

Mari Øren Lien

Behandling av lungekreft med immunterapi ved St. Olavs Hospital 2019-2020

Hovedoppgave i Medisin, profesjonsstudium

Veileder: Håkon Olav Leira (Overlege, Ph.D.)

Medveileder: Tarje Halvorsen (Overlege, Ph.D.), Øyvind Ervik

(Overlege, Ph.D.-kandidat), og Tore Amundsen (Overlege, professor)

Juni 2023

Mari Øren Lien

Behandling av lungekreft med immunterapi ved St. Olavs Hospital 2019-2020

Hovedoppgave i Medisin, profesjonsstudium
Veileder: Håkon Olav Leira (Overlege, Ph.D.)
Medveileder: Tarje Halvorsen (Overlege, Ph.D.), Øyvind Ervik
(Overlege, Ph.D.-kandidat), og Tore Amundsen (Overlege, professor)
Juni 2023

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap



Kunnskap for en bedre verden

1. Norsk sammendrag

Vi undersøkte bruken av immunterapi for behandling av lungekreft ved lungeavdeling St. Olavs hospital i perioden 2019-2020. Vi fant 85 pasienter, 45 menn og 40 kvinner. Median alder ved debut var 69 år. 61 personer hadde adenokarsinom, 17 plateepitelkarsinom, og resten annet. Av alle pasientene var 20 PDL1-negative, 52 hadde PDL1 uttrykk 1-49% og 13 hadde PDL1 uttrykk 50-100%. Pasientene som ble undersøkt hadde betydelig metastaseutbredelse ved debut av lungekreftsykdommen. 18 av pasientene hadde residiv av tidligere lungekreftsykdom. Pasientgruppen hadde en stor komorbid belastning, 88.2% av pasientene hadde en komorbiditet av betydning. Det var dermed en utfordring for klinikere å skille immunterapi bivirkninger fra deres grunnsykdom. Fram til oppfølgingen ble avsluttet 12. november 2022 levde 20 pasienter fortsatt.

Median behandlingstid var på 17,5 måneder og pasientene mottok fra 1 til 59 kurer immunterapi. Studien viste at 52 av 85 (61%) fikk immunterapibivirkninger. 78% av disse (40/85) måtte avslutte behandling på grunn av dette. Fire pasienter døde av bivirkningen, en med multiorgansvikt. Den vanligste bivirkningen en så var tyreoiditt, videre hudutslett, pneumonitt, artritt, kolitt og hepatitt. Etter oppstart av immunterapi pasientene i snitt hadde pasienten en median på 2 innleggelser.

Studien viste at kvinner lever lenger enn menn; median overlevelse på 21,7 måneder mot 13,7 hos menn. Pasienter med adenokarsinom som median 21 måneder, med plateepitelkarsinom 13 måneder, og pasienter med annen histologi 18 mnd. Som ventet var det sammenheng mellom metastaseutbredelse på debuttidspunkt og overlevelse; pasienter uten metastaser (typisk pasienter med residiv fra tidligere kreft) levde 19 måneder mot 2,4 mnd ved metastase i tre «organsystem.

Å oppleve en immunterapibivirkning hadde markant sammenheng med overlevelse: Pasienter som opplevde dette levde som median 22 mnd, mot 10 mnd hos pasientene uten registrerte bivirkninger. Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse for ulike PS-WHO, alder over og under 70 år, ulike PDL1-uttrykk og antall innleggelser.

Vi har sett at våre pasienter skiller seg betydelig fra deltagerne i studiene som ligger til grunn for godkjenningen av behandlingen i Norge. Likevel, til tross for at våre pasienter er eldre, har høyere WHO PS og flere komorbiditeter, har vi observert at en betydelig andel av våre pasienter oppnådde betydelig økt overlevelse og akseptable bivirkninger. At pasientene som opplevde immunbivirkninger så ut til å leve markant lengre, er spesielt interessant, da disse pasientene gjerne var utelukket fra de initiale medikamentstudiene.

