

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, NTNU

Stud. med. Johannes G. Bruteig og Andreas Ullern

Evaluering av PET-CT ved lungekreftutredning

Sammenligning før og etter innføring av PET-CT ved St. Olavs Hospital

Hovedveileder: Sveinung Sørhaug ^{1,2}

Biveileder: Kristin Nesgård ^{2,3}

Biveileder: Tore Amundsen ^{1,2}

Biveileder: Håkon Olav Leira ^{1,2}

1. Lungemedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital HF

2. Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Det medisinske fakultet, NTNU

3. Klinikk for bildediagnostikk, St. Olavs Hospital HF

Trondheim, høsten 2015



Forord

Hovedoppgaven er skrevet i femte studieår ved Det medisinske fakultet, NTNU. Den er en kvalitetsevaluering av lungekreftdiagnostikken etter innføring av PET-CT ved St. Olavs Hospital i september 2013.

Arbeidet med oppgaven begynte allerede høsten 2014, og underveis i prosessen har vi lært mye om utredning og behandling av lungekreft. Vi har særlig lært mye om rollen PET-CT har ved denne problemstillingen. I tillegg har vi tilegnet oss kunnskap om statistikk og bruk av SPSS. Vi har lært å lese og tolke medisinsk litteratur, og fått et innblikk i hvordan man skal skrive forskningsartikler. Dette er egenskaper vi vil få god bruk for senere i vår karriere som leger.

En stor takk til vår hovedveileder Sveinung Sørhaug for det gode arbeidet han har gjort både i planlegging og utførelse av prosjektet, samt tolkning av resultatene. Takk til Tore Amundsen, Kristin Nesgård og Håkon Olav Leira for konstruktive innspill og kritiske gjennomlesninger. Vi vil også rette en takk til alle andre som har lest gjennom oppgaven og kommet med gode tilbakemeldinger.

Trondheim, 11. desember

Johannes G. Bruteig

Andreas Ullern

Sammendrag

Bakgrunn

PET-CT er et viktig verktøy i stadieinndelingen av lungekreft. Inntil høsten 2013 ble alle pasienter fra Midt-Norge sendt til Bergen (Haukeland sykehus) eller Oslo (OUS eller Aleris) for denne undersøkelsen. Etter åpningen av PET-senteret i september 2013 har pasientene fra St. Olavs Hospital blitt utredet lokalt i Trondheim. Studiens hensikt er å sammenligne utredningen og behandlingen av lungekreft før og etter innføringen av PET-CT ved St. Olavs Hospital.

Materiale og metode

Studien er en retrospektiv registreringsundersøkelse med innhenting av journaldata fra 150 pasienter som er utredet med PET-CT bestilt av Lungemedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital. 75 av pasientene ble henvist til andre institusjoner for utredning med PET-CT. De resterende 75 fikk utført PET-CT lokalt ved St. Olavs Hospital. Vi registrerte en rekke forhold ved pasientene, som endelig diagnose, antall undersøkelser, komorbiditet, klinisk stadium, behandlingsvalg, funn på PET-CT og viktige datoer i pasientforløpet.

Resultater

Pasientene som er undersøkt i Trondheim hadde mer avansert kreftsykdom, både før og etter PET-CT. Denne forskjellen ble gjenspeilet i valg av behandling. Pasientgruppen i Trondheim hadde flere funn på PET-CT sammenlignet med pasientgruppen som ble sendt til andre institusjoner. Dette førte til mer diagnostikk.

Median tid fra første legetime til utført PET-CT gikk ned med 5 dager når undersøkelsen ble gjort i Trondheim. Ventetiden fra bestilt til utført PET-CT gikk ned med 6 dager. Tid fra første legetime til oppstart behandling gikk ned med 3,5 dager.

Fortolkning

Det virker som om kurativ intensjon nå er utvidet til å gjelde mer avanserte cancere enn før. Den utvidete kapasiteten etter man fikk PET-CT i Trondheim kan ha bidratt til denne utviklingen.

Ventetiden på PET-CT har blitt redusert. Dette kan ha ført til at utredningstiden har gått ned.

Innholdsfortegnelse

1. Innledning.....	9
1.1 Generelt om lungekreft.....	9
1.2 Forekomst og prognose ved lungekreft	9
1.3 Symptomer ved lungekreft.....	11
1.4 Risikofaktorer for utvikling av lungekreft.....	11
1.5 Utredning og behandling av lungekreft	11
1.6 Generelt om PET-CT	12
1.7 PET-CT ved lungekreft	14
1.8 Hensikt ved studien.....	15
2. Metode.....	17
2.1 Studiedesign	17
2.2 Pasientdata.....	17
2.3 Pasientene	17
2.4 Godkjenninger	18
2.5 Variabler i SPSS.....	19
2.6 Videre analyser i SPSS	19
2.7 Annet	20
3. Resultater	21
3.1 Generelle forhold ved pasientgruppene	21
3.2 Utredning.....	23
3.3 Tidsforløp.....	30
4. Diskusjon	33
4.1 Ulikheter mellom pasientene i de to gruppene	33
4.1.1 Endelig diagnose.....	33
4.1.2 Klinisk gruppe før PET-CT	33
4.1.3 Nye funn, karakterisering av nye funn	34
4.1.4 Endring av stadium	35
4.1.5 Klinisk gruppe etter PET-CT	35
4.1.6 Undersøkelser	36
4.1.7 Behandling.....	36
4.1.8 Oppsummering om ulikheter mellom pasientene	37
4.2 Tidsforløp.....	37

4.2.1 Tid fra første legetime til utført PET-CT	37
4.2.2 Ventetid på PET-CT	38
4.2.3 Tid til signert PET-svar	38
4.2.4 Tid til behandling	38
4.2.5 PET-CT og MDT-møter	39
4.3 Svakheter ved studien	39
4.4 Styrker ved studien.....	40
5. Konklusjon	43
6. Referanser	45
7. Vedlegg.....	47

1. Innledning

1.1 Generelt om lungekreft

Lungekreft omfatter all kreft i lungevevet og bronkiene.

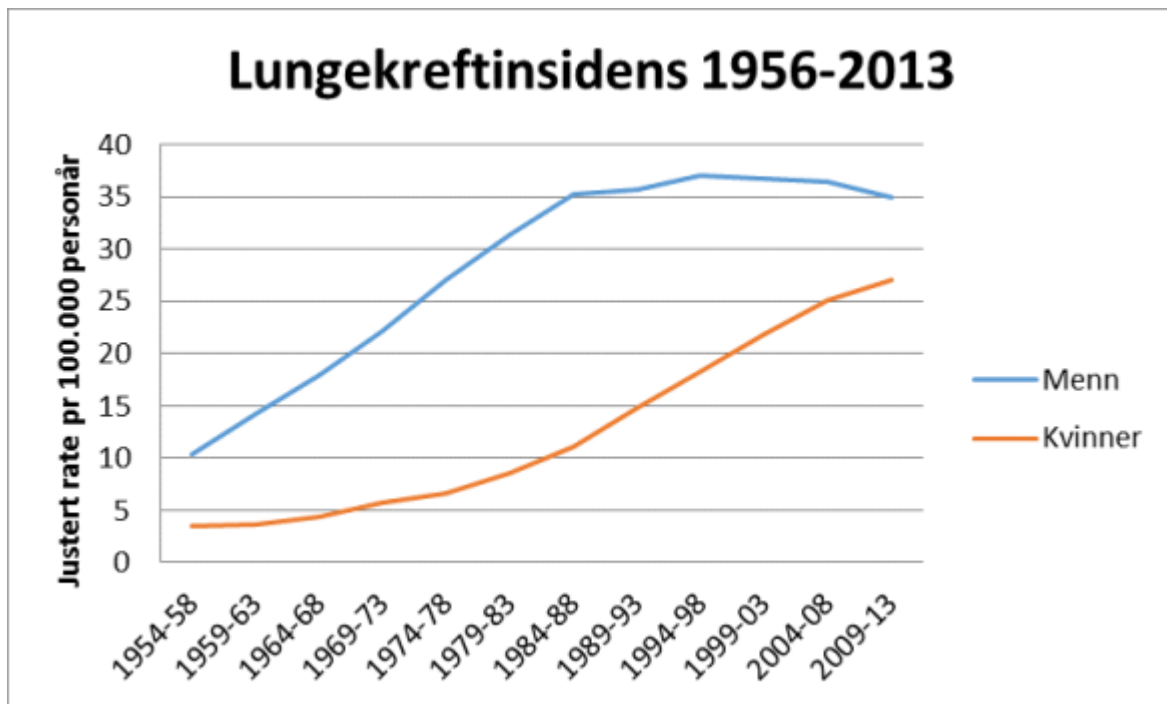
Det finnes forskjellige histologiske former for lungekreft. De to hovedgruppene er ikke-småcellet (NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer) og småcellet lungekreft (SCLC = Small Cell Lung Cancer) (1). Ca. 85 % av alle lungekrefttilfeller er ikke-småcellet, og ca. 15 % er småcellet. Ikke-småcellet lungekreft kan igjen deles inn i flere undergrupper, deriblant plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Andre sjeldne tilfeller som ikke inngår i den ovennevnte inndelingen er karsinoid tumor, sarkomer og karsinomer av spyttkjerteltype. Mesoteliomer er kreft oppstått i pleura (lungehinnen) eller peritoneum (bukhinnen), og regnes ikke som lungekreft.

Lungekreft kan spre seg gjennom både blod- og lymfekar. Den tidligste spredningsveien er oftest gjennom lymfekar, såkalt lymfogen spredning. Mesteparten av lymfedrenasjen går inn til mediastinum, også kalt antegrad drenasje. Retrograd drenasje til pleura forekommer også. De vanligste lokalisasjonene for fjernspredning er til annen lungelapp, skjelett, lever, binyrer og hjerne.

1.2 Forekomst og prognose ved lungekreft

Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge per år. I 2014 døde 2158 personer av lungekreft. Til sammenligning døde det i samme tidsperiode 1138 av kreft i tykktarmen, som er den kreftformen som tok nest flest liv (2).

For menn er lungekreft den nest hyppigste kreftformen, mens den for kvinner er den tredje vanligste kreftformen. I 2014 var antallet nye tilfeller 1596 og 1423 for henholdsvis menn og kvinner (2).



Figur.1.2.1: Insidensrate av lungekreft for kvinner (rød) og menn (blå) i Norge.

Insidensen av lungekreft har økt kraftig siden midten av 1900-tallet (figur 1.2.1). For menn stoppet økningen på 1990-tallet. For kvinner begynte økningen i insidens først på 1970-tallet, og den øker fortsatt. Sammenligner man tidsperiodene 1954-1958 og 2009-2013 har insidensen for menn økt fra 220 til 1578 nye tilfeller per år. For kvinner har insidensen økt fra 65 til 1253 tilfeller per år i de samme tidsperiodene (3).

