

En ny studie visar att vanliga rutinblodprover som Hb, LPK och TPK kan ge prognostisk vägledning vid behandling av icke-småcellig lungcancer, NSCLC. Mot bakgrund av att behandling av avancerad NSCLC är associerat med många biverkningar är prognostiska faktorer i denna situation viktiga när beslut om behandlingsstrategin ska fattas. Att använda vanliga rutinblodprover som prognostiska faktorer har också den fördelen att de är lättillgängliga och inte kräver dyra eller tidskrävande analyser. Det skriver **Georg Holgersson** vid Uppsala universitet och Gävle sjukhus i en sammanfattning av de studieresultat som han nyligen disputerat på.

Vanliga rutinblodprover kan ge prognostisk information vid **icke-småcellig lungcancer**

Lungcancer är den cancersjukdom med högst mortalitet i såväl Sverige som resten av världen. I Sverige dör närmare 4 000 människor varje år av lungcancer¹. Lungcancer delas utifrån histologi in i två huvudtyper, småcellig lungcancer (SCLC) och icke-



småcellig lungcancer (NSCLC) där NSCLC är vanligast och står för ca 80 procent av alla lungcancerfall. Prognosen vid NSCLC är dålig med en femårsöverlevnad på ca 15–20 procent för alla sjukdomsstadier tillsammans². Detta beror till stor del på att över 75 procent av patienterna diagnostiseras i ett sent sjukdomsstadium där cancer inte är tillgänglig för kirurgi. Om sjukdomen är inoperabel men inte fjärrmetastaserad är strålbehandling, med eller utan tillägg av cytotatika, den enda möjligheten till kurativt syftande behandling. Dock är prognosen med denna behandling ändå relativt dålig med en femårsöverlevnad på ca 15 procent². Dessutom är behandlingen förenad med en risk för allvarliga biverkningar i form av strålningorsakad pneumonit och esofagit, som i vissa fall kan vara livshotande. Hos patienter som får återfall i NSCLC efter tidigare behandling är prognosen mycket dålig, även om det på senare år tillkommit många lovande nya preparat som kan användas i en recidivsituation. För att kunna anpassa behandlingsstrategin vid NSCLC finns ett behov av att hitta prognostiska faktorer som ger information angående patientens förväntade överlevnad. Förutom TNM-stadium, är patientens performance status den mest etablerade prognostiska faktorn vid NSCLC³. Dock finns det betydliga variationer i prognos även hos patienter inom samma stadium och performance status varför behovet av ytterligare prognostiska faktorer är stort. Studier av kliniska prognostiska faktorer vid NSCLC som ålder, kön, histologi, m.m. har påvisat vissa samband med överlevnad, men resultaten har inte varit helt

samstämmiga. På senare år har intresset för den prognostiska betydelsen hos vanliga rutinblodprover vid NSCLC ökat. Få studier har gjorts specifikt på prognostiska faktorer hos patienter som strålbehandlats för NSCLC eller hos patienter som fått återfall i sjukdomen.

TPK före behandling, erhållen behandling utöver strålbehandling samt tidpunkter för recidiv och dödsfall. Sammanlagt inhämtades data från 1 146 patienter. Eventuella samband mellan tumörhistologi samt blodprovsvärden för hemoglobin, leukocyter och trombocyter vid behandlingsstart och patienter-

”För att kunna anpassa behandlingsstrategin vid NSCLC finns ett behov av att hitta prognostiska faktorer som ger information angående patientens förväntade överlevnad.”

DOKTORSAVHANDLING OM PROGNOSTISKA FAKTORER

Avhandlingen ”Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)” försvarades vid en offentlig disputation den 27 oktober 2017 vid Medicinska fakulteten, Uppsala universitet. Syftet med avhandlingen var att undersöka den prognostiska betydelsen av tumörhistologi samt blodprovsvärden för hemoglobin (Hb), leukocyter (LPK) och trombocyter (TPK) vid NSCLC. Detta gjordes genom en manuell insamling av data från patientjournaler hos de patienter som genomgick kurativt syftande strålbehandling (definierat som minst 50 Gy) mot NSCLC under åren 1990–2000 i Sverige. Dessa journaldata innehöll bland annat information om patienternas kön och ålder, tumörhistologi, TNM-stadium, blodprovsvärden för Hb, LPK och

