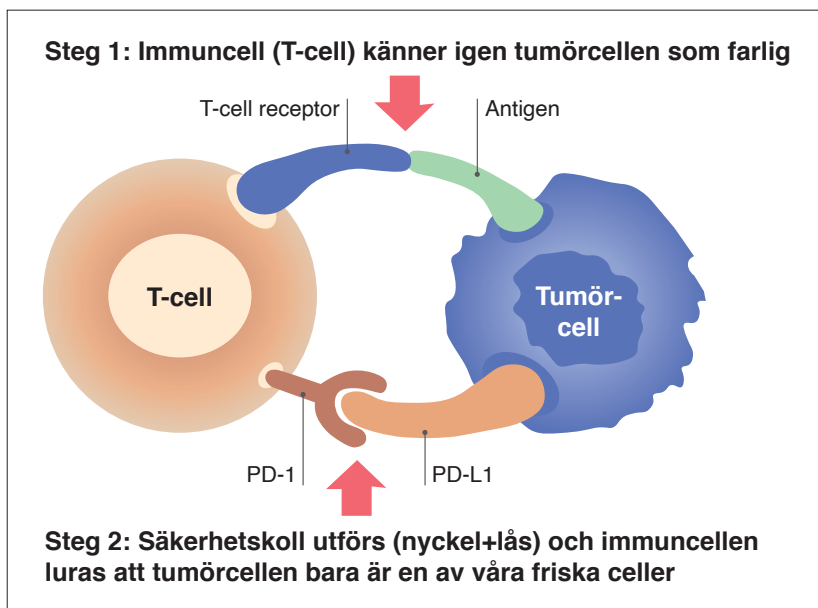
Är en essentiell mekanism i våra kroppar som involverar två komponenter:

- PD-1 (Programmed cell death – protein 1), samt
- PD-L1 (Programmed death – ligand 1)

Hit hör de så kallade ”checkpoint hämmarna” (knutpunktshämmarna). Inom lungcancer är det fram till idag, framförallt läkemedel som hämmar signalerna av ”checkpointen” PD-1/ PD-L1 som nått klinisk framgång. Dessa två molekyler fungerar normalt som lås och nyckel med syftet att säkerställa att vårt immunsystem inte angriper vår egen kropp av misstag. PD-1 (låset) sitter på ytan av våra immunceller medan PD-L1 (nyckeln) sitter bl.a. på ytan av friska celler.

Immuncellerna skannar av vår kropp för farliga inkräktare hela tiden och när de känner igen en farlig cell (exempelvis tumörceller, men även bakterier, virus eller även våra egna sjuka celler) attackerar immuncellerna och dödar dessa. Se den schematiska figuren på nästa sida.

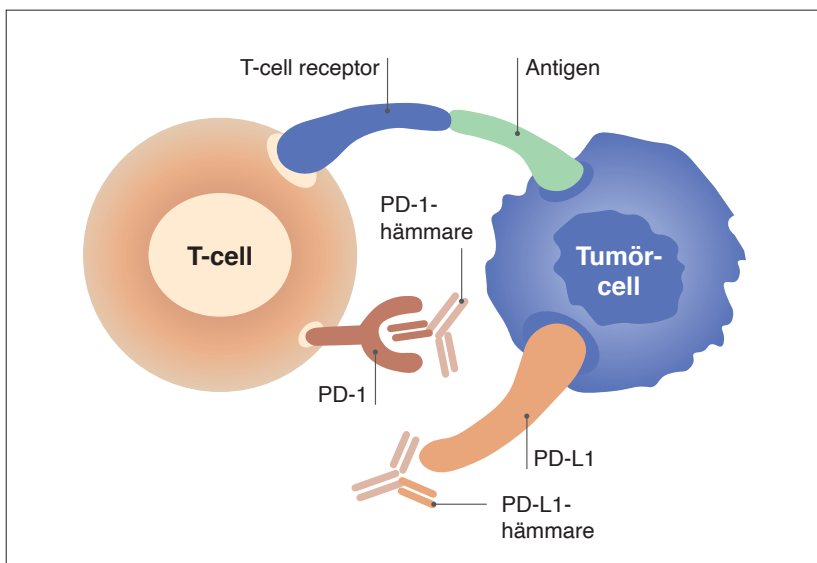
Cancerceller kan lära sig att producera stora mängder av PD-L1 och visar upp dem på sin yta. Därför kommer immuncellerna att tro att cancercellen inte är farlig och attacken stoppas. Genom att vifta av väldigt många med "jag är inte farlig"-PD-L1-flaggor lurar canceren vårt immunförsvar, gömmer sig och fortsätter växa i kroppen. Förutom PD-L1 säkerhetskollen finns även andra säkerhetspunkter t.ex. CTLA-4 som kan likt PD-L1 hjälpa canceren undvika kroppens egna immunförsvar.