Ved utgangen av 2014 var prevalensen av lungekreft 6619. Denne gruppen har økt fra 3889 personer ved utgangen av 2004 (2).

Prognosen for lungekreft varierer avhengig av sykdommens utbredelse og histologiske klassifikasjon. Fem års overlevelse for lungekreft i alle stadier i perioden 2010-2014 var 13,2 % for menn og 19,2 % for kvinner (2). Overlevelsen bedrer seg dersom man ser på gruppen med lokalisert sykdom – den var da på 38,3 % for menn og 51,7 % for kvinner i samme tidsperiode.

1.3 Symptomer ved lungekreft

Lungekreft gir ofte opphav til uspesifikke symptomer som f.eks. hoste og dyspné. Dersom tumor obstruerer bronkiene kan dette resultere i luftveisinfeksjoner. Det diffuse sykdomsbildet gjør at diagnosen ofte stilles sent i forløpet. I tidlige faser av sykdommen er det sparsomt med symptomer, og slike tilfeller diagnostiseres ofte tilfeldig på bildediagnostikk tatt med annen indikasjon (1). Andre symptomer inkluderer hemoptyse, smerter og generelle kreftsymptomer som nedsatt matlyst, vekttap og fatigue.

1.4 Risikofaktorer for utvikling av lungekreft

Den viktigste risikofaktoren for utviklingen av lungekreft er røyking. Én metaanalyse rapporterte at røykere har 8,96 ganger høyere risiko for å utvikle lungekreft enn ikke-røykere (4). Lungekreft antas å skyldes røyk i 80-90 % av tilfellene (5).

Én studie estimerer at 15-20 % av lungekreft på verdensbasis ikke skyldes røyk (6). Disse kreftformene har andre molekylærbiologiske og kliniske presentasjoner enn lungekrefttilfellene som er assosiert med røyking. Andre risikofaktorer inkluderer luftforurensing, radongass og annen yrkeseksponering (5).

1.5 Utredning og behandling av lungekreft

Utredningen av lungekreft har som mål å stille histologisk diagnose, samt bestemme utbredelse av sykdommen og om pasienten er egnet for behandling. Pasienter som er aktuelle for kurativ behandling bør vurderes av et multidisiplinært team bestående av spesialist i lungemedisin, onkolog, radiolog, nukleærmedisiner, patolog og thoraxkirurg (5).

Som andre kreftformer, deles lungekreft inn i stadier etter TNM-klassifikasjonen (7). T-stadium forteller om utbredelsen til primærtumor, N-stadium betegner lymfeknutemetastaser, mens M-stadium bestemmes på bakgrunn av fjernmetastaser.

Allmenntilstanden vurderes utfra WHO performance status, som i seg selv er en viktig prognostisk faktor (1). Denne er en skala fra 0 til 5 som angir forskjellige grader av funksjonsbegrensninger.

Ved NSCLC er kirurgi den mest effektive behandlingsformen når målet er kurasjon, men noen inoperable pasienter tilbys stråleterapi med kurativ intensjon (5). Kurativ behandling forbeholdes pasienter med stadium I- og II-sykdom, samt stadium III-sykdom dersom pasienten har gunstige prognostiske faktorer (5). Ved stadium IV-sykdom tilbys pasienten i utgangspunktet palliativ behandling. Andre behandlingsmodaliteter inkluderer stråleterapi, kjemoterapi og nyere medikamenter, enten i kombinasjon eller alene.

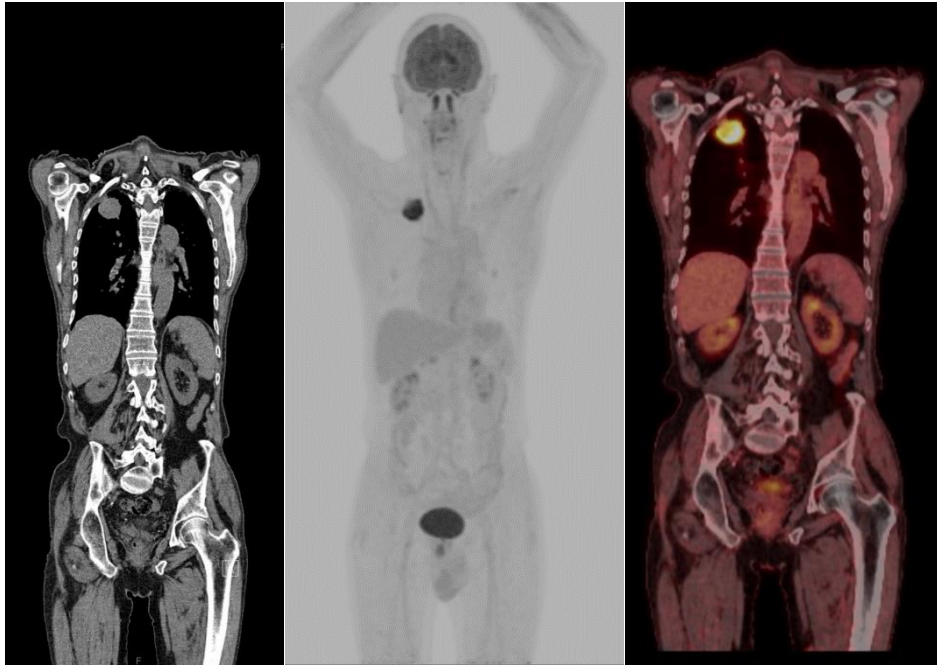
Ved lokalisert SCLC (begrenset sykdom) skal pasienter i stadium I vurderes for kirurgi. For mer avanserte svulster er kurativ behandling multimodal, med platinumbasert kjemoterapi og radioterapi. Ved metastatisk SCLC (utbredt sykdom) er behandlingsmålet palliativt (5).

1.6 Generelt om PET-CT

PET står for positronemisjontomografi og er en bildemodalitet som baserer seg på at man injiserer en positronemitter, for så å registrere hvordan denne fordeler seg i pasienten (8). Positronemitteren avgir positroner, som i sin tur kolliderer med elektroner i vevet, og sender ut stråling som registreres av PET-maskinen. Positronemitteren som oftest benyttes er fluor. Denne bindes til naturlige biologiske stoffer, og det vanligste brukte stoffet er glukose. Da får man [18F]-fluoro-2-deoxyglukose (FDG). FDG transporteres over cellemembranen ved samme mekanisme som glukose. Graden av opptak i vev måles i det som kalles SUV («standardized uptake value»).

Kreftceller benytter seg i større grad av aerob glykolyse sammenlignet med normale celler, som avhenger mer av oksidativ fosforylering (9). Dette fenomenet kalles Warburg-effekten. Denne effekten gjør at tumorer får et høyere opptak av FDG enn normalt vev, som igjen gjør at de kan visualiseres ved hjelp av PET.

PET alene gir en dårlig anatomisk fremstilling av tumor (10). Dersom PET kombineres med CT-bilder, kan man i større grad lokalisere tumor og avgjøre hvordan denne forholder seg til andre anatomiske strukturer (8). Denne bildemodaliteten kalles integrert PET-CT.



Figur 1.6.1: Sammenligning av CT (t.v.), PET (i midten) og integrert PET-CT (t.h.). Bildene er hentet fra internundervisning med Kristin Nesgård.

Tilgangen til PET-CT i Norge har vært begrenset. Fram til 2013 ble alle pasienter i Midt-Norge som skulle utredes med PET-CT sendt til enten Bergen eller Oslo. Det siste året før åpningen av PET-CT i Trondheim gjaldt dette ca. 100 pasienter. Den første pasienten som ble utredet med PET-CT ved St. Olavs Hospital fikk utført undersøkelsen 12. september 2013, og fra og med dette har pasientene blitt utredet ved PET-senteret lokalt i Trondheim. Behovet for PET-CT antas å øke. Ifølge Håkon Johansen er det 7 PET-CT-maskiner i Norge per høsten 2015 (personlig meddelelse 2015). Dersom fagmiljøenes vurdering av fremtidige indikasjoner for PET-CT holder stikk, kan det bli behov for 12 PET-maskiner i Norge i 2020 (11).

1.7 PET-CT ved lungekreft

PET-CT har en viktig rolle i bestemmelsen av stadium hos pasienter med lungekreft. Integrert PET-CT gir bedre diagnostisk nøyaktighet i NSCLC sammenlignet med CT alene, PET alene eller visuell korrelasjon av PET og CT tatt hver for seg (10). Spesielt gir PET-CT viktig informasjon om N- og M-status og øker dermed muligheten for å påvise spredning («upstaging»). Ved utbredt sykdom kan kirurgi gi betydelig nedsatt livskvalitet uten å bedre overlevelse (8). PET-CT kan brukes for å identifisere disse pasientene, og således spare dem for unødvendig kirurgi (12). Det er antatt at én av seks ikke-operable pasienter kan identifiseres med PET-CT og dermed unngå kirurgi (13).

PET-CT har høy negativ prediktiv verdi, noe som betyr at pasienter ofte kan sendes til kirurgi uten videre invasiv utredning dersom PET-CT er negativ med hensyn til spredning til mediastinum eller andre organer. Én studie har rapportert en negativ prediktiv verdi (NPV) på 94 % for spredning til mediastinale lymfeknuter (14). Likevel kan små lesjoner (< 10 mm) være falsk negative, og sensitiviteten til PET-CT har i én studie blitt vist å være så lav som 69 % for slike lesjoner (15).

PET-CT har lavere spesifisitet enn sensitivitet. Dette skyldes at en del ikke-maligne tilstander kan ha høyt FDG-opptak. Dette gjelder noen inflammatoriske prosesser som f.eks. aktive, granulomatøse infeksjoner (16). Den positive prediktive verdien (PPV) er noe lavere enn NPV, og det forekommer falske, positive funn.

En mindre andel pasienter får et lavere stadium etter PET-CT («downstaging»), og får derfor tilbud om kurativ behandling som de ellers ikke ville fått (8).

PET-CT kan også differensiere bedre mellom benigne og maligne lesjoner sammenlignet med annen bildediagnostikk (16). Fordi PET-CT har høy NPV kan man unngå unødvendig kirurgi av benigne lesjoner.

Det anbefales i dag at alle pasienter med NSCLC som vurderes å være kandidater for kurativ behandling, bør undersøkes med PET-CT (5). Ved små og perifere lesjoner kan man avstå fra PET-CT. Videre står det i retningslinjene at PET-negative lymfeknuter ≥ 16 mm bør utredes videre, da andelen falske negative lymfeknuter er stor i denne gruppen. På grunn av falske

positive PET-funn, sier anbefalingene at funn ved PET-CT skal undersøkes videre dersom de har noe å si for valg av behandling. I de tilfellene hvor det er planlagt kurativ strålebehandling, kan PET-CT brukes til å avgrense området som bestråles. Bildene kan da gi verdifull informasjon om affeksjon av mediastinale lymfeknuter, samt tumorvevets avgrensning mot omkringliggende atelektaser.