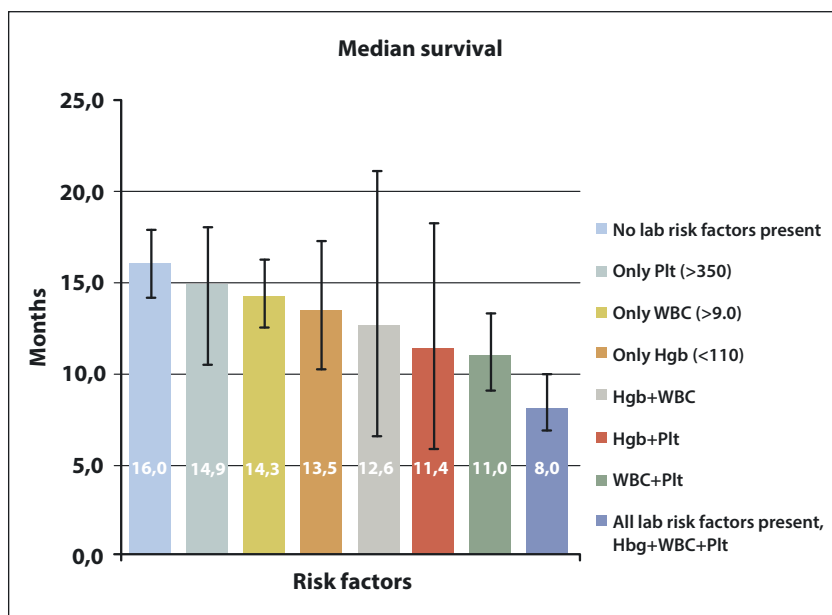
nas överlevnad undersökts med hjälp av univariata och multivariata statistiska analyser. Dessa resultat har sedan testats retrospektivt på ett patientmaterial (n=222) som genomgått kombinerad strål- och cytotatikabehandling mot NSCLC i botande syfte inom ramen för två fas 2-studier (RAKET och Satellite) som genomfördes i Sverige under åren 2002–2007^{4, 5}. Resultaten testades även retrospektivt på ett patientmaterial (n=99) som har genomgått palliativ behandling med docetaxel eller IGF 1R-moduleraren AXL1717 mot återfall av NSCLC inom ramen för en multicentrisk fas 2-studie (AXL003) som genomfördes i Östeuropa under åren 2011–2013⁶.

SÅ SER RESULTATEN UT

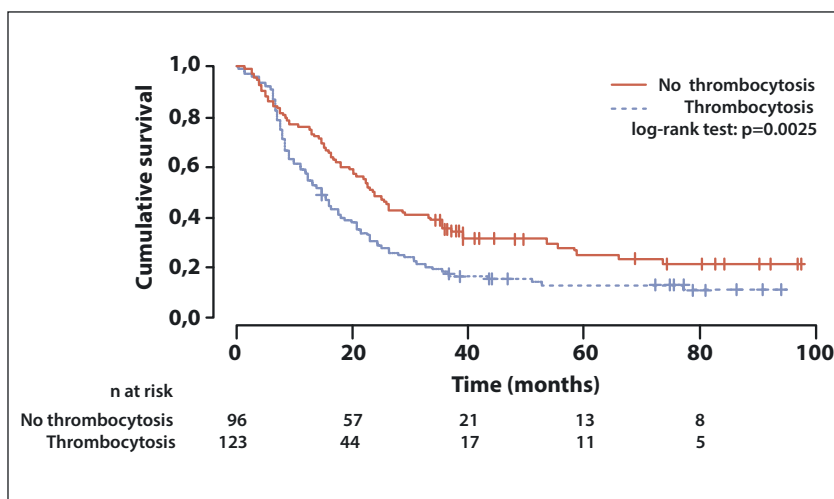
Resultaten som presenterades i avhandlingen visade att hos patienterna som

| Blodprovsvärde | Medianöverlevnad i månader (95% kofdensintervall) | p-värde |
|--------------------------------|---|------------|
| Hb < 110 g/l | 11.2 (9.6–13.1) | |
| Hb ≥ 110 g/l | 14.5 (13.4–15.4) | 0.0032 |
| LPK > 9.0 x 10 ⁹ /l | 11.6 (10.8–13.6) | |
| LPK ≤ 9.0 x 10 ⁹ /l | 15.4 (14.0–17.0) | p < 0.0001 |
| TPK > 350 x 10 ⁹ /l | 11.2 (10.0–12.7) | |
| TPK ≤ 350 x 10 ⁹ /l | 14.9 (13.9–16.4) | p < 0.0001 |