Anpassat från: The new era of immune checkpoint inhibitors; Guha M, *The Pharmacology Journal*, 2014

Dagens **immunterapier** fungerar genom att stoppa interaktionen mellan tumörcellernas PD-L1 (nyckeln) och immuncellernas PD-1 (låset) så att tumören inte längre kan lura immunförsvaret. Eftersom dessa läkemedel tar bort säkerhetskollen kallas de **checkpoint hämmare** och fungerar genom att antingen:

- binda och blockera PD-L1 ("PD-L1-inhibitor" dvs. "PD-L1-hämmare") eller
- binda och blockera PD-1 ("PD-1-inhibitor" dvs. "PD-1-hämmare"):



Anpassat från: The new era of immune checkpoint inhibitors; Guha M, *The Pharmacology Journal*, 2014

Lungcancerpatienter som har tumörer med väldigt höga PD-L1 nivåer har större chans att svara på immunterapi. Därför så utförs PD-L1-test på lungcancerpatienter.

Liknande PD-(L)1 - hämmarna finns det idag immunterapi som kan hämma CTLA-4 och som kan ibland ges tillsammans med PD-1-hämmare till patienter med icke-småcellig lungcancer.

# Klinisk diagnostik

För att ta reda på om en lungcancer är driven av en genmutation eller om patientens immunförsvar har potential att bekämpa cancer, krävs det ett diagnostisk test som utförs på prover tagna på tumörceller (biopsi) eller ibland immunceller.

Här följer förklaring av några uttryck som är vanliga inom klinisk diagnostik.

## **Biopsi:**

---

Innebär när man tar ett vävnadsprov för att analysera om tumörceller finns i kroppen.

## **Bronkoskopi:**

---

Är en undersökning där läkaren för ner ett böjligt rör i luftrören för att kunna se hur de ser ut och för att kunna ta prover som man utför diagnostisk test på.

## **Diagnostiska test:**

---

Idag använder man olika vetenskapliga metoder för att t.ex. testa om patienten har en tumör som drivs av en genmutation eller visar tecken på hämrat immunförsvar. Testerna hjälper till att sätta rätt diagnos och välja den bästa behandlingen.

I lungcancerdiagnostiken använder man ofta följande typer av test:

- **Immunohistokemi (IHC)** – innebär att man använder specifika fluorescerande antikroppar för att hitta cancerdrivande receptorer (såsom EGFR, ALK, ROS1 osv.) i patienternas tumörprover. När antikroppen hittar och binder till receptorn skapas en mätbar ljussignal och testet anses vara positiv. Med denna undersökning kan man även förutse hur personen kommer att svara på vissa målstyrda läkemedel.

- **Fluorescent in situ hybridization (FISH)** – används för att se om patientens tumör innehåller genmutationer och drivs av dem. Den skadade genen hittas genom att olika lysande ”markörer” används för att identifiera var nästan genen är skadad och i hur många celler. FISH kan hitta komplexa skador i många gener som till exempel i ALK, ROS1 eller NTR.
- **Next-Generation Sequencing (NGS)** – läser igenom (sekvenserar) våra gener och kan analysera stora delar av genetiskt material i samma analys. NGS kan användas för att analysera förekomst av ett antal på förhand bestämda cancerbiomarkörer och kan bidra till att välja det bästa behandlingsalternativet.

