

Bernt Kristian Svorkdal

NTNU
Norges teknisk-naturvitenskapelige
universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Bernt Kristian Svorkdal

Kirurgi for lungekreft

2008-2018 St Olavs Hospital

Januar 2021

Kirurgi for lungekreft

2008-2018 St Olavs Hospital

Bernt Kristian Svorkdal

Profesjonsstudiet i Medisin

Innlevert: Januar 2021

Hovedveileder: Øystein Pettersen

Medveileder: Sveinung Sørhaug

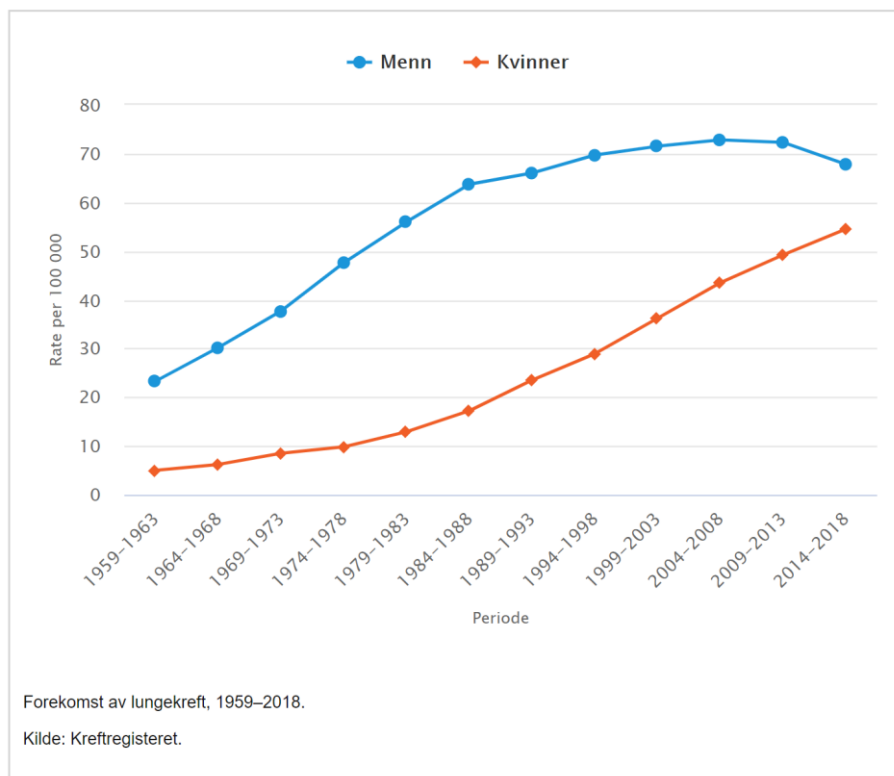
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

1. Bakgrunn

Lungekreft er den dødeligste kreftformen både i Norge og på verdensbasis. I Norge ble det i 2018 rapportert 3351 nye tilfeller og 2201 dødsfall grunnet lungekreft. På verdensbasis er det estimert at 1,6 millioner personer årlig dør av dette (1). I Norge er det bare prostatakraft hos menn, og brystkreft hos kvinner som er mer prevalent. Lungekreft er derfor den nest vanligste canceren i Norge, og den mest prevalente på verdensbasis.

De siste 20 årene har insidensen av lungekreft i Norge økt. Insidensen av lungekreft for menn over 70 år er stabil, og for menn mellom 50 og 69 år har insidensen falt. Økningen i insidens skyldes økt antall tilfeller blant kvinner over 50 år. De siste ti årene har insidensen for kvinner mellom 50-69 år vært stabilt, mens den fortsatt er økende hos kvinner over 70 år. Dette har vært en trend over flere år, og i 2015 var insidensen i alderen 50-69 år høyere blant kvinner enn for menn. Dette er sannsynligvis fordi det har vært en endring i røykevaner, fra at røyking var mest vanlig blant menn til at det har blitt en mer lik distribusjon mellom kjønnene.

Hvis lungekreftinsidensen fortsetter å øke som det har gjort de siste 15 årene er det estimert at det vil være 3700 nye tilfeller av lungekreft hvert år i 2029. Halvparten av pasientene vil være under 75 år ved diagnosetidspunktet. (2)



Røyking er den absolutt viktigste risikofaktoren for å utvikle lungekreft (3) og er årsak til 80-90% av lungekreft-relaterte dødsfall i de nordiske landene (1). Andre risikofaktorer inkluderer eksposisjon for radon, asbest, utendørs- og innendørs luftforurensning og andre kreftfremkallende stoffer på arbeidsplassen (3).

Behandlingen for pasienter i en kurativ setting er kirurgi eller stråleterapi. For ikke-småcellet lungekreft stadium I anbefales kirurgi alene, mens stadium II behandles med kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Stadium III er en heterogen gruppe, hvor en rekke prognostiske faktorer avgjør behandlingen. Enkelte pasienter i denne gruppen kan være aktuelle for kirurgi (1).

Gullstandard for kirurgisk behandling av lungekreft er lobektomi. En sublobar reseksjon gjøres bare hvis pasienten har dårlig lungefunksjon(1). Dette er fordi det er en økt residiv-rate hos pasienter behandlet med denne metoden(3). Ved lungekreftkirurgi anbefales det å gjøre en systemisk disseksjon av alle lymfeknutestasjoner så lenge det er mulig (4). Ofte gjøres det en systematisk lymfeknutehøsting der man høster minst tre mediastinale og en hilær lymfeknute (1).

Noen pasienter med NSCLC stadium I-III er teknisk eller medisinsk inoperable, eller ønsker ikke å gjennomgå kirurgi. Disse pasientene kan være aktuelle for primær stråleterapi med kurativ intensjon (Stereotactic body therapy). Dette er en avansert hypofraksjonert stråleterapi med der man gir en biologisk effektiv totaldose tilsvarende over 100 Gy. Slik gir man en høy dose til tumorvevet samtidig som strålebelastningen på det friske vevet holdes på et akseptabelt nivå (1).

De siste 15 årene har vi sett en stor økning i overlevelse av lungekreftpasienter. I 2017 var den 5-år relative overlevelsen 23,9% for menn og 31,3% for kvinner. Dette er tall som over dobbelt så høye som 15 år tidligere. Det samme gjelder for 1-års overlevelsen. Median overlevelse har steget fra 6,5 måneder i 2000 til 14,3 måneder i 2016 for kvinner, og fra 5,4 til 11,4 for menn. Det er en stor forskjell i overlevelse avhengig av hvor avansert canceren er. Pasienter med metastatisk sykdom har fortsatt en dårlig prognose, selv om det også har vært en økning i overlevelse hos denne gruppen. (1)

Denne hovedoppgaven er en retrospektiv kvalitetsoppgave som tar for seg alle pasienter kirurgisk behandlet for ikke-småcellet lungekreft på St. Olavs Hospital fra 2008-2018.

Oppgaven vil fokusere ulike variabler hos disse pasientene. Deskriptiv statistikk vil bli brukt for å se på trender i symptomer, diagnostikk, behandling og histologi, samt samsvar mellom

pre- og postoperativ staging og lymfeknutestatus. Oppgaven vil omhandle overlevelse etter behandling og hvordan pre- og postoperativ staging påvirker denne.

2. Metode

2.1 Studiedesign

Oppgaven vil bruke deskriptiv statistikk for å se på trender i diagnostikk, behandling og pasientkarakteristikk, samsvar mellom staging pre- og postoperativt, samt overlevelsen for pasientgruppen.

Prosjektet var godkjent av Regional Etisk Komite, REK med REK-nummer 119749.

2.2 Materiale

Alle pasienter med kirurgisk behandlet for det som på forhånd (preoperativt) er antatt til å være ikke-småcellet lungekreft er inkludert i studien. Dette inkluderer også de pasientene som postoperativt viser seg å ha ikke lungekreft. Oppgaven inkluderer pasienter behandlet ved St. Olavs, noe som inkluderer pasienter fra Trøndelag og Møre og Romsdal.

2.3 Seleksjon av pasienter

Alle pasientene i denne oppgaven har blitt registrert i en database på thoraxkirurgisk avdeling på St Olavs Hospital. Alle pasienter som har blitt operert for mistenkt primær lungekreft er inkludert. I tilfeller der det preoperativt er overveiende sannsynlig at det ikke dreier seg om lungekreft ble ekskludert fra studien. Dette inkluderer pasienter operert for lungemetastaser fra andre primærtumorer, samt andre ikke-maligne tilstander.

Antall inkluderte pasientene er 1159. Data fra 587 pasienter med preoperativt stadium I var allerede samlet i en egen database. Dermed ble ytterligere 572 pasienter lagt til. Dette er pasienter som preoperativt hadde stadium II-IV og pasienter som postoperativt har fått påvist noe annet enn primær lungekreft. Pasientenes journaler i Doculive ble gjennomgått og relevant data ble samlet inn. I tillegg ble ekstra variabler lagt til hos de 587 allerede inkluderte pasientene.

Pasienter som ble behandlet for lungekreft flere ganger i løpet av perioden ble bare inkludert den første gangen de gjennomgikk kirurgisk behandling. Noen pasienter hadde andre typer kreft synkront med lungekreften, og noen pasienter hadde flere lungetumorer samtidig. Disse ble også inkludert i studien.

2.4 Innsamling av variabler

Bestemte parametere for hver enkelt pasient ble registrert i en database i SPSS. Oppgaven er en fortsettelse av en tidligere oppgave der kun pasienter med preoperativt TNM-stadium 1 ble inkludert.

Deskriptiv statistikk ble brukt til å beregne frekvens for

- preoperative variabler som kjønn, komorbiditet, antall røykere, tidligere/pågående cancersykdom, flere synkrone svulster preoperativt, utredningssted og biopsi;
- intraoperative variabler som tilgang og inngrep
- postoperative variabler som størrelse, postoperativ histologi, senere cancer og N0/N1/N2-sykdom.

Det ble også sett på

- Median, minimums- og maksimumsverdier for FEV%, alder og tumorstørrelse.
- Trender i diagnostikk og behandling
- I tillegg ble en Kaplan-Maier graf brukt til å beskrive overlevelse blant pasienter operert for ikke-småcellet lungekreft for hele gruppen, samt avhengig av pre- og postoperativt stadium.

3. Resultater

3.1 Pasientkarakteristikk

Tabell 1.1 Pasientkarakteristikk

Pasientkarakteristikk for 1159 pasienter kirurgisk behandlet for antatt NSCLC-lungekreft i perioden 2008-2018.