I retningslinjene anbefales det også at pasienter med potensielt kurabel SCLC utredes med PET-CT (5).

På tross av bidraget til bedre diagnostisk nøyaktighet, er det ikke vist at bruk av PET-CT øker overlevelsen blant lungekreftpasienter (13).

1.8 Hensikt ved studien

Studiens hensikt er å sammenligne utredning og behandling av lungekreft før og etter innføringen av PET-CT ved St. Olavs Hospital i september 2013. Vi vil se om innføringen har endret hvilke pasienter som får utført PET-CT, og om disse pasientenes forløp har endret seg.

2. Metode

2.1 Studiedesign

Studien er en retrospektiv registreringsundersøkelse med innhenting av journaldata fra St. Olavs Hospital.

2.2 Pasientdata

Vi benyttet elektronisk pasientjournal (DocuLive™) for å innhente journaldata. I tillegg brukte vi røntgenavdelingens bildearkiv (Kundrad™ og Sectra IDS7™) for å finne informasjon om PET-CT og andre bildeundersøkelser. Dataene ble lagt inn i en på forhånd utformet fil i IBM SPSS statistics™.

2.3 Pasientene

Studien innbefatter i alt 150 pasienter som ble utredet med PET-CT bestilt av Lungemedisinsk avdeling ved St. Olavs Hospital. 75 av pasientene ble henvist fra St. Olavs Hospital for utredning med PET-CT ved andre institusjoner. Disse var Haukeland sykehus i Bergen og OUS eller Aleris i Oslo. Vi har valgt å samle disse 75 pasientene i det vi kaller «Pasientgruppe 1». Videre består pasientmaterialet av 75 pasienter henvist fra Lungemedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital som fikk utført PET-CT ved St. Olavs Hospital. Disse pasientene er kategorisert i «Pasientgruppe 2». Inndelingen av pasientene i pasientgruppe 1 og pasientgruppe 2 vil bli brukt videre i oppgaven.

Figur 2.3.1 gir en oversikt over i hvilke tidsrom PET-CT ble utført i de to pasientgruppene. Pasientgruppe 1 er de 75 siste pasientene som ble henvist fra Lungemedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital til andre institusjoner for PET-CT-undersøkelse. Vi inkluderte pasienter i pasientgruppe 2 etter ett års drift for å unngå eventuelle skjevheter mellom gruppene som kunne tilskrives forhold i oppstartsfasen av driften ved St. Olavs Hospital.



Figur 2.3.1: Tidslinje med oversikt over tidsrom for utført PET-CT i de to pasientgruppene.

Det er brukt prosedyrelister fra pasientregisteret/lungeinfiltratregisteret (lokalt kvalitetsregister) for å finne pasientene.

2.4 Godkjenninger

Undersøkelsen er en kvalitetsevaluering av egen aktivitet på Lungemedisinsk avdeling St. Olavs Hospital. Den er en retrospektiv evaluering av allerede utførte undersøkelser. Ifølge Helseforskningsloven defineres ikke dette som klart medisinsk forskning og dekkes i hovedsak ikke av denne loven. Denne kvalitetsevalueringen innebærer ingen bruk av kontrollgruppe eller randomisering og medfører ingen risiko for pasientene. Undersøkelsen er heller ingen metodeutvikling, men en evaluering av innføringen av etablert metodikk. Studien ble likevel lagt fram for, og godkjent av, Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

Pasientene er aidentifisert.

2.5 Variabler i SPSS

For å vurdere om innføringen av PET-CT i Trondheim har endret diagnostikken av lungekreft ved St. Olavs Hospital, har vi ønsket å ha en bred tilnærming til den informasjonen vi skulle innhente om pasientene.

Vedlegg 1 viser hvilke pasientdata vi har innhentet fra DocuLive.

2.6 Videre analyser i SPSS

Etter at journaldata var registrert, brukte vi informasjonen til å opprette enkelte nye variabler i SPSS.

1. «Klinisk gruppe»: På bakgrunn av informasjon om TNM-status og klinisk stadium, konstruerte vi tre størrelser som vi har kalt kliniske grupper. Gruppene ble kalt «begrenset» (tilsvarer klinisk stadium I og II), «lokalavansert» (tilsvarer stadium IIIA) og «utbredt» (tilsvarer stadium IIIB og IV). Vi har valgt denne forenklete inndelingen for utbredelse av sykdom fordi det da er enklere å visualisere eventuelle ulikheter mellom pasientgruppene. I tillegg samsvarer inndelingen nokså godt med valg av behandling.
2. «Tidsintervaller»: på bakgrunn av registrerte datoer beregnet vi til sammen 9 tidsintervaller. Figur 2.6.1. gir en oversikt over disse.

Tidsintervall	Forklaring
1	Tid fra første legetime til utført PET-CT
2	Tid fra første legetime til bestilt PET-CT
3	Tid fra første legetime til signert PET-svar
4	Tid fra bestilt PET-CT til utført PET-CT
5	Tid fra utført PET-CT til signert PET-CT-svar
6	Tid fra første legetime til oppstart behandling
7	Tid fra bestilt PET til oppstart behandling
8	Tid fra 1. legetime til MDT-møte
9	Tid fra MDT-møte til oppstart behandling

Figur 2.6.1: Tidsintervaller i pasientforløpet som ble kalkulert i SPSS.

For å vurdere om eventuelle forskjeller mellom pasientgruppene i disse tidsintervallene var statistisk signifikante beregnet vi p-verdier med «Mann-Whitney U-test».

For å minimalisere ekstreme verdiers («outliers») påvirkning på resultatene valgte vi å beregne medianverdier for tidsforløpene. For tidsintervall 6 gjorde vi i tillegg analysen uten outliers. Vi definerte outliers som et tidsintervall på ≥ 70 dager. Grensen på 70 dager valgte vi for å sikre et visst datagrunnlag.

3. Når informasjon om klinisk stadium forelå, kunne vi beregne hvor mange pasienter som endret stadium som en følge av PET-CT-undersøkelsen og hvorvidt de ble «upstaget» eller «downstaget».

2.7 Annet

Til litteratursøk har vi benyttet Pubmed (17). Endnote X7 har blitt brukt for å ordne referansene. Vi har brukt SPSS for å lage figurer og tabeller.

3. Resultater

Vi vil begynne med å beskrive noen generelle forhold ved de to pasientgruppene, dette inkluderer demografiske data og oversikt over diagnoser, komorbiditet og tumorrettet behandling. Deretter skal vi belyse ulike sider av utredningsprosessen og hvilke konsekvenser innføringen av PET-CT i Trondheim har på denne. Til slutt vil vi sammenlikne noen tidsintervaller i utrednings- og behandlingsforløpet i de to pasientgruppene.

3.1 Generelle forhold ved pasientgruppene

Median alder ved PET-CT-undersøkelsen var 71,0 år i pasientgruppe 1 og 70,0 år i pasientgruppe 2. Det var flere menn enn kvinner i begge gruppene.

	Median alder	Kjønn	
	ved PET-CT	Mann	Kvinne
Pasientgruppe 1	71,0	43	32
Pasientgruppe 2	70,0	41	34
Total		84	66

Tabell 3.1.1: Oversikt over kjønn og alder i de to pasientgruppene.

Totalt fikk 76,0 % av pasientene lungekreft som endelig diagnose. De resterende – 36 pasienter – har vi i tabell 3.1.2 kategorisert under «annen sykdom». Denne kategorien dekket alle andre tilstander enn lungekreft som endelig diagnose.

Det var en viss forskjell i de to pasientgruppene med hensyn til endelig diagnose. 69,3 % i pasientgruppe 1 fikk lungekreft som endelig diagnose. I pasientgruppe 2 fikk 82,7 % lungekreft som endelig diagnose.

	Antall lungekreft	Prosentvis andel lungekreft	Antall annen sykdom	Prosentvis andel annen sykdom	n
Pasientgruppe 1	52	69,3	23	30,7	75
Pasientgruppe 2	62	82,7	13	17,3	75
Total	114	76,0	36	24,0	150

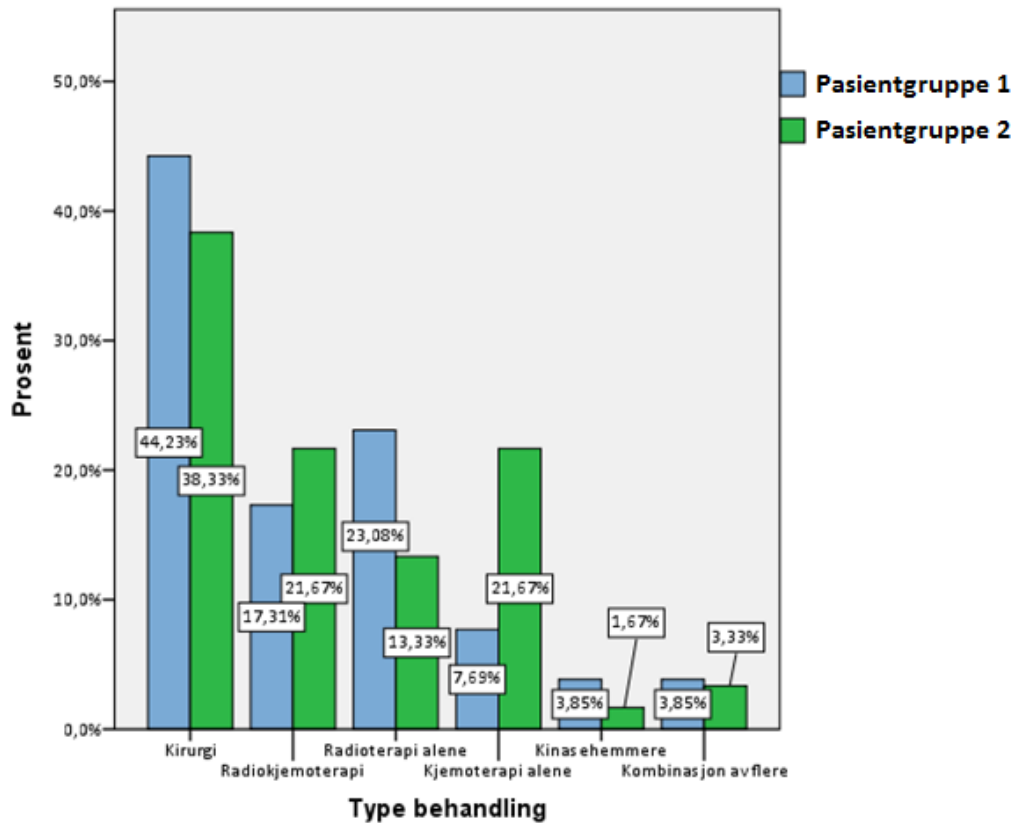
Tabell 3.1.2: Oversikt over endelige diagnoser i de to pasientgruppene.