### **Patolog:**

---

Är en läkare som är specifikt utbildad att utföra diagnostiska tester på patienternas prover. En patolog bedömer om en förändring är godartad eller elakartad, samt vilken cancertyp och om tumören uttrycker olika molekyllära förändringar som beskrivs ovan.

### **Grad:**

---

Vilken grad tumören har beror på hur tumörcellerna ser ut under mikroskop. En lägre grad betyder generellt en mer långsam växande tumör medan en högre grad innebär en mer aggressivt- (snabbt-) växande tumör. En tumör kan ha grad 1–grad 3.

### **Stadium:**

---

Berättar om hur mycket en tumör har spridit sig i kroppen:

*Stadium 1:* tumören sitter i lungan där den började

*Stadium 2:* tumörceller finns i lungan samt i närliggande lymfkörtlar

*Stadium 3:* tumörceller finns i lungan samt i lymfkörtlar i mitten av bröstkorgen

*Stadium 3A:* om de berörda lymfkörtlarna är på samma sida bröstkorgen som den ursprungliga tumören

*Stadium 3B:* om tumörcellerna finns även i lymfkörtlarna på andra sidan av bröstkorgen eller i lymfkörtlarna ovan nyckelbenet

*Stadium 4:* cancer har spridit sig i både lungorna, till lungsäcken eller andra organ

### **Tumör:**

---

Är en knöl som kan vara godartad (benign) eller elakartad (malign). Godartade tumörer kan bli stora men de sprider sig inte i kroppen (metastaserar inte). En elakartad tumör kallas cancer och har förmågan att växa snabbt och sprida sig (metastasera) till andra organ.

### **Lungröntgen eller datortomografi (CT, PET-CT), ultraljudsundersökning, skelettscintigrafi:**

---

Ger bilder av tumören och är undersökningsmetoder som kan visa om cancer finns och om den har spridit sig.

# Termer som förekommer i kliniska studier

En **klinisk prövning** eller en **klinisk studie** är en undersökning av t.ex. en ny behandling eller ett nytt läkemedel för människor. Inom *onkologin* (läran om tumörsjukdomar) utförs kliniska studier alltid på cancerpatienter (och inte på friska individer) med syftet att t.ex. ta reda på eller bekräfta hur säker eller effektiv en behandling är.

Alla kliniska prövningar har **inklusionskriterier** och **exklusionskriterier**, det vill säga, regler om vilka patienter som passar in eller inte passar in i en studie.

## Avancerad:

---

Avancerad cancer kan vara lokalt avancerad eller metastatisk.

- Lokalt avancerad betyder att canceren har utvecklats till en cancer som spridit sig utanför lungan till närliggande områden.
- När canceren har nått andra organ – gett upphov till metastaser (dottersvulster/sekundär cancer) är den svårare att behandla.
- Ibland kan antalet metastaser vid upptäckt av canceren vara låg, vilket kallas för oligometastatisk sjukdom.

## WHO och ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score/Performance Status (PS):

---

Är en mätning som beskriver patientens välmående och funktionsnivå. ECOG -skala går från 0 (helt funktionell) till 5 (död) och bedöms av läkare för att kunna följa sjukdomsutveckling samt dess påverkan på patientens liv. Det hjälper även till att välja optimal behandling.

### **Objective Response Rate (ORR) eller tumörrespons:**

---

Andelen av patienter i % i studien som anses har svarat på den undersökta behandlingen. Oftast bedöms en patient som ”responder” om hans/hennes tumör har antingen:

- krympt (nått partiell respons-PR),
- försvunnit helt (nått komplett respons-CR).

### **Stabil sjukdom:**

---

När tumören som behandlas inom en klinisk prövning, slutar växa men inte minskar i volym kallas det stabil sjukdom (Stable Disease, SD).