	Median	Minimum	Maximum			
Alder	69	27	88	Intraoperative faktorer		
FEV%	77,0	1,0	180,0	Tilgang	Thorakoskopi	61,8
Tumor størrelse (mm)	25,0	1,0	127,0		Thorakotomi	38,2
Preoperative faktorer				Inngrep	Bilektomi	5,3
			%		Kileeksisjon	8,6
Kjønn	Mann		51,9		Lobektomi	80,2
	Kvinne		48,1		Pulmektomi	4,9
Komorbiditet: CCI	2-3p		11,5		Sleevereseksjon	0,2
	4-6p		74,3		Annet	0,9
	≥7p		14,2	Postoperative faktorer		
Tobakk	Ja		93,0	Størrelse	0-10	6,7
	Nei		7,0		11-20	29,8
Tidl./pågående cancer	Ingen		68,2		21-30	25,8
	Tidl./samtidig cancer		31,8		31-50	21,0
Utredningssted	Trondheim		43,9		51-70	9,8
	Tynset		0,2		>70	6,9
	Levanger		14,8	Postoperativ histologi	Platepitelkarsinom	27,2
	Namsos		3,4		Adenokarsinom	53,4
	Orkanger		2,8		Annet	11,6
	Kristiansund		1,6		Benignt	4,8
	Molde		13,1		Metastae	2,8
	Ålesund		15,1		Ukjent	0,2
	Volda		4,8	Senere cancer	Ingen	57,8
	Røros		0,3		Senr. cancer, ikke lunge	10,7
	SUS		0,1		Residiv/ny lungecancer	12,7
Biopsi	CT-veiledet		33,4		Metastase	18,8
	Bronkoskopisk		21,6	pN	pN0	80,4
	Nei		45,0		pN1	13,5
					pN2	6,2

Tumorstørrelse: Postoperativ (patologisk undersøkt) tumorstørrelse.

Komorbiditet: CCI: Charlson comorbidity scale index: Brukes for å beregne pasientenes ti-årsoverlevelse basert på pasientens alder og komorbiditet. For hver faktor i indeksen får pasienten ett eller to poeng, og en høyere poengsum indikerer redusert prognose for ti år. (5). En score på 4 indikerer for eksempel en tiårs-overlevelse på 53%.

Tobakk = Er oppgitt som enten JA eller NEI. Dette er fordi få journaler hadde angitt kvantitative størrelser. Tidligere røykere som har sluttet er også inkludert i JA-kategorien.

Tidligere/pågående cancer: Pasienter med tidligere/pågående cancer diagnose i tillegg til lungecanceren. Blant de typene cancer som ble inkludert var blant annet brystkreft, prostatakreft, blærekreft, tarmkreft, analkreft og testikkelkreft.

Biopsi: Om preoperativ biopsi er foretatt CT-veiledet, bronkoskopisk eller om preoperativ biopsi mangler. Bronkoskopisk biopsi inkluderer transbronkial biopsi, cytologi og børsteprøve.

Flere synkrone svulster: To eller flere svulster i lungene.

Inngrep: Hvilket kirurgisk inngrep som er utført.

Størrelse: Postoperativ (patologisk undersøkt) tumorstørrelse.

Postoperativ histologi: Patologisk verifisert histologi. Annet inkluderer: Karsinoid, storcellet karsinom, SCLC, NSCLC uspesifisert

Senere cancer: Ingen: Antatt cancerfri ved død eller ved slutten av oppfølgingsperioden.

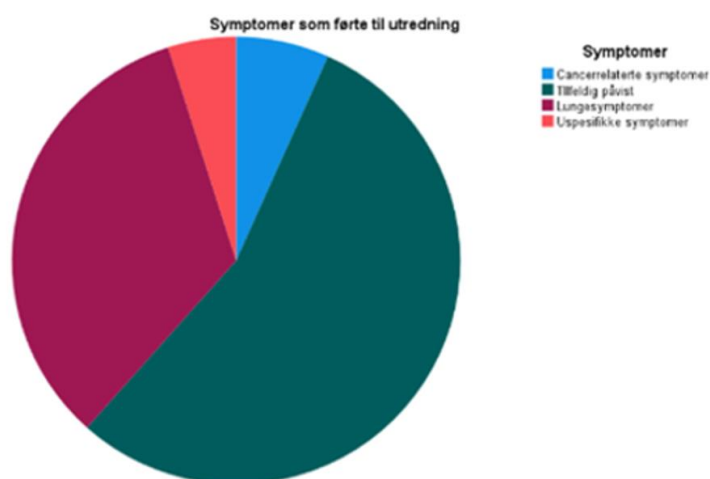
Senere cancer: Pasienter som ble diagnostisert med en annen type cancer postoperativt.

PN: Hvorvidt den postoperative histologien har vist infiltrasjon i hhv N1- og N2-lymfeknuter.

3.2 Symptomer

Tabell 2.1 Symptomer hos hele pasientgruppen

Tabellen viser hvilke symptomer som fører til utredning for hele pasientgruppen, 1159 pasienter

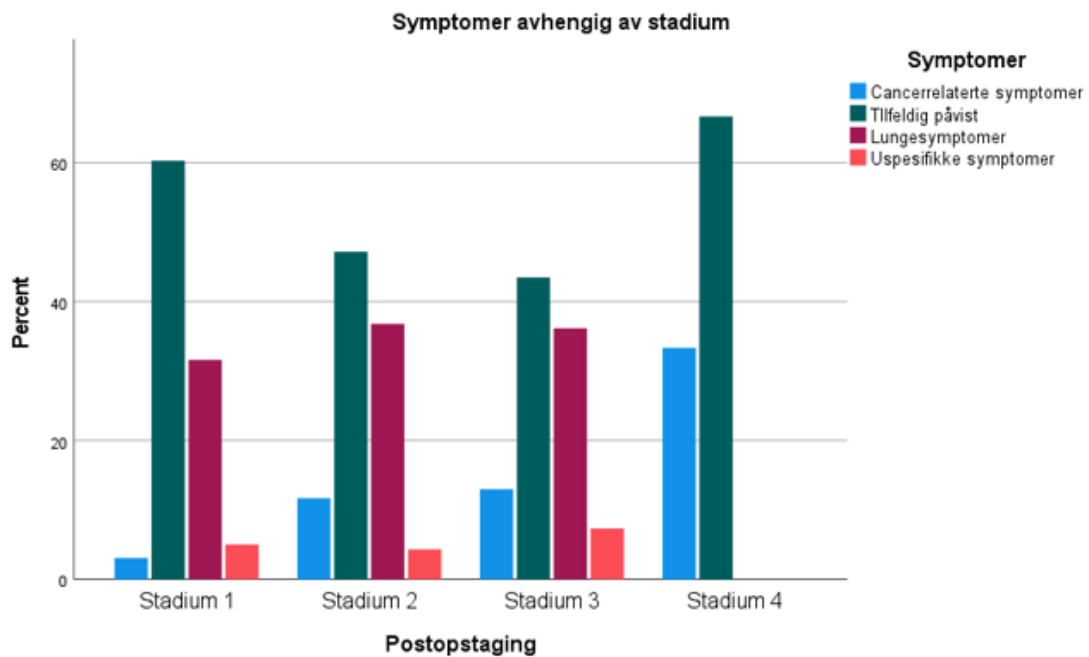


55,3% av pasientene har en tilfeldig påvist lungecancer. 33,0% har lungesyntomer, 4,9% har uspesifikke symptomer. 6,7% har cancerrelaterte symptomer.

Tabell 2.2 Symptomer avhengig av postoperativt stadium

Tabellen viser hvilke symptomer som fører til utredning avhengig av postoperativt hos stadium hos de 1030 pasientene som har postoperativt stadium.

Postopstaging	Stadium	Symptomer							
		Cancerrelaterte symptomer		Tilfeldig påvist		Lungesyntomer		Uspesifikke symptomer	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Postopstaging	Stadium 1	19	3,1%	372	60,3%	195	31,6%	31	5,0%
	Stadium 2	27	11,7%	109	47,2%	85	36,8%	10	4,3%
	Stadium 3	23	13,0%	77	43,5%	64	36,2%	13	7,3%
	Stadium 4	2	33,3%	4	66,7%	0	0,0%	0	0,0%



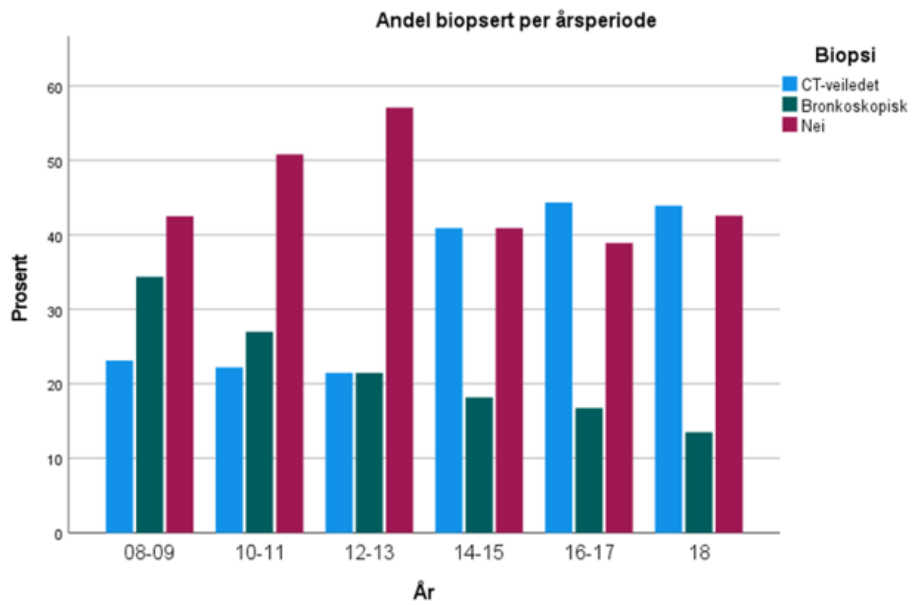
Det er viktig å være klar over at tabellen viser prosentvis fordeling av symptomer innad i de ulike stadiene og kan være misvisende hvis det ikke ses i sammenheng med absolutt-tallene angitt i tabellen over. Dette gjelder spesielt stadium 4 som kun består av 6 pasienter.

3.3 Diagnostikk

Tabell 3.1 Andel biopsert per årsperiode

Tabell 2.1 viser distribusjon i prediagnostisk biopsi per årsperiode hos hele pasientgruppen, inkludert 1159 pasienter.