Tabell 3.1.3 viser en oversikt over komorbiditet i de to pasientgruppene.

	Pasientgruppe 1	Pasientgruppe 2
	% av total (n=75)	% av total (n=75)
KOLS III/IV	14,7	14,7
Hjertesvikt	2,7	8,0
Annen hjertesykdom	52,0	57,3
Gjennomgått hjerneslag	16,0	13,3
Diabetes	6,7	8,0
Annen cancer	25,3	18,7
Muskel- og skjelettsykdom	20,0	28,0
Nevrologisk sykdom	14,7	9,3
Psykiatrisk sykdom	13,3	5,3

Tabell 3.1.3: Oversikt over komorbiditet i de to pasientgruppene.

Når det gjelder valg av behandling, har vi prioritert å se på behandling av pasientene som fikk lungekreft som endelig diagnose. Prosentandelene i figur 3.1.4 gjelder bare denne subpopulasjonen.



Figur 3.1.4: Oversikt over type behandling i de to pasientgruppene. Analysen gjelder kun pasientene med lungekreft som endelig diagnose.

3.2 Utredning

Tabell 3.2.1 viser når i utredningsforløpet PET-CT ble bestilt, ved å se om bestilling av PET-CT ble gjort ved vurdering av henvisning, på første legetime eller på MDT-møte.

I pasientgruppe 1 er PET-CT i 45,3 % av tilfellene bestilt ved første legetime, mot 29,3 % i pasientgruppe 2.

	Pasientgruppe 1	Pasientgruppe 2
	% av total (n=75)	% av total (n=75)
PET-CT bestilt ved vurdering av henvisning	12,0	13,3
PET-CT bestilt ved første legetime	45,3	29,3
PET-CT bestilt ved MDT-møte	10,7	9,3

Tabell 3.2.1: Oversikt over andel tilfeller hvor PET-CT bestilles på viktige punkter i pasientforløpet.

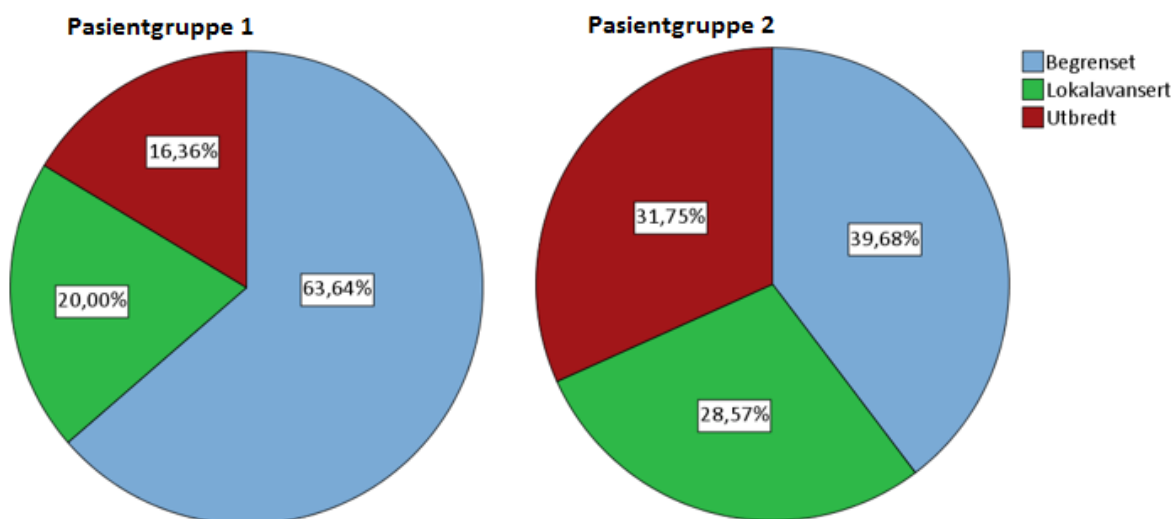
Vi har også sett på når PET-CT utføres i pasientforløpet. PET-CT ble utført før endoskopisk bronkial ultralyd (EBUS) i 6,7 % av tilfellene i pasientgruppe 1. Til sammenlikning ble dette gjort hos 18,7 % i pasientgruppe 2. Det er også en viss forskjell mellom gruppene når det gjelder utførelse av PET-CT før MDT-møte. I pasientgruppe 1 gjaldt dette 42,7 %, mens det i pasientgruppe 2 var 58,7 % som fikk utført PET-CT før MDT-møte.

	Pasientgruppe 1	Pasientgruppe 2
	% av total (n=75)	% av total (n=75)
PET-CT utført før første legetime	4,0	6,7
PET-CT utført før EBUS	6,7	18,7
PET-CT utført før MDT-møte	42,7	58,7

Tabell 3.2.2: Oversikt over andel tilfeller hvor PET-CT utføres før viktige punkter i pasientforløpet.

Figur 3.2.1 viser fordelingen av de kliniske gruppene før PET-CT i de to populasjonene. Tallene gjelder alle tilfeller hvor TNM-stadium er satt, så lenge denne henviste til en mistanke om lungekreft. I pasientgruppe 1 hadde 63,6 % av pasientene «begrenset sykdom», mot 39,7 % i pasientgruppe 2. I pasientgruppe 1 falt 16,4 % inn under gruppen «utbredt sykdom», mens det i pasientgruppe 2 var 31,8 % som tilhørte denne gruppen.

Klinisk gruppe før PET-CT



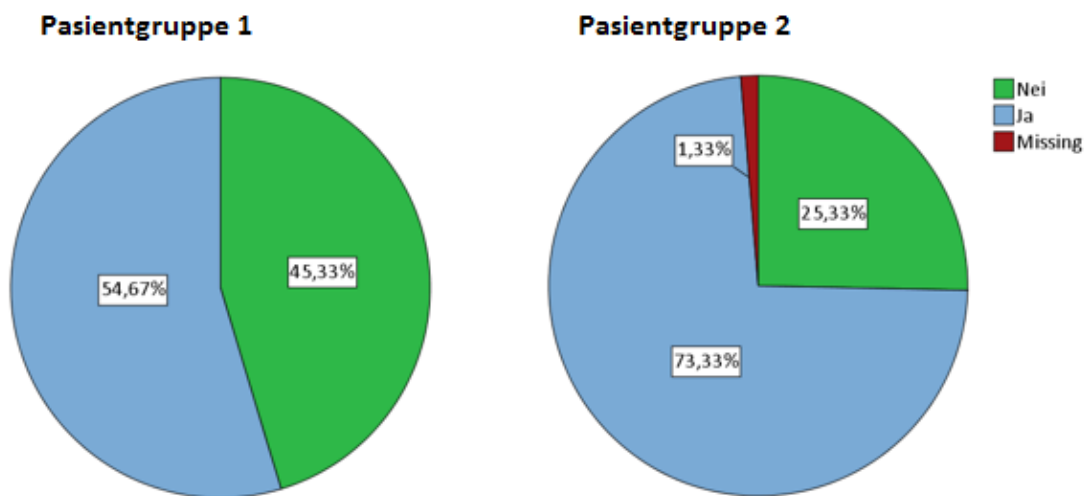
Figur 3.2.1: Klinisk gruppe før PET-CT. Tallene gjelder alle diagnoser der TNM-stadium er satt, så lenge denne henviste til en mistanke om lungekreft. I pasientgruppe 1 var n= 55. I pasientgruppe 2 var n= 63.

Da vi analyserte den kliniske gruppen «utbredt sykdom» videre, var det 7,1 % i pasientgruppe 1 med stadium IIIb og 9,1 % med stadium IV. I pasientgruppe 2 var det 22,2 % med stadium IIIb og 9,5 % med stadium IV.

Vi har også gjort den samme analysen kun på pasientene med lungekreft. Da ble 57,5 % i pasientgruppe 1 vurdert å ha «begrenset sykdom», 23,4 % «lokalavansert sykdom», mens 19,2 % hadde «utbredt sykdom». I pasientgruppe 2 hadde 39,3 % «begrenset sykdom», 29,5 % «lokalavansert sykdom» og 31,2 % «utbredt sykdom».

Videre sammenlignet vi om det ble gjort nye funn på PET-CT i de to populasjonene. I pasientgruppe 1 hadde 54,7 % nye funn på PET-CT. I pasientgruppe 2 ble det gjort nye funn i 73,3 % av tilfellene. Der det ikke har vært mulig å vurdere om det er gjort nye funn, falt de under «missing». Analysen ble også gjort kun på pasientene med lungekreft. Da hadde henholdsvis 63,5 % og 74,2 % i pasientgruppe 1 og 2 nye funn.

Nye funn på PET-CT



Figur 3.2.2: Nye funn på PET-CT. Tallene gjelder alle diagnoser.

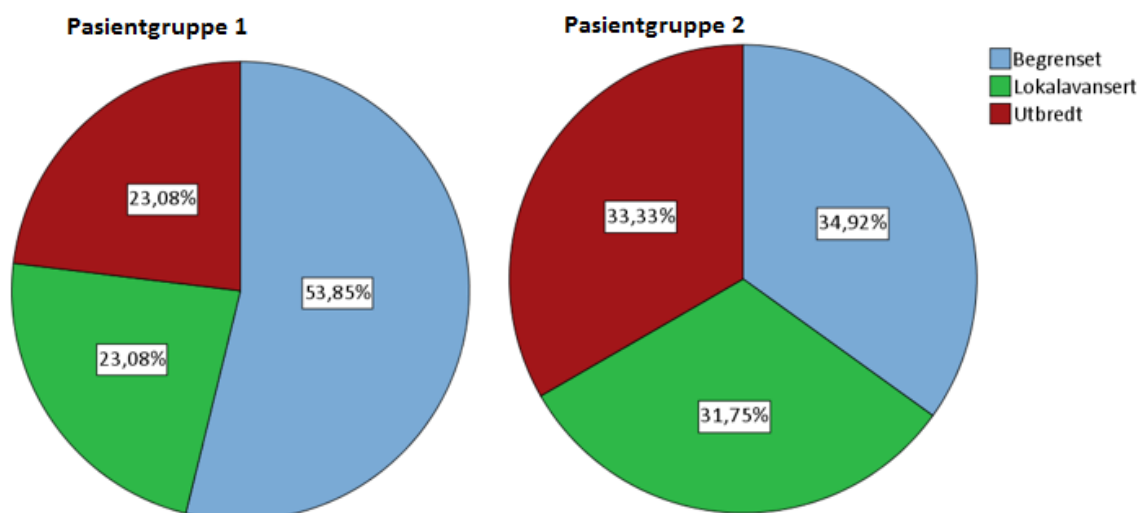
Tabell 3.2.3 viser antall nye funn på PET-CT, samt om disse var usikre eller klart maligne. Median antall nye funn var 1,0 i pasientgruppe 1, mot 2,0 i pasientgruppe 2. I begge gruppene var det flere usikre enn maligne funn.