Studien har gitt verdifull innsikt i bruken av immunterapi, bivirkningene og nytten av behandlingen og legger grunnlaget for videre studier og et fremtidig kvalitetsregister basert på vårt pasientmateriale. Vi har identifisert begrensninger i vårt valg av variabler og sett at klinikerne er mer vage i beskrivelsen av pasientenes tilstand, symptomer og funn enn forventet, noe som understreker behovet for tydeligere registreringer i pasientjournalene

2. Abstract in English

We investigated the use of immunotherapy for the treatment of lung cancer at the Lung Department of St. Olav's Hospital during the period 2019-2020. We found 85 patients, 45 men and 40 women. The median age at onset was 69 years. Sixty-one individuals had adenocarcinoma, 17 had squamous cell carcinoma, and the rest had other types. Among all patients, 20 were PD-L1 negative, 52 had PD-L1 expression of 1-49%, and 13 had PD-L1 expression of 50-100%. The patients under investigation had a significant metastatic spread at the onset of lung cancer. Eighteen patients had a recurrence of previous lung cancer. The patient group had a high comorbidity burden, with 88.2% of patients having a significant comorbidity. This posed a challenge for clinicians to distinguish between immunotherapy side effects and their underlying diseases. As of the follow-up closure on November 12, 2022, 20 patients were still alive.

The median treatment duration was 17.5 months, and patients received 1 to 59 courses of immunotherapy. The study showed that 52 out of 85 (61%) experienced immunotherapy side effects. Among these, 78% (40/85) had to discontinue treatment as a result. Four patients died from the side effects, one due to multiorgan failure. The most common side effects observed were thyroiditis, followed by skin rash, pneumonitis, arthritis, colitis, and hepatitis. After starting immunotherapy, patients had an average of 2 hospital admissions.

The study showed that women had longer survival than men, with a median survival of 21.7 months compared to 13.7 months for men. Patients with adenocarcinoma had a median survival of 21 months, squamous cell carcinoma patients had 13 months, and patients with other histology had 18 months. As expected, there was a correlation between metastatic spread at the time of onset and survival; patients without metastases (typically patients with recurrence from previous cancer) lived for 19 months compared to 2.4 months with metastasis in three organ systems.

Experiencing an immunotherapy side effect was significantly associated with survival: patients who experienced this had a median survival of 22 months compared to 10 months for patients without recorded side effects. There was no significant difference in survival based on different PS-WHO scores, age above and below 70 years, PD-L1 expression levels, and the number of hospital admissions.

We have observed that our patients differ significantly from the participants in the studies underlying the approval of treatment in Norway. However, despite our patients being older, having higher WHO PS scores, and more comorbidities, we have observed that a significant proportion of our patients achieved significantly increased survival and acceptable side effects. The fact that patients who experienced immune-related side effects appeared to live significantly longer is especially interesting, as these patients were often excluded from the initial drug trials.

The study has provided valuable insights into the use of immunotherapy, its side effects, and the benefits of treatment, laying the foundation for further studies and a future quality register based on our patient material. We have identified limitations in our choice of variables and observed that clinicians are vaguer in describing patients' conditions, symptoms, and findings than expected, underscoring the need for clearer documentation in patient records.

3. Forord

Denne hovedoppgaven er skrevet ved Fakultetet for Medisin og Helsevitenskap ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet våren 2023. Hovedoppgaven er skrevet i form av en rapport om behandling av avansert lungekreft med immunterapi ved St. Olavs Hospital i perioden 2019-2020.

Våren 2021 ble jeg kjent med overlege Håkon Olav Leira da han var veileder i uketjenesten i termin IB på St. Olavs Hospital. Vi fikk da undervisning om diagnostikk og behandling av lungekreft både på uketjeneste og i undervisning. Dette vekket en interesse for meg, og jeg ønsket å lære mer om behandling av lungekreft, og da spesielt om immunterapi. Jeg tok da kontakt med Dr. Leira med forespørsel om å skrive hovedoppgave innenfor lungemedisin. Dr. Leira introduserte meg for medveilederne Tarje Halvorsen, Øyvind Ervik og Tore Amundsen.