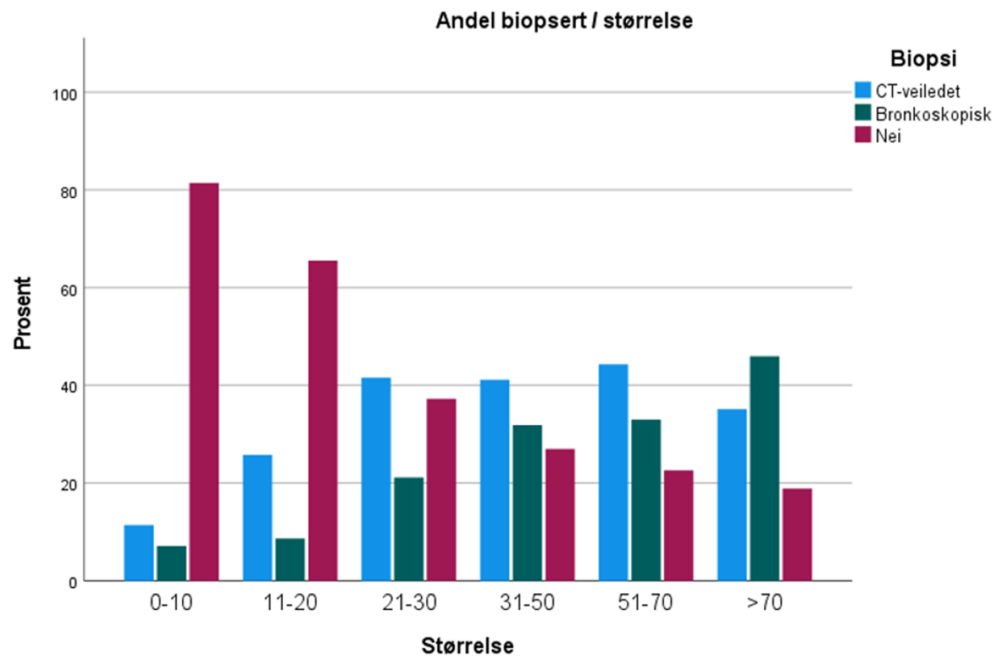
		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
		%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall
Biopsi	CT-veiledet	23,4%	37	23,1%	43	21,2%	44	41,4%	91	44,6%	107	44,2%	65
	Bronkoskopisk	34,2%	54	26,9%	50	22,6%	47	18,2%	40	16,7%	40	12,9%	19
	Nei	42,4%	67	50,0%	93	56,3%	117	40,5%	89	38,8%	93	42,9%	63



Tabell 3.2 Andel biopsert fordelt på størrelse

Tabell 2.2 viser fordelingen av biopsi hos svulster avhengig av størrelse. Antall pasienter er 1081. Pasienter uten postoperativ størrelse er ikke inkludert.

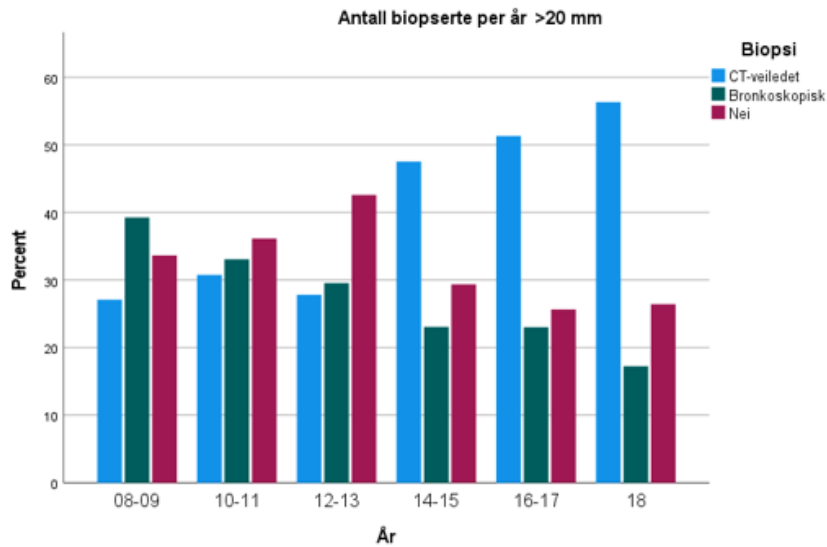
		Størrelse											
		0-10		11-20		21-30		31-50		51-70		>70	
Biopsi		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
	CT-veiledet	10	13,2%	84	26,2%	117	42,1%	92	40,7%	47	44,3%	26	35,1%
	Bronkoskopisk	8	10,5%	29	9,0%	58	20,9%	72	31,9%	35	33,0%	34	45,9%
	Nei	58	76,3%	208	64,8%	103	37,1%	62	27,4%	24	22,6%	14	18,9%



Tabell 3.3 Andel biopsert >20 mm

Tabell 2.3 beskriver distribusjon i prediagnostisk biopsi hos de pasienter som har en postoperativ tumorstørrelse >20 mm. Inkluderer 734 pasienter. Pasienter med postoperativ størrelse <20 mm er ikke inkludert.

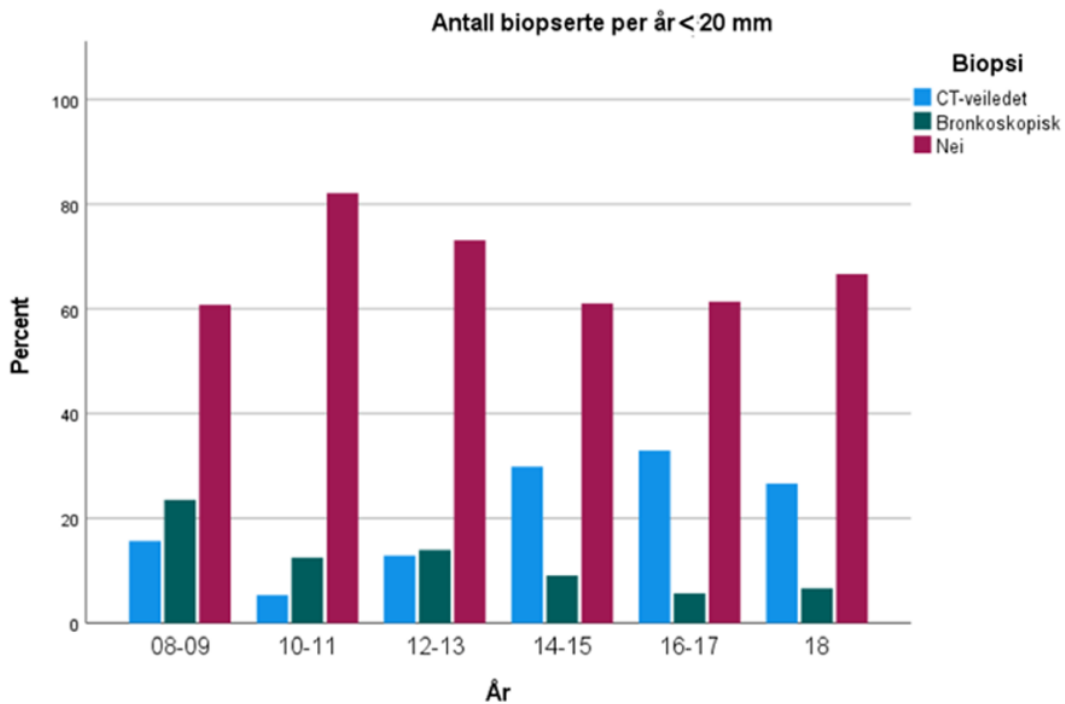
		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Biopsi	CT-veiledet	29	27,1%	40	30,8%	32	27,8%	68	47,6%	78	51,3%	49	56,3%
	Bronkoskopisk	42	39,3%	43	33,1%	34	29,6%	33	23,1%	35	23,0%	15	17,2%
	Nei	36	33,6%	47	36,2%	49	42,6%	42	29,4%	39	25,7%	23	26,4%



Tabell 3.4 Andel biopsert < 20 mm

Tabell 2.4 beskriver distribusjon i prediagnostisk biopsi hos de pasienter som har en postoperativ tumorstørrelse <20 mm. Inkluderer 425 pasienter. Pasienter med postoperativ størrelse >20 mm er ikke inkludert

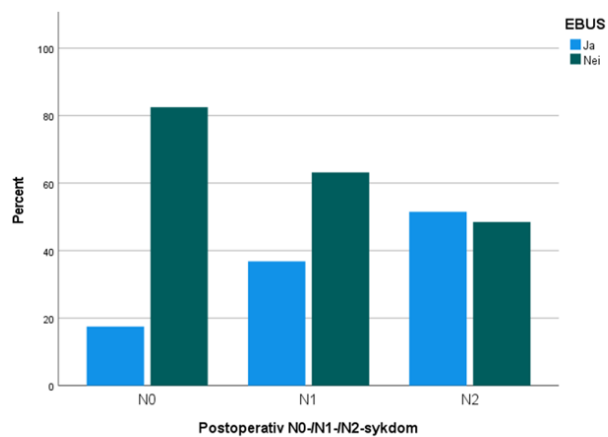
		År											
		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
Biopsi		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Biopsi	CT-veiledet	8	15,7%	3	5,4%	12	12,9%	23	29,9%	29	33,0%	16	26,7%
	Bronkoskopisk	12	23,5%	7	12,5%	13	14,0%	7	9,1%	5	5,7%	4	6,7%
	Nei	31	60,8%	46	82,1%	68	73,1%	47	61,0%	54	61,4%	40	66,7%



Tabell 3.5 EBUS og N0-/N1-/N2-sykdom

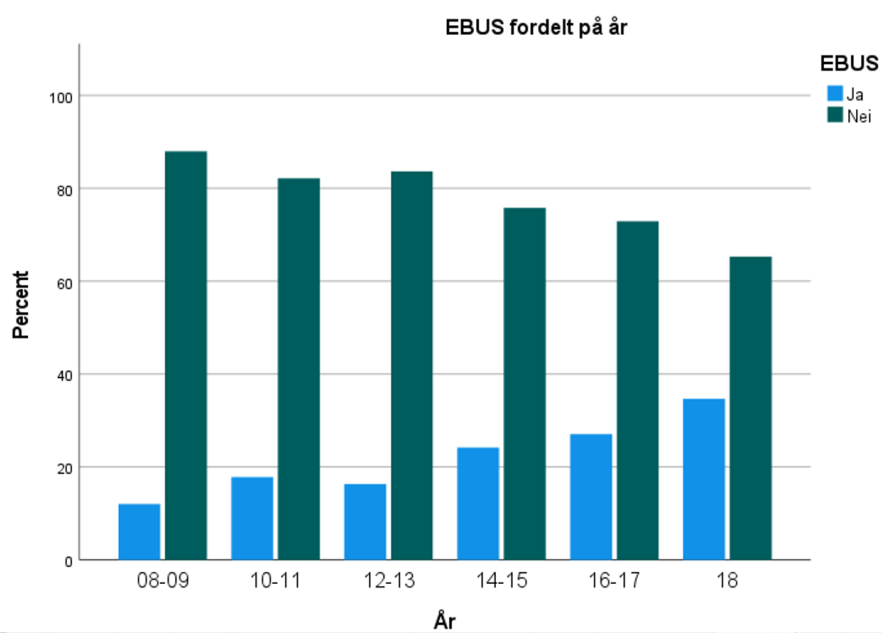
Tabellen beskriver hvordan fordelingen av EBUS er i forhold til postoperativ N0-N1-N2-sykdom. Antall pasienter er 1067. Pasientene uten postoperativ N-status er ikke inkludert.