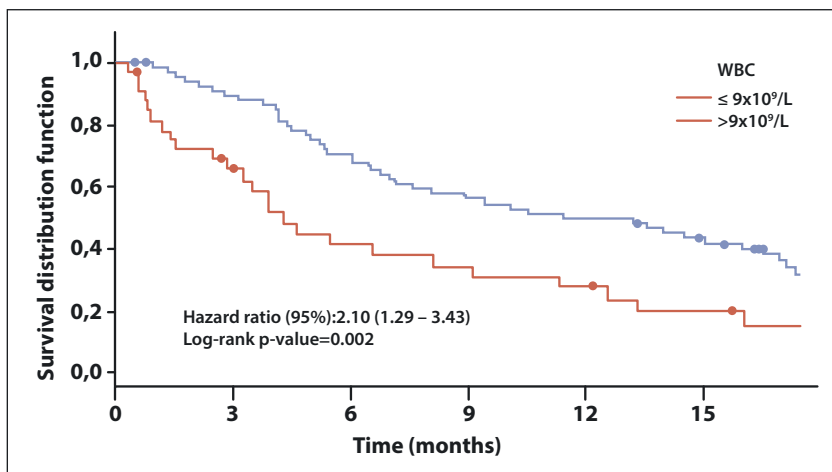
Tabell 1. Medianöverlevnad vid olika värden på Hb, LPK och TPK hos patienter som behandlats med kurativt syftande strålbehandling mellan 1990–2000



Figur 1. Medianöverlevnad i månader vid normala och olika kombinationer av avvikande blodprovsvärden hos patienter som behandlats med kurativt syftande strålbehandling mellan 1990–2000.



Figur 2. Överlevnad med och utan trombocytos hos patienter som behandlades med kurativt syftande radiokemoterapi inom ramen för RAKET/Satellite.



Figur 3. Överlevnad med och utan leukocytos hos patienter som behandlades med kurativt syftande radiokemoterapi inom ramen för AXL003.

strålbehandlades mot NSCLC i kurativt syfte under åren 1990–2000 var anemi (definierat som Hb < 110 g/l), leukocytos (LPK >9.0 x10⁹/L) och trombocytos (TPK >350 x10⁹/L) associerat med signifikant kortare överlevnad (Tabell 1). Detta gällde både i univariat analys och i multivariat analys där faktorer som ålder, kön, stadium och övrig behandling i tillägg till strålbehandling togs med i beräkningarna. Patienter med normala värden på Hb, LPK och TPK hade en medianöverlevnad på 16,0 månader medan patienter med ett eller flera avvikande blodprovsvärden hade kortare överlevnad. Kortast överlevnad, 8,0 månader, hade patienter med samtidig anemi, leukocytos och trombocytos (Figur 1).

Vid analys av RAKET/Satellite-materialet visade det sig att trombocytos hade störst betydelse för prognosen hos dessa patienter (Figur 2). Trombocytos var den enda undersökta prognostiska faktorn utöver performance status som hade betydelse för överlevnaden i både univariat och multivariat analys. Vid analys av AXL003-materialet visade det sig att leukocytos hade störst betydelse för prognosen hos dessa patienter (Figur 3). Leukocytos var den enda undersökta prognostiska faktorn som hade betydelse för överlevnaden i både univariat och multivariat analys, där bland annat performance status ingick.