### **Progressiv sjukdom:**

---

Om tumören fortsätter växa trots studiebehandlingen kallas det progressiv sjukdom (Progressive Disease, PD).

Stabil sjukdom och progressiv sjukdom räknas inte som en respons (dvs. dessa tumörer anses inte svara på behandlingen).

### **Progressionsfri överlevnad (Progression-Free Survival, PFS):**

---

Tid från första dos av läkemedlet i studien (eller tid från randomiseringen) fram till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak.



### **Responsens varaktighet (Duration Of Response, DOR):**

---

Tid från första dokumenterade tumörrespons fram till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak.

### **Randomisering:**

---

Processen där patienterna grupperas slumpmässigt i olika behandlingsgrupper (via datorprogram), t.ex. i en grupp som behandlas med ett nytt läkemedel eller med en grupp som behandlas med standardläkemedel. Randomiseringen säkerställer opartisk fördelning av patienter i studiegrupper och minskar bias.

### **Tid till tumörrespons (Time To Tumor Response, TTR):**

---

Tid från första dos (eller tid från randomiseringen) till första dokumenterade tumörrespons.

### **Total överlevnad (Overall Survival, OS):**

---

Tid från första dos (eller tid från randomiseringen) fram till död oavsett orsak.

# Termer som förekommer inom behandling

## **Neoadjuvant behandling:**

---

En behandling som ges innan en operation som syftar framförallt till att krympa tumören så att det blir lättare att operera eller stråla bort den.

## **Adjuvant behandling:**

---

En behandling som ges efter en operation för att reducera risken för återfall.

## **Cytostatika/Cellgift/Kemoterapi:**

---

Är en behandlingsform som slår mot de celler i kroppen som delar sig. Då cancerceller växer betydligt snabbare än våra friska celler slår kemoterapi hårdast mot dem. De friska cellerna blir ändå påverkade vilket är anledningen till att patienten får olika biverkningar som t.ex. tappa håret. Kemoterapi kan ges i tablettform eller intravenöst i blodet.

## **Kurativ behandling:**

---

Kurativ behandling innebär en behandling som har till syfte att bota.

## **Multidisciplinära team:**

---

Ett multidisciplinärt team som består av t.ex. onkologer, lungläkare, kirurger, radiologer, patologer samt sjuksköterskor. De sitter på olika specialistkunskaper och tillsammans går de igenom varje patientfall för att diskutera om vad nästa steg blir för den specifika patienten.

### **Strålbehandling/radioterapi:**

---

En behandlingsform som använder kraftig strålningsenergi för att skada tumörceller med syftet att ta bort en tumör, bromsa sjukdomen eller lindra symtom. Strålbehandling kan ibland ersätta kirurgi och på ett bättre sätt bevara organets funktion.

### **Second opinion:**

---

Inkluderas inom Patientlagen (2014:821). Vid livshotande eller allvarlig sjukdom har man rätt till en förnyad medicinsk bedömning, en så kallad second opinion. I första hand vänder man sig till sin ansvarige läkare som skriver remiss för den förnyade medicinska bedömningen. Man kan själv välja till vilken klinik eller specialist man vill att remissen ska ställas. *Källa Cancerfonden.*

### **Specialistsjuksköterska:**

---

Är en sjuksköterska med en fördjupad kunskap inom ett visst område.

### **Symptom:**

---

Tecken på sjukdom.

### **Tumörbörda:**

---

Antalet cancerceller, storleken på en tumör eller den mängd cancer som finns i kroppen.

Lungcancerföreningen drivs genom ideellt arbete av en grupp patienter, närstående samt engagerad sjukvårdspersonal. Under det gemensamma namnet anordnar vi exempelvis den årliga Lungcancerdagen, vi arrangerar lokala föreläsningar, patientträffar, håller i stödtelefon, deltar i olika möten för påverkan, skriver debattartiklar, och tar plats, så att vår grupp inte hamnar bak i dagordningen eller blir mer stigmatiserad. Genom att bli medlem ger man föreningen medel och mandat att föra talan och hålla verksamheten levande.