EBUS		N0-/N1-/N2-sykdom					
		N0		N1		N2	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%
Ja	150	17,5%	53	36,8%	34	51,5%	
Nei	707	82,5%	91	63,2%	32	48,5%	



Tabell 3.6 Utvikling i EBUS fordelt på år
 EBUS fordelt på år. 1159 pasienter.

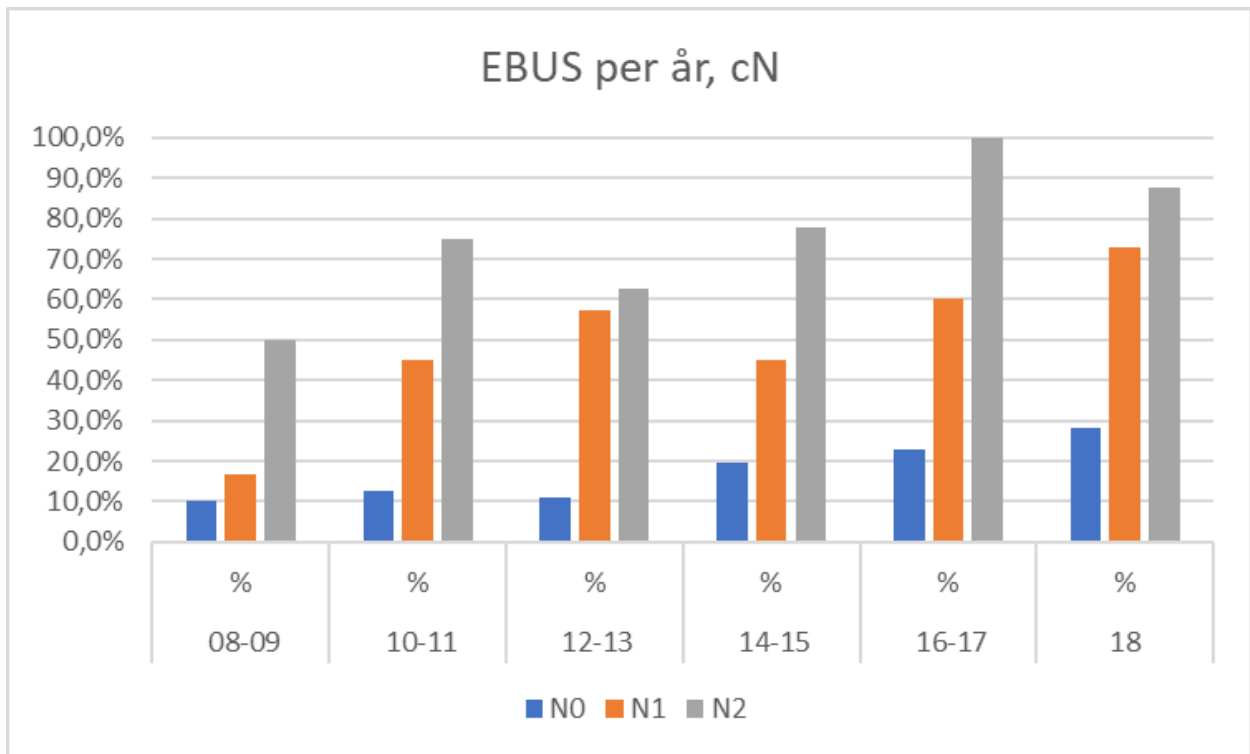
		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
		%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall
EBUS	Ja	12,0%	19	17,8%	33	16,3%	34	24,2%	53	27,1%	65	34,7%	51
	Nei	88,0%	139	82,2%	152	83,7%	174	75,8%	166	72,9%	175	65,3%	96



Tabell 3.7 Utvikling i EBUS fordelt på cN per årsperiode

1149 pasienter med cN-staging. Tabell viser prosentvis andelen av pasienter med utført EBUS avhengig av cN per årsperiode. Pasienter uten cN staging er ikke inkludert.

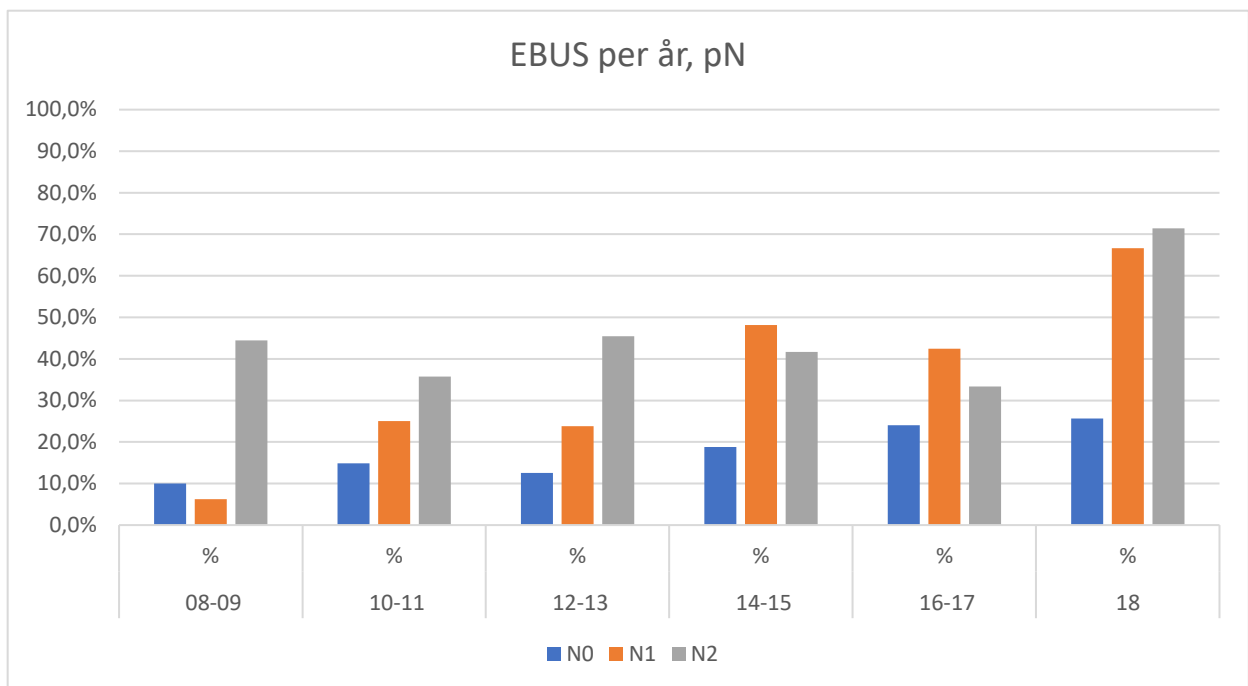
	08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
N0	14	10,1%	20	12,7%	20	10,9%	37	19,7%	49	22,7%	36	28,1%
N1	2	16,7%	9	45,0%	8	57,1%	9	45,0%	9	60,0%	8	72,7%
N2	2	50,0%	3	75,0%	5	62,5%	7	77,8%	7	100,0%	7	87,5%



Tabell 3.8 Utvikling i EBUS fordelt på pN per årsperiode

1102 pasienter med pN-staging. Tabell viser prosentvis andelen av pasienter med utført EBUS avhengig av pN per årsperiode. Pasienter uten pN staging er ikke inkludert.

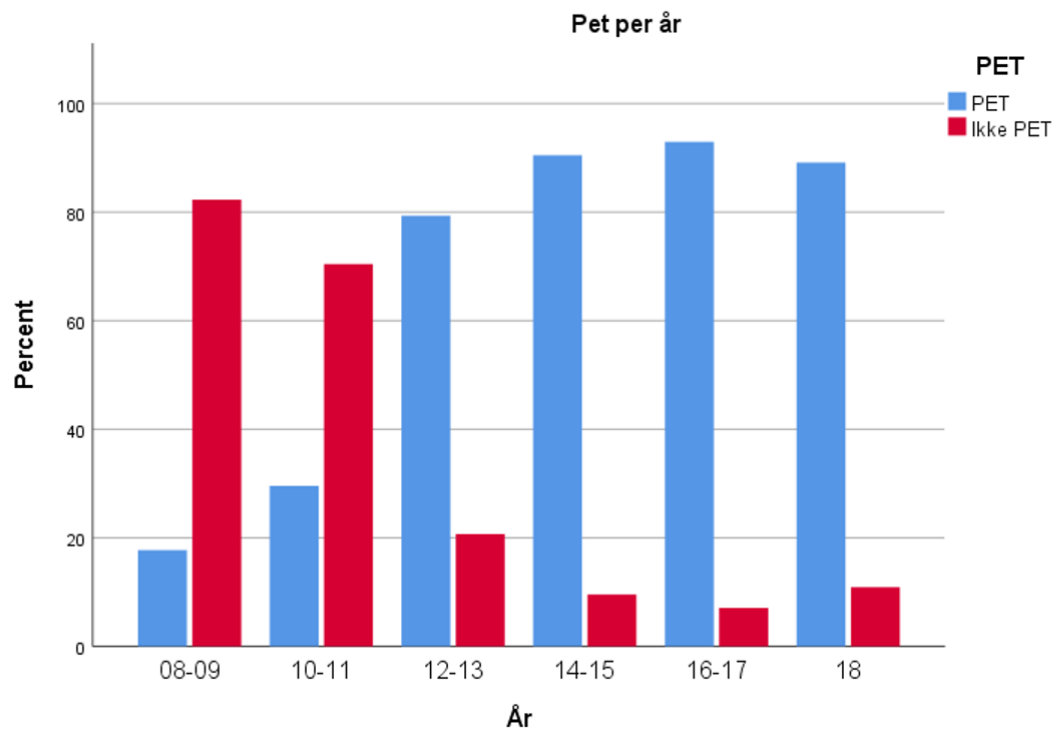
	08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
N0	12	10,0%	21	14,9%	19	12,6%	32	18,8%	43	24,0%	28	25,7%
N1	1	6,3%	5	25,0%	5	23,8%	13	48,1%	14	42,4%	12	66,7%
N2	4	44,4%	5	35,7%	5	45,5%	5	41,7%	7	33,3%	10	71,4%



Tabell 3.9: Utvikling i bruk av PET-CT

Viser utvikling i bruk av PET-CT i årene 2008 til 2018. Antall pasienter=1159.