		Antall nye funn	Maligne funn	Usikre funn
Pasientgruppe 1 (n=75)	Mean	1,49	0,48	1,01
	Median	1,00	0,00	0,00
Pasientgruppe 2 (n=74)	Mean	2,36	0,70	1,66
	Median	2,00	0,00	1,00

Tabell 3.2.3: Karakterisering av nye funn i de to pasientgruppene. Tallene gjelder alle diagnoser.

For å vurdere innvirkningen av PET-CT på stadium, registrerte vi også fordelingen av de kliniske gruppene etter PET-CT. 53,9 % i pasientgruppe 1 hadde «begrenset sykdom» etter PET-CT. I pasientgruppe 2 var den tilsvarende andelen 34,9 %. I gruppen «utbredt sykdom» var det 23,1 % i pasientgruppe 1 og 33,3 % i pasientgruppe 2.

Klinisk gruppe etter PET-CT



Figur 3.2.3: Klinisk gruppe etter PET-CT. Tallene gjelder alle diagnoser der TNM-stadium er satt. I pasientgruppe 1 var n= 52. I pasientgruppe 2 var n= 63.

Ved tilsvarende analyse kun på pasientene med lungekreft, ser tallene slik ut: i pasientgruppe 1 hadde 52,0 % «begrenset sykdom», 24,0 % «lokalavansert sykdom» og 24,0 % «utbredt sykdom». I pasientgruppe 2 hadde 36,1 % «begrenset sykdom», 29,5 % «lokalavansert sykdom» og 34,4 % «utbredt sykdom».

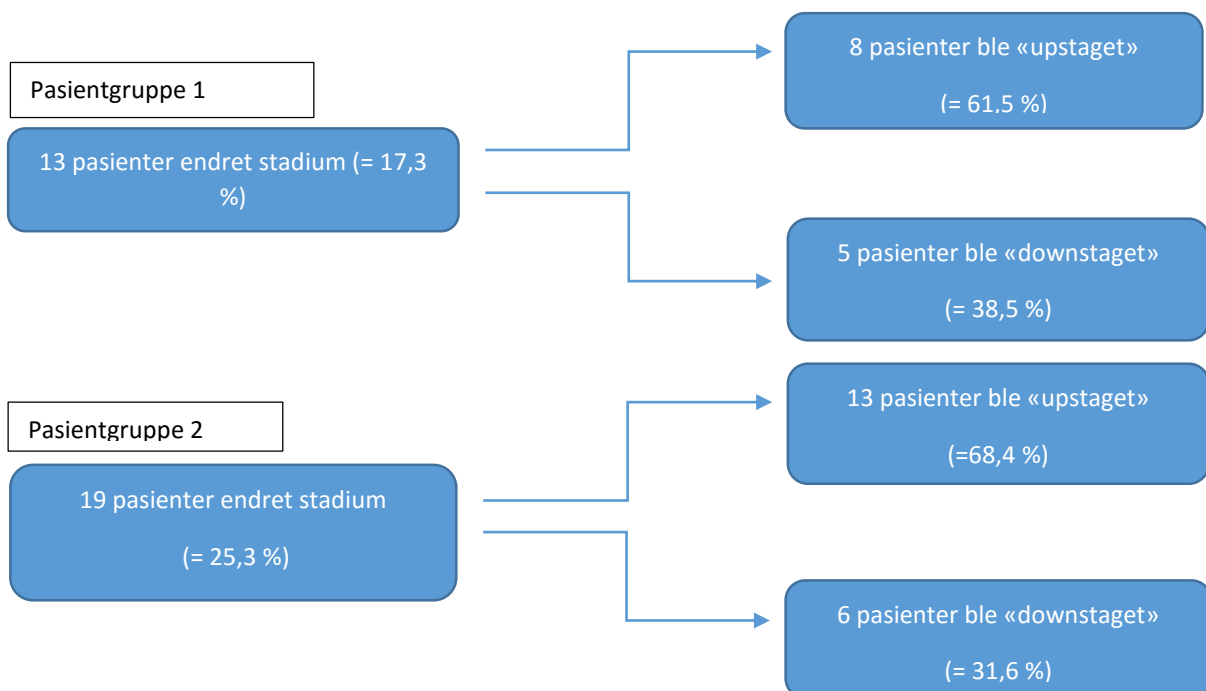
Tabell 3.2.4 er en oversikt over hvor mange av pasientene som endret stadium som en følge av PET-CT. 17,3 % i pasientgruppe 1 endret stadium. I pasientgruppe 2 endret 25,3 %

stadium. Henholdsvis 34,7 % og 17,3 % i pasientgruppe 1 og 2 har ikke tilstrekkelig data for å karakteriseres i denne variabelen (=«missing»).

	Endret stadium	Antall	% av total	% av tilfeller med tilstrekkelig data
Pasientgruppe 1 (n=75)	Ja	13	17,3	26,5
	Nei	36	48,0	73,5
	Missing	26	34,7	-
Pasientgruppe 2 (n=75)	Ja	19	25,3	30,6
	Nei	43	57,3	69,4
	Missing	13	17,3	-

Tabell 3.2.4: Oversikt over antall og andel av pasientene som endret stadium som en følge av PET-CT. Tallene gjelder alle diagnoser.

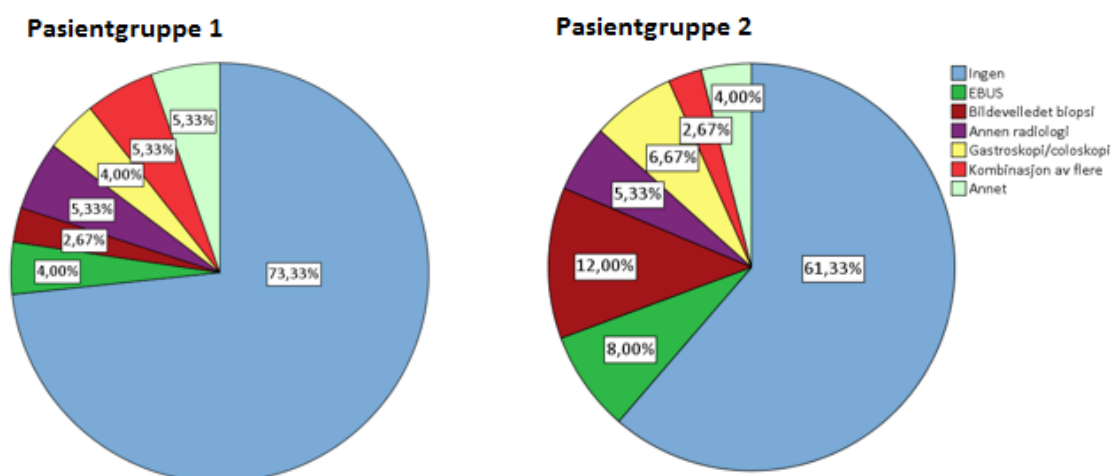
Figur 3.2.4 viser om pasientene som endret stadium ble «upstaget» eller «downstaget». 61,5 % av pasientene som endret stadium i pasientgruppe 1 fikk et mer avansert stadium, mens den tilsvarende andelen i pasientgruppe 2 var 68,4 %. Henholdsvis 38,5 % og 31,6 % ble «downstaget» i pasientgruppe 1 og 2.



Figur 3.2.4: Flytskjema over antall og andel pasienter som endret stadium som en følge av PET-CT og om disse ble «upstaget» eller «downstaget».

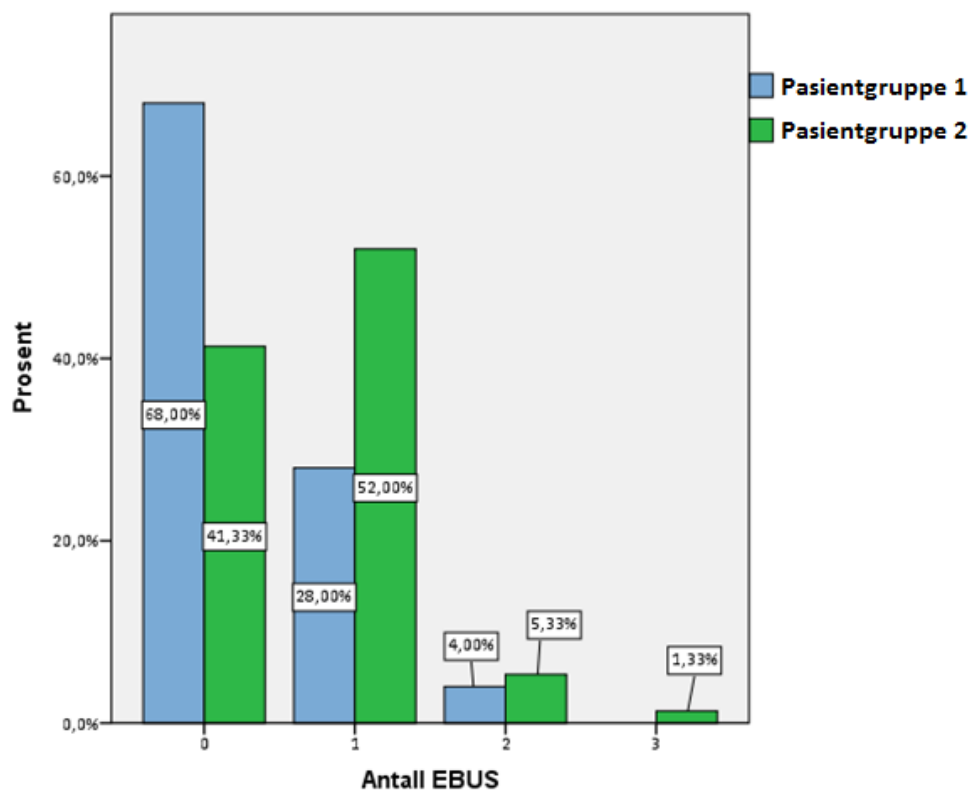
Videre registrerte vi de tilfellene der det ble gjort en ny undersøkelse som en direkte konsekvens av funn på PET-CT. Dette gjaldt 26,7 % i pasientgruppe 1 og 38,7 % i pasientgruppe 2. For pasientene med lungekreft var det 21,1 % i pasientgruppe 1 og 38,7 % i pasientgruppe 2 som gjennomgikk en undersøkelse på grunn av PET-CT. De undersøkelsene som økte mest fra pasientgruppe 1 til 2 var bildeveiledet biopsi og EBUS.

Undersøkelser på grunn av PET-CT



Figur 3.2.5: Oversikt over andel undersøkelser gjort på grunn av PET-CT. Tallene gjelder alle diagnoser.