TOLKNING AV RESULTATEN

Anemi har tidigare associerats med dålig prognos vid strålbehandling av ett flertal tumörarter, bland annat NSCLC⁷. Detta har tolkats som sekundärt till hypoxi som leder till minskat antal fria syreradikaler i tumören som behövs för att uppnå fullgod effekt av såväl cytostatika som strålbehandling. Leukocytos hos cancerpatienter orsakas vanligen av infektion, kortisonbehandling eller metastasering i benmärgen. Det kan dock även föreligga utan tydlig bakomliggande orsak som ett så kallat paraneoplastiskt fenomen som orsakas av cytokinproduktion hos tumören. Denna cytokinproduktion har associerats med en högre aggressivitet hos tumören och därmed sämre prognos⁸. I denna avhandling blev den prognostiska betydelsen av leukocytos tydligast för

”Att använda vanliga rutinblodprover som prognostiska faktorer har också den fördelen att de är lättillgängliga och inte kräver dyra eller tidskrävande analyser.”

patienterna med återfall av NSCLC, det vill säga de med mest avancerad sjukdom, vilket kan tyda på att betydelsen av leukocytos för prognosen ökar med ökad tumörbörda. Även trombocytos kan orsakas av cytokinproduktion i tumören vilket kan vara ett tecken på en mer aggressiv sjukdom. Tidigare studier har även visat att trombocytos kan påverka blodkärlsendotelet på ett sådant sätt att det kan leda till ökad hematogen spridning av cancer-celler⁹. Att den försämrade prognosen hos patienter med trombocytos sågs tydligast hos patienter med lokalt avancerad sjukdom skulle därmed kunna bero på att det då förelåg metastasering som inte syntes radiologiskt.

Sammanfattningsvis visar resultaten från avhandlingen att vanliga rutinblodprover (Hb, LPK och TPK) kan ge prognostisk vägledning vid behandling av NSCLC. Med tanke på att behandling av avancerad NSCLC är associerat med många biverkningar är prognostiska faktorer i denna situation viktiga när beslut om behandlingsstrategin ska fattas. Att använda vanliga rutinblodprover som prognostiska faktorer har också den fördelen att de är lättillgängliga och inte kräver dyra eller tidskrävande analyser. Genom att utnyttja avvikande blodprovsvärden i kombination med etablerade prognostiska faktorer, som TNM-stadium och performance status kan välvägdade beslut fattas avseende om behandlingsstrategin ska vara aggressiv med sjukdomsbot som målsättning alternativt mer palliativt inriktad. Tidigare studier har visat en förbättrad överlevnad hos patienter med metastaserad NSCLC där tidig anslutning till palliativt vårdteam har kombinerats

med onkologisk behandling¹⁰. Genom att ha tillgång till en större arsenal av prognostiska faktorer kan det bli lättare för den behandlande läkaren att ta beslut om när patienten bör erbjudas denna typ av palliativa insatser.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer.,
2. Regionala cancercentrum i samverkan. Årsrapport från Nationella lungcancerregistret (NLCR) 2015.,
3. Cuyun Carter G, Barrett AM, Kaye JA, Liepa AM, Winfree KB, John WJ: A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer management and research* 6, 437-449 (2014).
4. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A et al.: How to improve loco-regional control in stages IIIa-b NSCLC? Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 65(1), 62-67 (2009).
5. Hallqvist A, Wagenius G, Rylander H et al.: Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite--a phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 71(2), 166-172 (2011).
6. Bergqvist M, Holgersson G, Bondarenko I et al.: Phase II randomized study of the IGF-1R pathway modulator AXL1717 compared to docetaxel in patients with previously treated, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*, 1-7 (2016).

7. Wilhelm R, Kovacs G, Heinrichsohn D, Galalae R, Kimmig B: [Survival of exclusively irradiated patients with NSCLC. Significance of pretherapeutic hemoglobin level]. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 174(3), 128-132 (1998).

8. Maione P, Rossi A, Di Maio M, Gridelli C: Tumor-related leucocytosis and chemotherapy-induced neutropenia: linked or independent prognostic factors for advanced non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 66(1), 8-14 (2009).

9. Mehta P: Potential role of platelets in the pathogenesis of tumor metastasis. *Blood* 63(1), 55-63 (1984).

10. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al.: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 363(8), 733-742 (2010).



GEORG HOLGERSSON, PHD, ST-LÄKARE VID SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE Sjukhus och forskare vid Institutionen för Immunologi, Genetik och Patologi, Uppsala Universitet
 GEORG.HOLGERSSON@REGIONGAVLEBORG.SE