		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
PET	PET	28	17,7%	55	29,6%	165	79,3%	199	90,5%	223	92,9%	131	89,1%
	Ikke PET	130	82,3%	131	70,4%	43	20,7%	21	9,5%	17	7,1%	16	10,9%

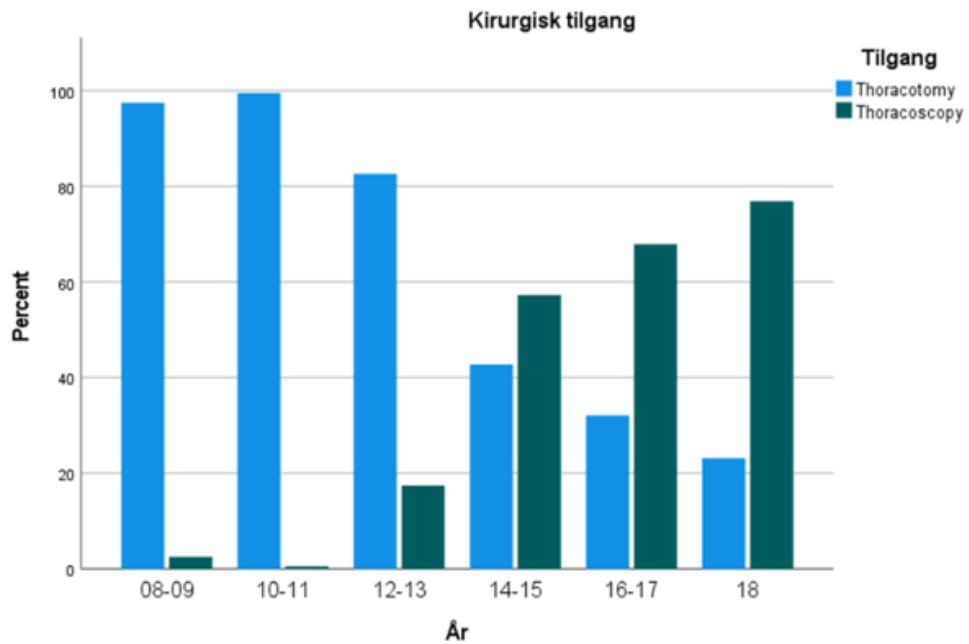


3.4 Behandling

Tabell 4.1: Thorakoskopi og thorakotomi

Viser utvikling i thorakoskopi vs. thorakotomi i årene 2008 til 2018. 1159 pasienter.

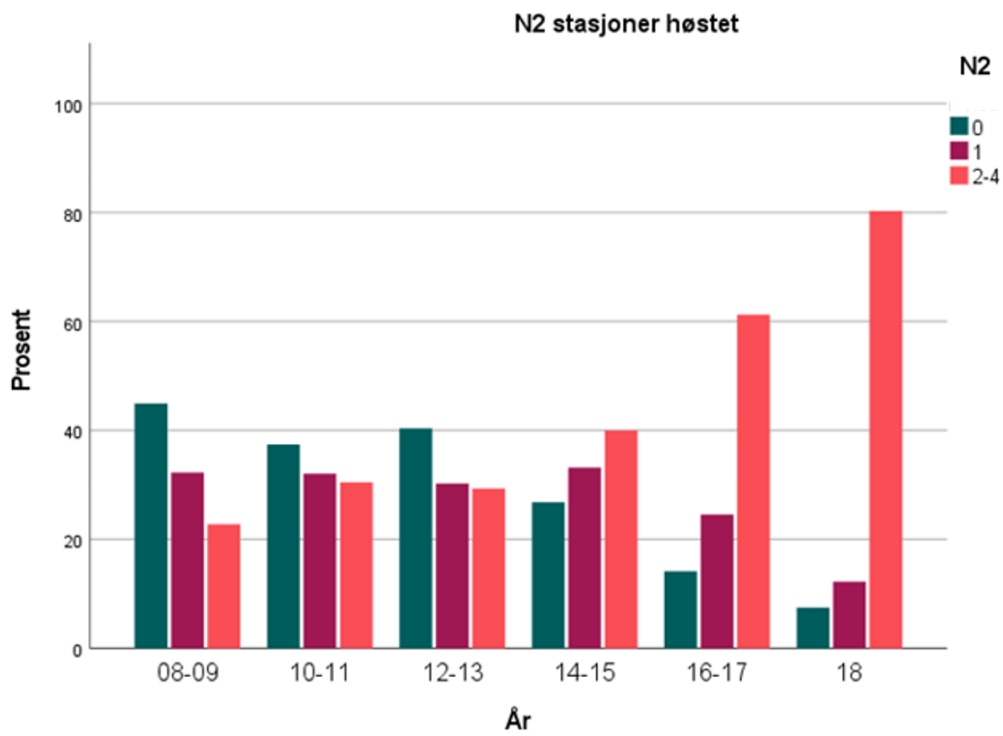
		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Tilgang	Thoracotomy	154	97,5%	185	99,5%	172	82,7%	94	42,7%	77	32,1%	34	23,1%
	Thoracoscopy	4	2,5%	1	0,5%	36	17,3%	126	57,3%	163	67,9%	113	76,9%



Tabell 4.2 N2-stasjoner høstet

Følgende tabell viser antall høstede lymfeknuter høstet i perioden 2008-2018. Antall pasienter er 1159.

		År											
		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
N2	0	71	44,9%	69	37,1%	84	40,4%	59	26,8%	34	14,2%	11	7,5%
	1	51	32,3%	60	32,3%	63	30,3%	73	33,2%	59	24,6%	18	12,2%
	2-4	36	22,8%	57	30,6%	61	29,3%	88	40,0%	147	61,3%	118	80,3%



3.5 Histologi

Tabell 5.1 Postoperativ histologi fordelt på år

Postoperativ histologi fordelt på år for 1111 pasienter. Pasienter som ikke postoperativ histologi.

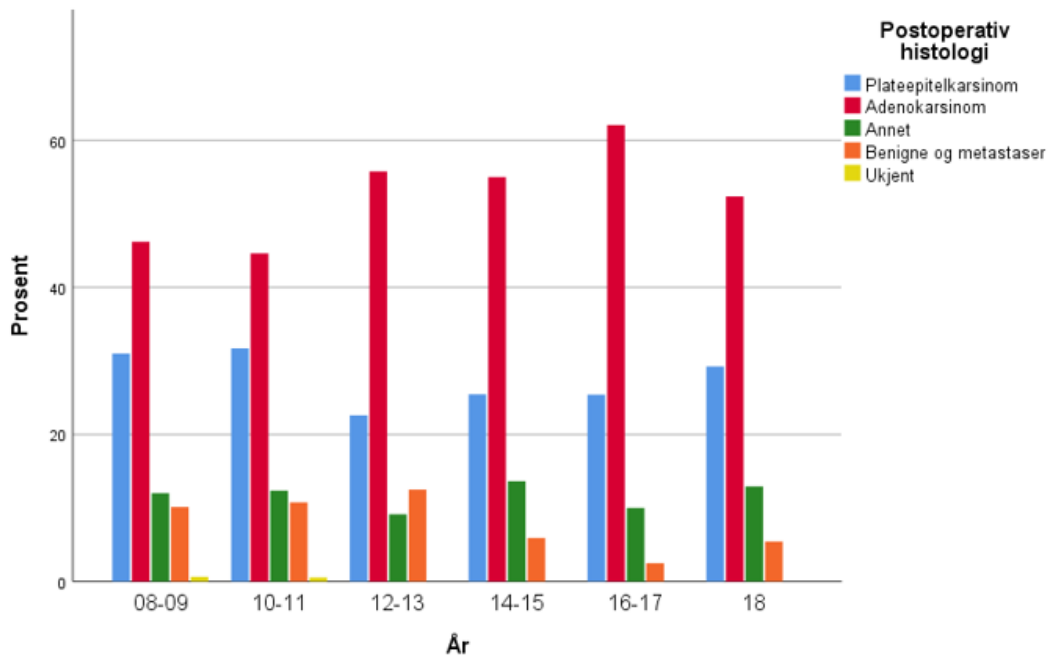
Annet: Karsinoid, storcellet karsinom, SCLC, NSCLC uspesifisert

Benignt: Fibrom, abscess, organiserende pneumoni, revmatoid knute, vaskulitt.

Metastase: Lungemetastaser fra annen primærcancer.