Figur 3.2.6 viser andelen pasienter som gjennomgikk et gitt antall EBUS-undersøkelser i de to pasientgruppene. 68,0 % av pasientene var ikke til EBUS i pasientgruppe 1, mens den tilsvarende andelen var 41,3 % i pasientgruppe 2. Andelen som gjennomgikk én EBUS steg fra 28,0 % i pasientgruppe 1 til 52,0 % i pasientgruppe 2. Blant pasientene med lungekreft var det 65,4 % i pasientgruppe 1 og 33,9 % i pasientgruppe 2 som ikke var til EBUS.



Figur 3.2.6: Andelen pasienter som gjennomgikk et gitt antall EBUS-undersøkelser i de to pasientgruppene. Tallene gjelder alle diagnoser.

3.3 Tidsforløp

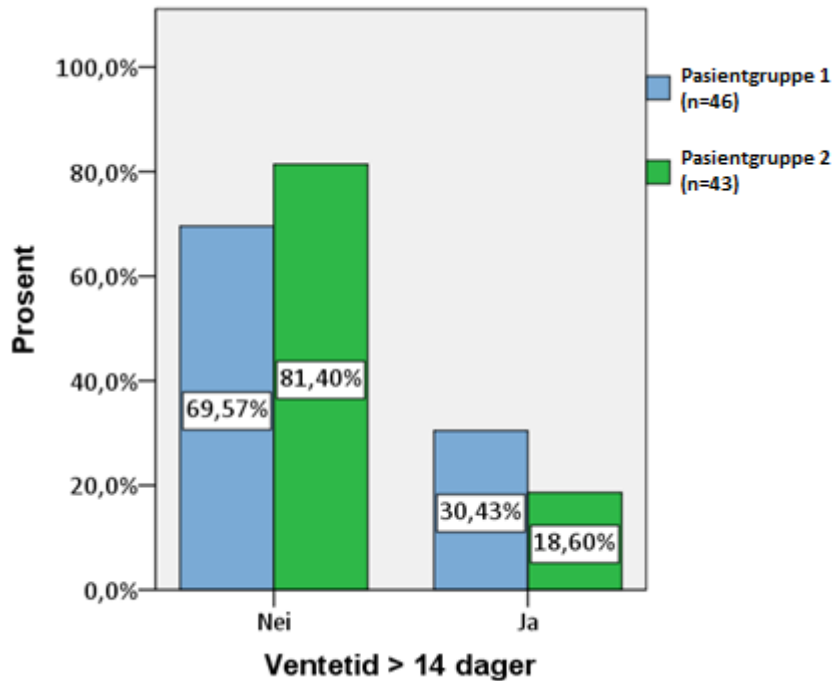
Vi har beregnet diverse tidsintervaller i pasientenes forløp. Disse presenteres i tabell 3.3.1.

	Pasientgruppe 1		Pasientgruppe 2		p-verdi
	Median antall dager (min-maks)	n	Median antall dager (min-maks)	n	
Tid fra første legetime til utført PET-CT (alle diagnoser)	15 (-11 – 87)	75	10 (-6 – 122)	75	,110
Tid fra første legetime til bestilt PET-CT (alle diagnoser)	0 (-19 – 77)	75	1 (-25 – 113)	75	,049
Tid fra bestilt til utført PET-CT (alle diagnoser)	13 (3 – 27)	75	7 (1 – 63)	75	,000
Tid fra utført PET-CT til signert svar (alle diagnoser)	14 (5 – 158)	63	3 (0 – 11)	75	,000
Tid fra første legetime til oppstart behandling (kun lungekreft)	38,5 (10 – 76)	52	35 (1 – 174)	57	,380
Tid fra første legetime til oppstart behandling uten «outliers» ≥ 70 dager (kun lungekreft)	38 (10 – 69)	51	29 (1 – 65)	51	,067
Tid fra MDT-møte til oppstart behandling (kun lungekreft)	25 (0 – 50)	46	15,5 (-4 – 137)	48	,017

Tabell 3.3.1: Oversikt over kalkulte mediantider i pasientforløpene i de to pasientgruppene.

I «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom» står det at ventetid for PET-CT ikke bør forsinke kurativ behandling av lungekreft med mer enn 2 uker (5). Av den grunn har vi sett på om

ventetiden fra bestilt til utført PET-CT overstiger 14 dager i de kliniske gruppene som anses som kurative («begrenset» og «lokalavansert»). Figur 3.3.1 viser disse resultatene. I pasientgruppe 1 var det 30,4 % som ventet > 14 dager på PET-CT, mens det i pasientgruppe 2 var 18,6 %.



Figur 3.3.1: Andel med ventetid på PET-CT > 14 dager. Tallene gjelder de kliniske gruppene «begrenset» og «lokalavansert».

4. Diskusjon

4.1 Ulikheter mellom pasientene i de to gruppene

4.1.1 Endelig diagnose

Det er en forskjell mellom pasientgruppene når det kommer til endelig diagnose av lungelesjonen: 69,3 % i pasientgruppe 1 fikk lungekreft som endelig diagnose, mot 82,7 % i pasientgruppe 2. Vi ser ingen åpenbar forklaring på denne skjevheten. En mulig tolkning kan være at man er blitt dyktigere til å skille mellom lungekreft og benigne tilstander tidligere i forløpet, slik at en høyere andel av pasientene som får utført PET-CT i dag har lungekreft sammenlignet med tidligere. Dette støttes av at det er praksis på St. Olavs Hospital at thoraxradiolog vurderer henvisningen til PET-CT, og returnerer den dersom indikasjonen ikke er henhold til retningslinjene. Ifølge Kristin Nesgård ble ikke dette gjort da man sendte pasientene til Bergen eller Oslo (personlig meddelelse 2015).

4.1.2 Klinisk gruppe før PET-CT

Pasientgruppene var ulike når det kommer til fordelingen av de kliniske gruppene, dvs. utbredelse av sykdom. Vi registrerte utbredelse av sykdom på alle diagnoser. Hvis det forelå et cTNM-stadium, må det bety at man tolket lungelesjonen som mulig kreftsykdom på dette tidspunktet. Vi mener derfor det gir et mest korrekt bilde av utredningsprosessen hvis man vurderer alle pasienter med klinisk stadium.

Pasientgruppe 2 hadde mer avansert sykdom før PET-CT enn pasientgruppe 1. Det var stadium III-sykdom som utgjorde forskjellen: da vi analyserte den kliniske gruppen «utbredt sykdom» videre, var det en større andel med stadium IIIb i pasientgruppe 2, mens andelen med stadium IV var tilnærmet lik mellom pasientgruppene. Det var også en større andel med stadium IIIa-sykdom i pasientgruppe 2 enn i pasientgruppe 1. Dette kan peke i retning av at stadium III-pasientene oftere vurderes som aktuelle for kurativ behandling etter man fikk PET-CT i Trondheim. Man kan også tenke seg at økt kapasitet gjør at man utreder flere fra den heterogene gruppen stadium III, som før ikke ville blitt prioritert til PET-CT.

Videre er det slik at etter innføring av PET-CT ved St. Olavs Hospital har man begynt å utrede en subgruppe av pasientene med SCLC med PET-CT. SCLC har ofte mer avansert sykdom på diagnosetidspunktet enn annen lungekreft (5). Konsekvensen kan være at en større andel i pasientgruppe 2 karakteriseres med mer utbredt sykdom enn i pasientgruppe 1. Vi har ikke registrert histologisk diagnose i vårt datamateriale og vil derfor ikke kunne teste dette.

En tredje tolkning kan være at forskjellene i endelig diagnose mellom pasientgruppene forklarer skjevheten. I pasientgruppe 1 fikk en større andel av pasientene «benign tilstand», «uavklart diagnose» eller «infeksiøs tilstand» som endelig diagnose. Det er nærliggende å se for seg at disse lesjonene ble vurdert som «begrenset sykdom». Vi har testet denne hypotesen ved å analysere utbredelse av sykdom kun på tilfellene hvor lungekreft er endelig diagnose. Resultatet ble at forskjellen mellom pasientgruppene var noe mindre enn når analysen ble gjort på alle diagnoser, men tendensen vedvarte.

4.1.3 Nye funn, karakterisering av nye funn

Pasientgruppene skilte seg fra hverandre med hensyn til nye funn på PET-CT. Det var både oftere og flere nye funn på PET-CT i pasientgruppe 2. Vi vil her peke på noen forhold som kan spille en rolle.

Det var et høyere antall pasienter med lungekreft i pasientgruppe 2. Det er mer sannsynlig at kreftsykdom gir opphav til nye funn enn at benigne lesjoner gjør det. Dette kan føre til at det var flere funn i pasientgruppe 2. Det viste seg at denne tilnærmingen delvis kan forklare ulikheten. Da analysen ble gjort på alle diagnoser var det 18,7 % oftere ett eller flere nye funn på PET-CT i pasientgruppe 2 enn pasientgruppe 1. Da vi gjorde analysen kun på lungekreft, var det 10,7 % flere tilfeller med nye funn i pasientgruppe 2.

En annen medvirkende faktor er forskjellen i sykdomsutbredelse. Avansert kreftsykdom gir sannsynligvis oftere opphav til nye funn enn begrenset kreftsykdom. Som beskrevet tidligere var det mer avansert sykdom i pasientgruppe 2 før PET-CT enn i pasientgruppe 1.

Man kan heller ikke se bort fra at radiologene ved de ulike institusjonene vurderte nye funn på ulike måter.

For å anslå hvorvidt det var nye funn på PET-CT har vi sammenlignet radiologenes svar på CT thorax/abdomen og PET-CT. Rent kvalitativt var det stor forskjell på hvordan svarene på PET-

CT var utformet i pasientgruppe 1 og 2. Etter at PET-CT ble tilgjengelig i Trondheim har det vært enklere å sammenlikne de to svarene, og vurdere hvorvidt et funn er nytt eller sett før. Dette gjaldt spesielt angivelsen av lymfeknutestasjoner, hvor terminologien som ble brukt i svarene samsvarte bedre. Vi tror dette skyldes at det var samme fagmiljø som vurderte de ulike bildene.

4.1.4 Endring av stadium

I pasientgruppe 2 var det noen flere pasienter som endret stadium som en følge av PET-CT enn i pasientgruppe 1.

En viktig bemerkning er at pasientgruppe 1 hadde en større andel som ikke hadde tilstrekkelig med data for å karakteriseres i denne variabelen. En del av forklaringen på dette kan være at pasientgruppe 1 hadde flere benigne lesjoner, som dermed ikke fikk satt et stadium. I tillegg har vi observert at radiologene ved St. Olavs Hospital oftere oppgir tentativt TNM-stadium ved vurdering av PET-CT-bildet enn sine kollegaer ved andre institusjoner. For å justere for dette, så vi på prosentandelen av de tilfellene hvor det var tilstrekkelig data (tabell 3.2.4), og da ser man at mye av forskjellen forsvinner.

Av dem som endrer stadium, var det en noe større andel i pasientgruppe 2 som ble «upstaget» enn i pasientgruppe 1. Hvis nye funn på PET-CT endrer stadium, vil det utelukkende være i retning av en mer avansert sykdom. Ettersom det var flere nye funn i pasientgruppe 2, kan dette være noe av forklaringen på at en større andel av pasientene ble «upstaget».