Ukjent: Ukjent postoperativ histologi

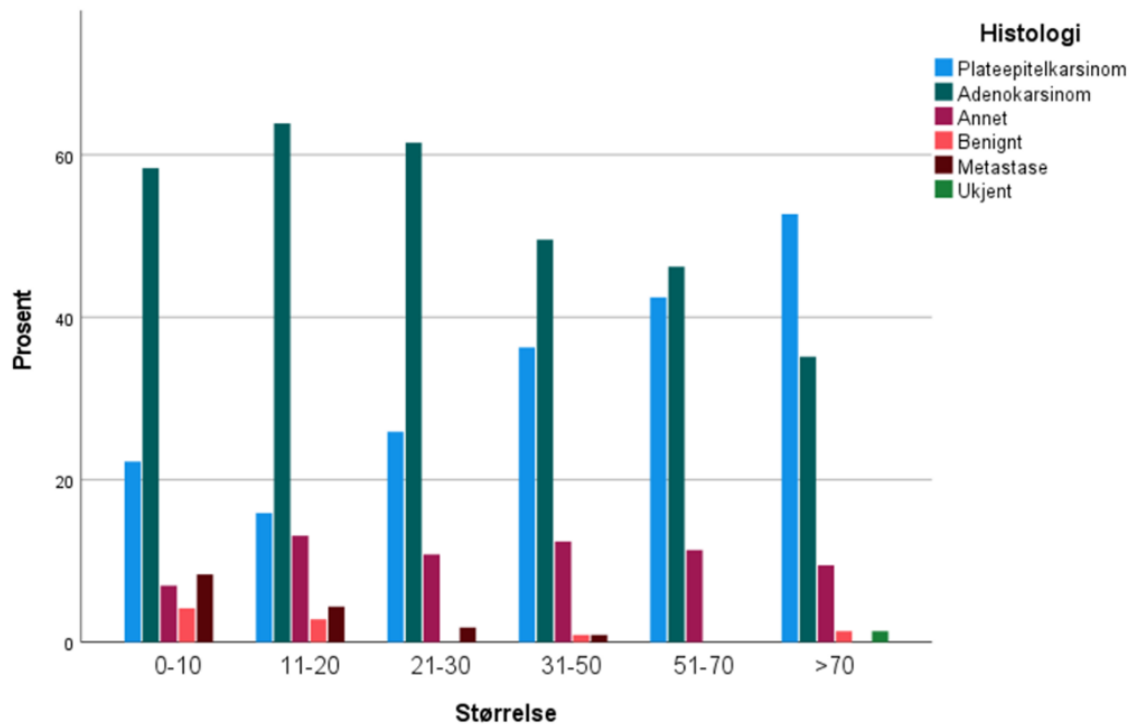
		År											
		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
Postoperativ histologi		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
	Plateepitelkarsinom	49	31,0%	59	31,7%	47	22,6%	56	25,5%	61	25,4%	43	29,3%
	Adenokarsinom	73	46,2%	83	44,6%	116	55,8%	121	55,0%	149	62,1%	77	52,4%
	Annet	19	12,0%	23	12,4%	19	9,1%	30	13,6%	24	10,0%	19	12,9%
	Benigne og metastaser	16	10,1%	20	10,8%	26	12,5%	13	5,9%	6	2,5%	8	5,4%
	Ukjent	1	0,6%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%



Tabell 5.2 Postoperativ histologi fordelt på størrelse

Postoperativ histologi fordelt på størrelse for 1111 pasienter som har oppgitt postoperativ størrelse.

Histologi		Størrelse											
		0-10		11-20		21-30		31-50		51-70		>70	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Plateepitelkarsinom		16	22,2%	51	15,9%	72	25,9%	82	36,3%	45	42,5%	39	52,7%
Adenokarsinom		42	58,3%	205	63,9%	171	61,5%	112	49,6%	49	46,2%	26	35,1%
Annet		5	6,9%	42	13,1%	30	10,8%	28	12,4%	12	11,3%	7	9,5%
Benignt		3	4,2%	9	2,8%	0	0,0%	2	0,9%	0	0,0%	1	1,4%
Metastase		6	8,3%	14	4,4%	5	1,8%	2	0,9%	0	0,0%	0	0,0%
Ukjent		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%

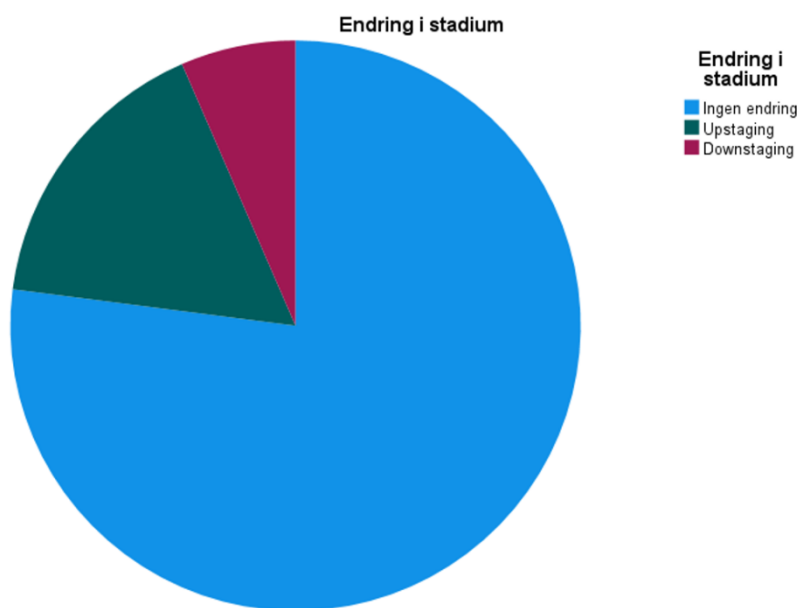


3.6 Korrelasjon staging

Tabell 6.1 Korrelasjon mellom pre- og postoperativ staging

Korrelasjon mellom pre- og postoperativ histologi for 1028 pasienter med både pre- og postoperativ staging.

		Antall	%
Endring i stadium	Ingen endring	792	77,0%
	Upstaging	169	16,4%
	Downstaging	67	6,5%



Tabell 6.2 Krysstabell pre- og postoperativ staging

Denne tabellen viser sammenhengen mellom pre- og postoperativ staging, og viser om det skjer up- eller downstaging og hvor hyppig dette skjer.

		Postopstaging							
		Stadium 1		Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Preoperativ stadium	Stadium 1	578	84,0%	78	11,3%	32	4,7%	0	0,0%
	Stadium 2	32	15,5%	119	57,5%	56	27,1%	0	0,0%
	Stadium 3	5	4,0%	34	27,0%	87	69,0%	0	0,0%
	Stadium 4	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	6	85,7%

Tabell 6.3 Up- og downstaging basert på N-status

Tabellen viser endringer i N-sykdom fra preoperativ diagnostikk til postoperativ patologi. Gjelder 1083 pasienter.

Upstaging= For eksempel økning fra cN=0 til pN=1.

Downstaging= For eksempel reduksjon fra cN=1 til pN=0.

		Antall	%
Endring i N	Ingen endring	875	81,3%
	Upstaging	152	14,1%
	Downstaging	49	4,6%

Tabell 6.4 Krysstabell pre- og postoperativ N-staging

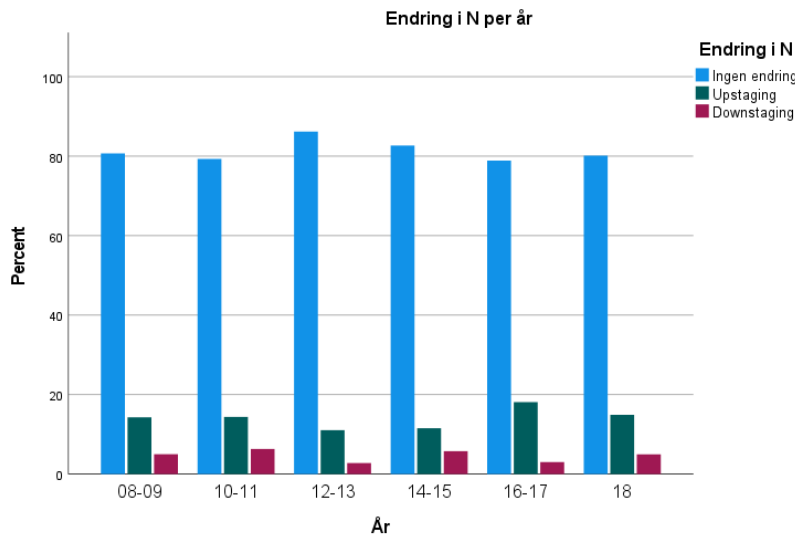
Tabellen viser sammenheng mellom cN og pN, om det skjer en endring og hvor hyppig dette skjer.

		pN					
		N0		N1		N2	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%
cN	N0	821	86,1%	92	9,6%	41	4,3%
	N1	29	34,1%	37	43,5%	19	22,4%
	N2	16	41,0%	4	10,3%	19	48,7%

Tabell 6.5: Up- og downstaging basert på N-status per årsperiode

Tabellen viser endring i N-status fordelt på årsperiode. Gjelder 1079 pasienter som har N-status både pre- og postoperativt.

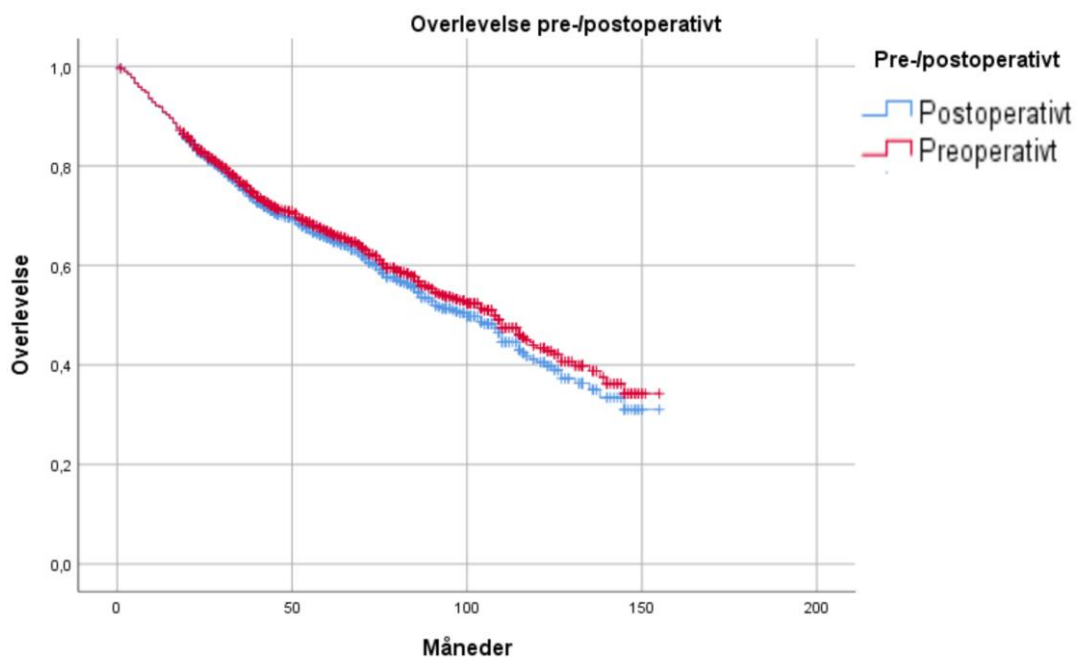
		08-09		10-11		12-13		14-15		16-17		18	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Endring i N	Ingen endring	113	80,7%	138	79,3%	156	86,2%	172	82,7%	183	78,9%	113	80,1%
	Upstaging	20	14,3%	25	14,4%	20	11,0%	24	11,5%	42	18,1%	21	14,9%
	Downstaging	7	5,0%	11	6,3%	5	2,8%	12	5,8%	7	3,0%	7	5,0%



3.7 Overlevelse

Tabell 7.1 Overlevelse for hele gruppen

Tabellen viser overlevelse for hele gruppen før og etter kirurgi. Preoperativt er alle pasienter med på forhånd antatt lungecancer (1159 pasienter), mens postoperativt er alle pasienter med postoperativt verifisert lungecancer (1070 pasienter). Pasienter med ukjent (n=2) og benign histologi(n=55) samt metastaser (n=32).



Median overlevelse for preoperativgruppen er 108,0 måneder med et konfidensintervall 97,5-118,5 måneder. Gjennomsnitt er 95,6 måneder med et konfidensintervall. 91,7-99,7.

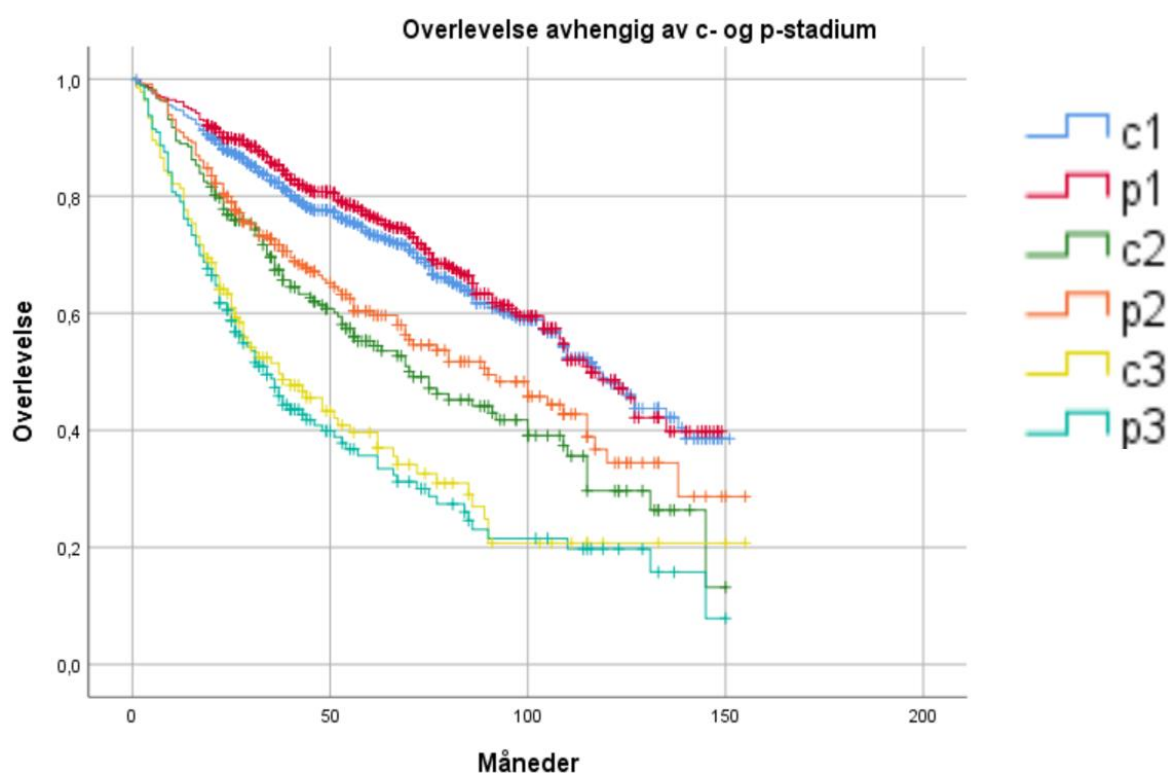
Median overlevelse for postoperativ-gruppen er 100,0 måneder med et konfidensintervall 90,8-109,2, mens gjennomsnitt er 92,7 måneder med et konfidensintervall 88,6-97,0.

Tabell 8.3 Overlevelse pre- vs. postoperativt stadium

Kaplan-Meier grafen sammenligner overlevelse for ulike c- og p-stadier.

Means and Medians for Survival Time								
KaplanMaier	Estimate	Std. Error	Mean ^a		Estimate	Std. Error	Median	
			95% Confidence Interval				95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
c1	102,048	2,376	97,391	106,704	118,000	5,148	107,910	128,090
p1	103,330	2,567	98,298	108,362	116,000	5,042	106,118	125,882
c2	78,818	4,221	70,545	87,090	71,000	10,291	50,829	91,171
p2	87,769	4,468	79,012	96,526	90,000	12,940	64,638	115,362
c3	59,993	5,529	49,156	70,830	37,000	7,230	22,829	51,171
p3	55,282	4,449	46,561	64,003	34,000	3,605	26,935	41,065
Overall	93,322	1,507	90,368	96,275	104,000	3,563	97,016	110,984

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.



De to øverste linjene viser overlevelse måneder for c- og p-stadium 1, deretter stadium 2 og 3. Stadium 4 er ikke inkludert i analysen da antall pasienter er for lite.

4. Diskusjon

4.1 Symptomer

Symptomene ved lungekreft varierer fra pasient til pasient. Vage symptomer og sen diagnose fører til høy mortalitet (6). Det er likevel noen symptomer som er typiske for lungekreft. Hemoptyse er ansett å ha størst diagnostisk verdi (3). Lungekreft kan også bli oppdaget tilfeldig på bildediagnostikk utført på andre indikasjoner enn lungekreft.

I vårt materiale ser vi at de aller fleste pasientene har fått en tilfeldig påvist lungecancer. Andelen tilfeldig oppdagede synker jo høyere stadium tumor er i. Dette er i tråd med at lungekreft ofte oppdages under utredning på andre indikasjoner enn symptomer fra lunger- og luftveier (1).

De fleste pasientene definert med cancerrelaterte symptomer er pasienter med hemoptyse. Hemoptyse er ansett til å ha størst diagnostisk verdi (3) for lungekreft, selv om det også kan peke på andre lungetilstander som tuberkulose, lungeemboli og pneumoni(7). Pasienter med smerter i thorax, hoste og vekttap og pasienter med cerebrale symptomer med påviste metastaser er også inkludert i gruppen med cancerrelaterte symptomer. Andelen med cancerrelaterte symptomer øker med høyere stadium, noe som er i tråd med det man forventer.

Andre symptomer utenom hemoptyse inkluderer hoste, bryst-skulder smerter, dyspnoe, vekttap, heshet og fingerclubbing. Hvis disse symptomene er tilstede uten en plausibel forklaring, eller hvis varigheten overstiger tre uker anbefales det i henhold til norske retningslinjer henvisning til røntgen thorax (1). Vi ser som ventet også en økning i andelen med lungesyntomer hos pasienter i høyere stadium. Det er likevel en usikkerhet knyttet til sammenheng mellom lungekreft og denne typen symptomer. Dette er fordi symptomene kan være direkte cancerrelaterte, kan skyldes andre lungesykdommer hos pasienten eller være en kombinasjon av disse.

Andelen uspesifikke symptomer øker også fra stadium 1 til 2-4. Dette er også å forvente. Av samme grunn som tidligere er denne variabelen også usikker. Uspesifikke symptomer behøver ikke å være cancerrelaterte. Slapphet, vekttap og redusert allmenntilstand kan være symptomer på lungekreft, men kan også peke på en rekke tilstander urelatert til dette.(8)

Symptomene er hentet ut retrospektivt fra pasientjournaler i Doculive, og vurdert for hvert enkelt tilfelle. Dette betyr at man er prisgitt at opplysningene i journalen er korrekte og at feil, misforståelser og feiltolkninger i journalen gir feil i materialet.

4.2 Diagnostikk

Et annet viktig aspekt i diagnostikken er invasive teknikker. I de fleste tilfeller er en biopsi ønskelig. Hvordan dette gjøres avhenger av tumors lokalisasjon. Tumorer som ligger nære luftveiene kan bli biopsert transbronkialt ved hjelp av et bronkoskop, mens perifere tumorer kan nås gjennom CT- eller ultralyd-veiledet transthorakal biopsi.

CT-veiledet biopsi har økt i løpet av perioden. Det har vært en stor økning fra 2012-13 til 2013-14. Samtidig ser man at andelen bronkoskopisk biopserte har gått ned i perioden. Til tross for denne økte fordelingen i favør CT-veiledet biopsi mangler en stor andel fremdeles biopsi preoperativt.

Når man sammenligner tumorene med størrelse 11-20 mm med de som er 21-30 mm ser man både at andelen CT-veiledet biopsi og bronkoskopisk biopserte øker mye samtidig som andelen ikke-biopserte reduseres. Derfor ble det satt et «cut-off» på 20 mm, for å sammenligne tumorene over og under denne størrelse og se om fordelingen i biopsi i perioden 2008-2018 for svulstene over og under 20 mm i størrelse samsvarer med fordelingen for hele gruppen, eller om endringen i biopsitakingen har skjedd i gruppen som helhet.

Blant tumorene >20 mm finner vi samme mønster som hele gruppen. Her gjenfinnes også økningen i CT-veiledet biopsi. Andelen bronkoskopiske biopserte synker, mens færre mangler biopsi enn det som er tilfellet for gruppen som helhet. For gruppen <20 mm finner vi faktisk også en økning i CT-veiledet biopsi. Det later også her til å være en nedgang i andelen bronkoskopisk biopserte. Andelen ikke-biopserte er hos denne gruppen er desto høyere.

Det kan derfor se ut til å være økt andel CT-veiledete biopsier hos gruppen som helhet. Dette er en endring som ser ut til å ha skjedd fra 2012-2013 til 2014-2015. Dette kan kanskje settes i sammenheng med et økt fokus på biopsi på MDT-møtene i denne perioden.

Det ser også ut til at andelen ikke-biopserte holder seg relativt stabil for hele gruppen. At mange svulster fortsatt er uten biopsi preoperativt kan forklares med at det på grunn av bedre diagnostikk oppdages og opereres mindre svulster og subsolide lesjoner som er for små til at man kan få en preoperativ histologi av tumor. I 2005 kom det anbefalinger fra Fleischner Society om utredning av små lesjoner. I 2017 kom det en oppdatert versjon (9). Med disse retningslinjene har sannsynligvis også kunnskapen om håndtering av disse økt.