4.1.5 Klinisk gruppe etter PET-CT

I forlengelsen av dette er det interessant å se på utbredelse av sykdom etter PET-CT. I begge pasientgruppene var det flere som ble «upstaget» enn «downstaget». Derfor er det ikke overraskende at andelen pasienter med «begrenset sykdom» ble redusert, mens andelen med «lokalavansert» og «utbredt sykdom» økte etter PET-CT i begge pasientgruppene.

Dreiningen mot mer avansert sykdom etter PET-CT var mer uttalt i pasientgruppe 1 enn i pasientgruppe 2. Denne forskjellen sammenfaller ikke med de ovennevnte funnene hvor pasientgruppene var relativt like hva gjelder endring av stadium. Et forhold som kan bidra til

diskrepansen i funnene, er at vi har konstruert de kliniske gruppene for illustrere utbredelse av sykdom. Dette gjør at en endring i klinisk stadium ikke nødvendigvis gir endring i klinisk gruppe (f.eks. vil en endring i klinisk stadium fra Ia til Ib ikke føre til en endring fra den kliniske gruppen «begrenset sykdom»).

Også etter PET-CT har pasientgruppe 2 mer avansert sykdom enn pasientgruppe 1, men forskjellen var noe mindre sammenlignet med utbredelse av sykdom før PET-CT.

4.1.6 Undersøkelser

Andelen som gjennomgikk én EBUS steg fra 28,0 % i pasientgruppe 1 til 52,0 % i pasientgruppe 2. Andelen som fikk en eller flere undersøkelser direkte på grunn av PET-CT øker fra 26,7 % i pasientgruppe 1 til 38,7 % i pasientgruppe 2. Man kan igjen forstå observasjonene som en følge av ulikhet i antall lungekrefttilfeller mellom gruppene, men da vi justerte for dette, vedvarte forskjellene: det ble fortsatt gjort flere EBUS og flere undersøkelser på grunn av PET-CT i pasientgruppe 2. Vår tolkning av funnet er følgende: Pasientgruppe 2 hadde mer avansert sykdom og oftere nye funn på PET-CT. Dette ga opphav til mer diagnostikk. Mer avansert sykdom førte til flere EBUS og flere nye funn på PET-CT ga direkte opphav til flere undersøkelser.

4.1.7 Behandling

Andelen med radiokjemoterapi var noe større i pasientgruppe 2 enn pasientgruppe 1, men det var særlig andelen med kjemoterapi alene som var markant større i gruppen med PET-CT på St. Olavs Hospital. I pasientgruppe 1 var andelen med kirurgi noe større og andelen med radioterapi alene var markant større enn i pasientgruppe 2. Vi tolker disse observasjonene i lys av utbredelse av sykdom etter PET-CT. Mer avansert kreftsykdom i pasientgruppe 2 bidrar til å forklare hvorfor det både var mer kjemoterapi og radiokjemoterapi i denne gruppen. På samme måte forklarer det hvorfor det var mer kirurgi i pasientgruppe 1. Variabelen «radioterapi alene» kan være en blanding av pasienter som har mottatt strålebehandling med kurativ og palliativ intensjon, og vi er derfor noe mer tilbakeholdne med å tolke denne.

Sammen med TNM-stadium vil også pasientens funksjonsstatus og histologiske diagnose innvirke på behandlingsvalg. Vi har dessverre verken registrert performance status eller histologisk diagnose. Vi har innhentet opplysninger om komorbiditet, og registrerte noen

forskjeller mellom pasientgruppene. Dataene er ikke entydige i én retning, og vi er usikre på om forskjellene representerer noe annet enn tilfeldige forskjeller. Gruppene var tilnærmet like med hensyn til alder og kjønn.

4.1.8 Oppsummering om ulikheter mellom pasientene

Vi har i det foregående sett at de to pasientgruppene skilte seg fra hverandre på flere områder. Det var en høyere andel med lungekreft i pasientgruppe 2. Vi har måttet justere for dette når vi observerte forskjeller mellom gruppene på andre måter, men dette har ikke endret tendensen i våre data: pasientgruppe 2 hadde mer avansert sykdom før og etter PET-CT og de hadde oftere og flere nye funn på undersøkelsen. Dette førte til flere EBUS og flere undersøkelser direkte på grunn av PET-CT. Antakelig kan utbredelsen av sykdom også forklare forskjellene vi har observert i valg av behandling.

4.2 Tidsforløp

4.2.1 Tid fra første legetime til utført PET-CT

Som vist i tabell 3.3.1 virket det i pasientgruppe 2 å gå noe kortere tid fra pasientens første kontakt med lungelege på St. Olavs Hospital til det ble utført en PET-CT. Dette kan skyldes flere forhold. En mulig forklaring er at lungelegene bestilte PET-CT tidligere i forløpet. I den samme tabellen ser man at dette ikke ser ut til å være tilfelle. PET-CT ble bestilt tidligere i pasientgruppe 1. Dette støttes også av at PET-CT oftere ble bestilt ved første legetime i pasientgruppe 1 enn i pasientgruppe 2 (tabell 3.2.1). Sistnevnte forhold kan skyldes at lungelegene var klar over den lange ventetiden på PET-CT, og dermed bestilte raskt for ikke å forsinke utredningen.

En annen forklaring på hvorfor det går kortere tid fra første legetime til utført PET-CT, er at ventetiden fra PET-CT ble bestilt til den ble utført har gått ned. Dette støttes av funnene som presenteres i tabell 3.3.1, hvor median ventetid har gått ned med seks dager etter at man fikk PET-CT i Trondheim. Vi anser dette som det største bidraget til den observerte forskjellen.

En tredje forklaringsmodell er at det ikke var noen forskjell i gruppene, og at funnene våre skyldes tilfeldigheter. Dette støttes av en relativt høy p-verdi.

4.2.2 Ventetid på PET-CT

I figur 3.3.1 illustreres andel av pasientene som har en ventetid på mer enn 14 dager fra bestilt til utført PET-CT. Slik vi tolker handlingsprogrammet, ville det vært mer interessant å se på tid fra bestilt PET-CT til kliniker får svar på undersøkelsen. Ettersom vi bare har registrert dato for signert svar på PET-CT, og dette ofte er senere enn svaret faktisk foreligger (muntlig- eller preliminærsvar), har vi valgt å se på ventetid fra bestilt til utført PET-CT. Dette er således en underestimert andel pasienter som fikk utsatt kurativ behandling 14 dager eller mer, med mindre behandling ble startet opp før PET-svar forelå. Det virker som andelen som når dette målet i handlingsprogrammet har økt etter at man fikk PET-CT i Trondheim.

4.2.3 Tid til signert PET-svar

Det er stor forskjell mellom pasientgruppene i ventetid fra utført PET-CT til signert svar. En del av forklaringen på dette er nok at svaret faktisk foreligger tidligere etter man fikk PET-CT i Trondheim. Likevel er tidsintervallet en overestimert andel av den faktiske ventetiden, fordi vi ikke har registrert muntlig- eller preliminærsvar, da dette var vanskelig å finne sikker informasjon om i journalen. På den annen side har vi ofte merket at kliniker etterlyste og purret på PET-svar i pasientgruppe 1. Selv om dette ikke direkte betyr en lengre utredning, da beslutninger ofte ble tatt uten at endelig svar forelå, er det tydelig at det i enkelttilfeller kan ha forsinket utredningen og ført til irritasjon hos klinikerne.

4.2.4 Tid til behandling

Når tidsintervallene omhandler oppstart av behandling, har vi valgt kun å analysere pasientene med lungekreft. Median tid til behandling har gått ned med 3,5 dager fra pasientgruppe 1 til 2. Om dette skyldes reelle forskjeller eller tilfeldigheter, vites ikke. Dersom forskjellene er reelle, kan det tolkes i lys av at man i pasientgruppe 2 utførte PET-CT tidligere i forløpet, hadde kortere ventetid på undersøkelsen og mottok svar raskere enn før. I pasientgruppene sett under ett virker det som om muligheten er stor for at det ikke var noen reell forskjell, noe som gjenspeiles i en høy p-verdi.

Det var en del tilfeller i pasientgruppe 2 hvor tiden fra første legetime til behandlingsoppstart var veldig lang. Dette kan skyldes flere forhold, blant annet at det var spesielle tilfeller hvor utredningen var særlig omfattende, eller at vi registrerte feil. Ettersom ventetiden på PET-CT i dag er kortere, kan man også se for seg at terskelen for å bestille undersøkelsen sent i forløpet har blitt lavere. Dersom man betrakter alle pasienter hvor dette tidsintervallet var ≥ 70 dager som såkalte «outliers», og gjør analysen uten dem, ser man at forskjellen mellom pasientgruppene stiger til 9 dager. Pasientgruppe 2 påvirkes av disse ekstreme verdiene i større grad enn pasientgruppe 1. Disse forskjellene kan peke i retning av at utredningstiden har gått ned i pasientgruppe 2 sammenlignet med pasientgruppe 1 i de tilfellene hvor tidsforløpet ikke var uforholdsmessig langt.

4.2.5 PET-CT og MDT-møter

Som vist i tabell 3.2.2 ble PET-CT oftere utført før MDT-møte i pasientgruppe 2 sammenlignet med pasientgruppe 1. Dette kan ha påvirket forløpet. Da vi leste i journalene i pasientgruppe 1, opplevde vi at valg av behandling ofte ble avgjort på MDT-møte under forutsetning av at PET-CT ikke viste nye funn. I pasientgruppe 2 forelå informasjon om PET-CT oftere ved MDT-møte, slik at klinikere kunne ta en beslutning på faktiske og ikke forventede data. Videre ser man at tiden fra MDT-møte til oppstart behandling var kortere i pasientgruppe 2. Dette kan skyldes at man slapp å vente på PET-svar for å gjennomføre beslutningene fra møtene.

4.3 Svakheter ved studien

Vi har vært to personer som hver for oss har innhentet data. Dette kan ha ført til at vi registrerte forskjellig. Et problem var at variablenes innhold ikke var presist nok formulert før dataregistreringen begynte. Dette gjorde at det var rom for tolkning, slik at vi kan ha tilskrevet variablene forskjellige innhold. Først og fremst gjaldt dette variablene som omhandlet komorbiditet. I tillegg var det en del av variablene hvor personen som registrerte uansett måtte gjøre en vurdering. Dette gjaldt spesielt antall og karakterisering av nye funn på PET-CT, hvor man måtte prøve å avgjøre hva som var sett før og ikke, og vurdere om disse skulle karakteriseres som usikre eller klart maligne basert på ordlyden i radiologenes svar.

Vi har brukt journalopplysninger for å finne data på pasientene. Således er det et ekstra ledd mellom pasienten og registrering av data. Vi har ingen garantier for at det som stod i journal stemte med virkeligheten, og eventuelle feil i journal kan ha påvirket resultatene våre.