Andelen med PET-CT har også økt markant siden starten av perioden. Dette er også i tråd med nasjonale retningslinjer (1). PET-CT har stor verdi i å differensiere mellom benigne og maligne lymfeknuter og er veldig nyttig i stagingen av kreften. Dette er videre med på å bestemme hvilken behandling som skal gis (10). Årsaken til at «bare» 90% har PET-CT i 2018 skyldes at en del som opereres har små svulster der gevinsten med PET-CT er liten eller at svulsten vært fulgt over en lengre periode på forhånd og at man beslutter å operere først når man ser vekst i tumor.

Hvis bildediagnostikken viser cancersuspekterte lymfeknuter vil det være behov for invasiv diagnostikk for vevsprøve. I vårt materiale ser vi at bruken av EBUS øker med høyere N-staging. Dette gjelder både for cN og pN. Vi ser at det er økt hyppighet av EBUS generelt i løpet av årsperioden, noe som er i tråd med økt fokus på diagnostikk av lymfeknuter preoperativt i retningslinjene samt den økte bruk av PET (1).

4.3 Behandling

Det har i perioden vært en markant økning i bruk av thorakoskopi. Dette er i samsvar med norske retningslinjer der minimalt invasive teknikker er anbefalt. Den anbefalte kirurgiske tilgangen ved behandling av stadium I tumor er video assistert thorakoskopisk kirurgi (VATS). VATS er vist å redusere perioperative komplikasjoner, postoperativ smerte, og har mindre negativ påvirkning på postoperativ lungefunksjon enn alternativet som er thorakotomi. VATS fører ikke til dårligere kvalitet til tross for at teknikken er mindre invasiv (1).

Til tross for økt bruk av thorakoskopisk tilgang har det i samme tidsperiode har vært en økning i antall høstede lymfeknutestasjoner, noe som også er i samråd med gjeldende anbefalinger. Lymfeknutehøsting er anbefalt og er antatt å vise bedre resultater på overlevelse (11). Antall høstede N2-stasjoner har altså økt til tross for økt bruk av minimalt invasiv teknikk.

4.4. Histologi

Ikke småcellet lungekreft er videre inndelt i undergrupper, hvor adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellekarsinom er mest prevalent(12). Adenokarsinomer står for 60%, mens plateepitelkarsinom utgjør 25% av NSCLC (1). Dette stemmer ganske bra overens med våre tall når man legger til grunn at tallmaterialet også inkluderer andre svulster enn NSCLC, eksempelvis benigne svulster og metastaser.

Vi ser at andelen opererte benigne svulster og metastaser synker med årene, noe som kan indikere at den preoperative diagnostikken har blitt bedre slik at man kan unngå unødvendige operasjoner.

4.5. Korrelasjon staging

Basert på diagnostikken vil tumoren bli gitt en staging i henhold til TNM-klassifikasjonen. TNM-systemet differensierer mellom cTNM og pTNM. Best mulig kartlegging av kreften preoperativt er viktig for å kunne tilby best mulig behandling (1). En up- eller downstaging av tumoren innebærer at tumoren er større eller mindre enn det man forventer, har vokst inn i bestemte strukturer, for eksempel pleura, eller har spredning til lymfeknuter som man på forhånd ikke forventet, eller at lymfeknuter ikke er affisert. Dette kan påvirke behandling og prognose for pasientene.

Ifølge en studie får 17% av pasienter med stadium 1 NSCLC et høyere stadium postoperativt (13). I våre data er andelen 16,4%, men da for stadium 1-4. I vårt materiale skjer det i 1/5 av tilfellene en endring fra cN til pN. Hyppigst upstaging og sjeldnere downstaging. Slik upstaging er negativt for pasientens prognose. Samtidig vil upstaging være positivt for pasientens overlevelse fordi man kan oppdage flere som bør ha adjuvant kjemoterapi. Adjuvant kjemoterapi øker pasientens 5-årsoverlevelse etter kirurgi med 5-15% (12).

Årsaken til slike endringer fra cN til pN er at det ofte er vanskelig å finne den nøyaktige cN-statusen. I mange journaler er det uttrykt usikkerhet og mange forbehold. EBUS er i mange tilfeller mislykket eller inkonklusiv, og PET gir ikke alltid et sikkert bilde av lymfeknutestatus. I tillegg kan dette skyldes at pasientenes N1- eller N2-sykdom ikke er tilstrekkelig avdekket i løpet av operasjonen. Det vil si at det fins maligne lymfeknuter som man ikke klarer å påvise i den patologiske vurderingen, spesielt hos pasienter operert tidlig i perioden da færre lymfeknuter ble høstet intraoperativt. Som nevnt tidligere har antall høstede lymfeknuter økt de siste årene, noe som sannsynligvis reduserer sjansen for okkulte maligne lymfeknuter.

Når det gjelder trender i up-downstaging med tanke på N-status pre- og postoperativ er det vanskelig å se at det har skjedd noen endringer i løpet av perioden. Man skulle dog tro at en bedre diagnostikk ville ført til mindre endringer i N-staging. En årsak til at dette ikke nødvendigvis er tilfelle er at det også er høstet flere lymfeknuter enn før. Tidligere kan det ha vært en falsk for lav grad av N-endring fordi man ikke har klart å avdekke endring postoperativt.

Siden pTNM tar utgangspunkt i patologisk klassifikasjon betyr dette at bare kirurgisk behandlede pasienter har et pTNM-staging(12). Ved strålebehandling av svulstene kan man ikke undersøke tumor og nærliggende lymfevev patologisk postoperativt og man kan derfor ikke kontrollere hvor presis den kliniske kartleggingen av kreftsykdommen er.

4.6 Overlevelse

Median overlevelse for hele gruppen ser ut til å synke når man kun inkluderer pasienter hvor postoperativ histologi er primær lungekreft. Dette er i tråd med det man forventer fordi man ekskluderer mange av benigne tilstandene. Samtidig blir pasienter med lungemetastaser fra andre organer også ekskludert. Pasientene med lungemetastaser er en veldig heterogen gruppe med ulike prognoser, og det er vanskelig å vite hvorvidt dette drar overlevelsen i positiv eller negativ retning.

Svulstene som viste seg å være benigne postoperativt var i stor grad i stadium 1 preoperativt. Selv om man korrigerer for de benigne svulstene ser det ut til at overlevelse fra stadium 1 pre- til postoperativt er tilnærmet den samme. Dette kan indikere en god prognose for de minste svulstene som blir operert.

Overlevelsen for stadium 2 ser ut til å øke fra pre- til postoperativt. Mange av svulstene som ble antatt å være stadium 2 har etter postoperativt histologi vist seg å være stadium 3. At disse flyttes over i postoperativt stadium 3 bidrar veldig positivt for overlevelsen for pasientene i postoperativt stadium 2. Dette bidrar også positivt for overlevelsen i stadium 3, da dette vil være mindre svulster med mindre utbredte lymfeknutemetastaser enn de som ble staget til stadium 3 preoperativt. Denne upstagingen kan kanskje knyttes til bedre lymfeknutehøsting som i større grad kartlegger lymfeknutespredning.

I stadium 3 skyldes den økte overlevelsen fra pre- til postoperativt trolig at svulster i lavere stadium viser seg å være stadium 3 ved patologisk vurdering. Av samme grunn som for stadium 2 bidrar dette positivt for overlevelsen.

Stadium 4 har 7 pasienter preoperativt og 6 pasienter postoperativt. Det er derfor vanskelig å kunne si noe om overlevelsen hos disse.

4.7 Svakheter med hovedoppgaven

Oppgaven er en retrospektiv kvalitetsoppgave, der data er hentet ut fra journaler i Doculive. En generell svakhet er nettopp at oppgaven baserer seg på pasientopplysninger fra skriftlige journaler som samles inn i ettertid. Misforståelser, feiltolkninger og mangel på opplysninger i journalene vil dermed føre til feil i våre data.

Ellers er det i denne oppgaven gjennomgått journaler fra 1159 pasienter. Det er hentet ut 70 variabler fra hver enkelt. Det er da garantert gjort tilfeldige mindre feil.

5. Konklusjon

- En stor andel av lungekreft-tilfellene er asymptomatiske, men med økende størrelse øker også andelen kreftrelaterte symptomer og lungesyntomer.
- Diagnostisk har vært en økning i bruk av CT-veiledet biopsi, EBUS og PET.
- Det har vært økende bruk av thorakoskopisk kirurgi og blitt høstet flere lymfeknuter.
- En upstaging skjer i 16,4% av tilfellene, noe som ofte skyldes endringer i lymfeknutestatus
- Overlevelsen er ulik pre- og postoperativt, med unntak av stadium 1 der overlevelsen er tilnærmet lik.

7. Referanser

1. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/>
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>: Helsedirektoratet; 2020
2. Kreftregisteret. Årsrapport 2018, Nasjonalt kvalitetssenter for Lungekreft. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-lungekreft.pdf>; 2018.
3. Narsule CK, Ebright MI, Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. *Cancer J.* 2011;17(1):23-7.
4. Lardinois D DLP, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, Zielinski M, Junker K, Rendina EA, Ris HB, Hasse J, Detterbeck F, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2006;30(5):787-92.
5. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci> 2020 [Available from: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>.
6. Okoli GN, Kostopoulou O, Delaney BC. Is symptom-based diagnosis of lung cancer possible? A systematic review and meta-analysis of symptomatic lung cancer prior to diagnosis for comparison with real-time data from routine general practice. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207686.
7. Skjønsberg OH. Hemoptyse. Store Medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/hemoptyse2019>.
8. Årsaker og symptomer <https://www.lungekreftforeningen.no/arsaker-og-symptomer/>: Lungekreftforeningen; 2020
9. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228-43.
10. Delgado Bolton RC, Calapaqui-Teran AK, Giammarile F, Rubello D. Role of (18)F-FDG PET/CT in establishing new clinical and therapeutic modalities in lung cancer. A short review. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019;38(4):229-33.
11. David EA, Cooke DT, Chen Y, Nijar K, Canter RJ, Cress RD. Does Lymph Node Count Influence Survival in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer? *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):226-35.
12. Lungekreft <http://oncolex.no/2020>

13. Bott MJ, Patel AP, Crabtree TD, Colditz GA, Kreisel D, Krupnick AS, et al. Pathologic Upstaging in Patients Undergoing Resection for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: Are There Modifiable Predictors? *Ann Thorac Surg.* 2015;100(6):2048-53.