I vurderingen av komorbiditet har vi registrert en del forskjellige sykdommer. Det ville vært vel så interessant å se på performance status, fordi dette er en selvstendig prognostisk faktor. Denne kunne vi registrert for å ha et mål på om forskjeller i allmenntilstand kan forklare noen av funnene våre.

Det ble ikke gjort noen «sample size»-analyser i forkant av studien, og vi kan derfor ikke utelukke at pasientmaterialet er for lite til å påvise eventuelle forskjeller.

Når det har vært tvil om TNM-status i journal, f.eks. at det står T3-4, har vi valgt å registrere det mest avanserte stadiet. Dette er feil ifølge handlingsprogrammet (5). I slike tilfeller bør kliniker la tvilen komme pasienten til gode, slik at vedkommende ikke nektes en behandling han/hun egentlig burde ha fått. Dette kan ha gitt en dreining mot mer avanserte cancere i begge pasientgruppene.

Vi har heller ikke registrert endelig histologisk diagnose. Dette kunne ha vært interessant for å se forskjellen i utredning av NSCLC og SCLC.

4.4 Styrker ved studien

For å sikre at vi registrerte så likt som mulig, gikk vi gjennom de 15 første pasientene i fellesskap. De problemstillingene som da dukket opp, lagde vi regler for hvordan vi i videre dataregistrering skulle håndtere. I tillegg møttes vi jevnlig for å diskutere utfordringer som dukket opp underveis. Dette endte opp i et sett med kjøreregler som vi fulgte så langt det lot seg gjøre.

En del av variablene våre var også slik formulert at det ikke var rom for tolkning fra den som registrerte. Dette gjaldt først og fremst alle datoer, og disse må kunne anses å ha en større grad av sikkerhet knyttet til seg enn de andre variablene.

Ettersom vi var to personer som registrerte, kunne vi få et større datamateriale enn én person ville fått. Dette gjør det mer sannsynlig at de observerte forskjellene er reelle.

5. Konklusjon

Etter at PET-CT ble innført i Trondheim har det skjedd en endring i utredningen av lungekreft. En større andel av pasientene som utredes med PET-CT i Trondheim har lungekreft stadium III før PET-CT sammenlignet med da man sendte pasientene til Bergen eller Oslo. Det ser således ut til at mer avanserte cancere vurderes som aktuelle for kurasjon enn tidligere. Utvidet kapasitet for bildemodaliteten kan ha bidratt til denne utviklingen. Det beskrives nå flere nye funn på PET-CT, og dette fører til mer diagnostikk.

Når PET-CT utføres i Trondheim, gjøres den tidligere i pasientforløpet, man har kortere ventetid på undersøkelsen og mottar svar raskere enn før. Disse forholdene kan ha bidratt til at utredningstiden har gått ned. Dette gjenspeiles også i at flere av pasientene når målet i handlingsprogrammet om at ventetid på PET-CT ikke skal forsinke kurativ behandling med mer enn 14 dager.

6. Referanser

1. Brustugun OT. <http://oncolex.no/Lunge>; Oncolex; 2014.
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2014 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2015.
3. Kreftregisteret. 2015. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Lungekreft/>.
4. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-64.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2015.
6. Helland A, Brustugun OT. [Lung cancer in smokers and never-smokers]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009;129(18):1859-62.
7. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-77.
8. Bach-Gansmo T, Bogsrud TV, Aas M, Jorgensen LH, Fischer BM. [Positron emission tomography in the diagnosis of lung cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004;124(8):1088-9.
9. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-33.
10. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2500-7.
11. Graff BA, Jeppesen E, Movik E, IN. N. Estimering av behovet for PET/CT i 2020. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.
12. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009;361(1):32-9.
13. Elisabeth Jeppesen, Lene Kristine Juvet. Klinisk nytte av PET integrert med CT for ikke-småcellet lungekreft. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.
14. Bugge AS, Naalsund A, Johnsrud K, Berstad AE, Kongerud J, Lund MB. PET-CT in the assessment of lung cancer at Rikshospitalet from 2007-2011. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(9):938-44.
15. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1378-83.
16. Coleman RE. PET in lung cancer. *J Nucl Med*. 1999;40(5):814-20.
17. US National Library of Medicine National Institutes of Health 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Figur 1.2.1: Kreftregisteret 2015.

Takk til Kristin Nesgård for figur 1.6.1 og forsidebilde.

7. Vedlegg

Variabel	Forklaring
IDnr	Pasienten ble tildelt et ID-nr.
Fødselsår	Hvilket år pasienten er født
Kjønn	Mann eller kvinne?
PETPåSt.Olavs	Ble PET-CT-undersøkelsen utført på St. Olavs?
PrimærUtrednSt.Olavs	Har primærutredning av pasienten foregått på St.Olavs Hospital? <i>Med primærutredning forstår vi utredning som gir opphav til patologisk/cytologisk diagnostikk</i>
TidMottattHenv	Dato for mottatt henvisning til lungeavdelingen
Tid1.legetime	Dato for første time hos lungelege ved St. Olavs Hospital
TidBronkoskopi	Dato for første bronkoskopi utført på pasienten
TidEBUS	Dato for første EBUS utført på pasienten
TidMDT-møte	Dato for multidisiplinært-møte
TidBestiltPET	Dato for bestilling av PET-CT
TidUtførtPET	Dato for utført PET-CT
TidImportPET	Dato for radiologens signering av svaret på PET-CT-undersøkelsen
NyeFunnpåPET	Var det nye funn på PET-CT? <i>Nye funn har kun blitt registrert hvis det var sannsynlig å knytte dem til aktuelle lungelesjon</i>
AntallNyeFunnpåPET	Antall nye funn på PET-CT som ble registrert
KlartmalignefunnPET	Ble de nye funnene på PET-CT vurdert som maligne? <i>Nye funn ble registrert som klart maligne hvis radiologen i sin vurdering vurderte funnet som malignt eller sterkt malignitetssuspekt</i>
UsikrefunnPET	Ble de nye funnene på PET-CT vurdert som usikre? <i>Nye funn ble registrert som usikre hvis radiologen i sin vurdering anga en stor grad av usikkerhet da vedkommende skulle vurdere funnets malignitetsgrad</i>
PETNeg	Har radiologen vurdert opptaket av FDG som ikke-signifikant?
PETBestVedVurdHenvisning	Er PET-CT bestilt ved vurdering av henvisning?
PETBestVed1.legetime	Er PET-CT bestilt ved første legetime?

PETBestvedMDTMøte	Er PET-CT bestilt ved MDT-møte?
PETFør1.time	Er PET-CT utført før første time?
PETFørEBUS	Er PET-CT utført før EBUS?
PETFørMDTMøte	Er PET-CT utført før MDT-møte?
KliniskStadiumførPET	Pasientens cTNM-stadium før PET-CT <i>TNM-status og klinisk stadium ble registrert der informasjon om disse var oppgitt i journal, eller der det ikke var oppgitt, men det var tilstrekkelig informasjon til at vi kunne sette TNM-status og stadium. TNM-status ble registrert på alle diagnoser, så lenge den henviste til en mistanke om lungekreft</i>
TStadførPET	T-stadium før PET-CT
NStadførPET	N-stadium før PET-CT
MStadførPET	M-stadium før PET-CT
StadiumEtterPET	Pasientens cTNM-stadium etter PET-CT <i>Hvis PET-CT ga opphav til diagnostikk som bidro til å endre stadium eller TNM-status, ville denne bli registrert i variabelen. TNM-status ble registrert på alle diagnoser, så lenge den henviste til en mistanke om lungekreft</i>
TStadEtterPET	T-stadium etter PET-CT
NStadEtterPET	N-stadium etter PET-CT
MStadEtterPET	M-stadium etter PET-CT
TidStartBehandling	Dato for oppstart behandling
TypeBehandling	Hvilken primær behandling har vært gitt mot lungelesjonen? <i>Alternativer:</i> • <i>Kirurgi</i> • <i>Radiokjemoterapi</i> • <i>Kjemoterapi alene</i> • <i>Radioterapi alene</i> • <i>Kinasehemmere</i> • <i>Observasjon</i> • <i>Kombinasjon av flere</i> • <i>Ingen</i>
EndelDiagnose	Hva ble vurdert som endelig diagnose av lungelesjonen?

	<i>Alternativer:</i> • <i>Lungekreft</i> • <i>Annen cancer (metastase til lungene eller mesoteliom)</i> • <i>Benign tilstand</i> • <i>Infeksiøs tilstand</i> • <i>Uavklart diagnose</i> <i>For at endelig diagnose skulle karakteriseres som lungekreft, måtte lesjonen være histologisk bekreftet lungekreft eller klinisk antatt lungekreft</i>
NyUndersøEtterPET	Var det nye undersøkelser etter PET-CT?
AntallNyeUndersøEtterPET	Antall nye undersøkelser etter PET-CT
UndersPgaPET	Undersøkelser som var en direkte konsekvens av PET-CT-undersøkelsen <i>Alternativer:</i> • <i>Bildeveiledet biopsi</i> • <i>EBUS</i> • <i>Gastroskopi/kolonoskopi</i> • <i>Annen radiologi</i> • <i>Kombinasjon av flere</i> • <i>Annet</i> • <i>Ingen</i>
AntallBronko	Antall bronkoskopier totalt
Antall EBUS	Antall EBUS totalt
Antall RadioUsTotalt	Antall radiundersøkelser totalt <i>Radiundersøkelser som ble registrert var de som ble oppgitt i Kunrad/PACS</i>
AntallUsTotalt	Antall undersøkelser totalt
AnnenVesentligSykdom	Hadde pasienten annen vesentlig sykdom? <i>Ble registrert hvis pasienten hadde alvorlig komorbiditet, f.eks. en eller flere av tilstandene som nevnes lenger ned i tabellen. Disse diagnosene ble registrert hvis de ble oppgitt i journalen</i>
KolsIIIellerIV	Hadde pasienten KOLS grad 3 eller 4? <i>FEV1 under 50 % av forventet</i>

Hjertesvikt	Hadde pasienten hjertesvikt?
AnnenHjertesykdom	Hadde pasienten annen hjertesykdom enn hjertesvikt?
Gjennomgått hjerneslag	Hadde pasienten gjennomgått et hjerneslag?
NevrologiskSykdom	Hadde pasienten en nevrologisk sykdom?
AlvorligMuskelSkjelettSykd	Hadde pasienten en alvorlig muskel-skjelett-sykdom?
PsykiatriskSykd	Hadde pasienten en psykiatrisk sykdom?
AnnenCancer	Hadde pasienten en annen cancersykdom?
Diabetes	Hadde pasienten diabetes?
Død	Er pasienten død?
Dødsdato	Evt. dødsdato

Vedlegg 1: Variabler i SPSS-fil.