Gjennom arbeidet med hovedoppgaven har jeg lært mye om den vitenskapelige prosessen, slik som utforming av forskningsspørsmål, skriving av prosjektbeskrivelse, vurdere egnet metode for å kunne besvare forskningsspørsmålet, utforming av dataregisteringsskjema, innsamling av data fra pasientjournaler, utføre statistisk analyser av data og presentere resultat.

Jeg ønsker å rette en stor takk til min veileder Håkon og mine biveiledere Tarje, Øyvind og Tore for deres tilstedeværelse, engasjement, konstruktive tilbakemeldinger og veiledning som har hjulpet med i utforming av denne hovedoppgaven. De har vekket en desto større interesse for meg innenfor feltet, og ikke minst videre motivasjon som fremtidig lege.

Trondheim, juni 2023

Mari Øren Lien

Innholdsfortegnelse

1. Norsk sammendrag	1
2. Abstract in English	1
3. Forord	4
4. Forkortelser og definisjoner	7
5. Introduksjon	9
5.1 Sykdomsutbredelse.....	9
5.2 TNM-klassifisering.....	10
5.3 Medikamentell behandling av metastatisk lungekreft	11
5.5 Immunterapi i kreftbehandling.....	11
5.6 Rasjonale for prosjektet	11
5.7 Formål med prosjektet	12
6. Metode	13
6.1 Godkjenninger	13
6.2 Studiedesign	13
6.3 Pasientmateriale	13
6.4 Datainnhenting	13
6.5 Tidsplan	14
Tabell 1: Tidsplan for studien.....	14
6.6 Variabler.....	14
6.7 Informasjonssøk og statistikk.....	15
7. Resultater	15
7.1 Pasientpopulasjonen i studien	15
7.1.1 Komorbiditet.....	17
7.1.2 Metastaseutbredelse hos pasientpopulasjonen ved oppstart immunterapi.....	18
7.2 Behandling.....	18
7.2.1 Behandlingslengde.....	20
7.2.2 Strålebehandling	20
7.2.3 Immunterapiivirkninger	20
7.2.4 Innleggelses på sykehus etter oppstart immunterapi	22
7.3 Overlevelse under behandling med immunterapi.....	22
7.3.1 Overlevelse ut fra kjønn.....	22
7.3.2 Overlevelse etter alder over og under 70 år	22

7.3.3 Overlevelse etter PD-L1-status	23
7.4.4 Overlevelse ut fra WHO PS 0-1 mot PS 2-3	24
7.3.5 Overlevelse etter histologi-type	25
7.3.6 Overlevelse etter metastaseutbredelse.....	26
7.3.7 Overlevelse etter immuntoksisitet.....	26
7.3.8 Overlevelse ut fra antall innleggelser – over og under fem.....	27
7.3.9 Overlevelse etter antall kurer med immunterapi	28
8. Diskusjon	28
8.1 Presentasjon av pasientpopulasjonen	30
8.2 Primærdiagnose versus residiv av tidligere lungekreft.....	30
8.3 Behandlingslengde og overlevelse	31
8.4 Komorbiditet	31
8.5 Behandling.....	31
8.6 Overlevelse	32
Kjønn	32
Alder	32
Histologi	33
PD-L1	33
WHO PS	33
Metastaser	34
8.7 Bivirkninger og effekt på overlevelse.....	34
8.8 Evaluering av valgte variabler	35
8.9 Studienes styrker	36
8.10 Studienes svakheter.....	37
9. Konklusjon.....	38
10. Referanser.....	39

4. Forkortelser og definisjoner

<i>ALK</i>	<i>Forkortelse for anaplastisk lymfomkinase. Navnet på et protein som hører til i familien av tyrosinkinasereseptorer. Forandringer i genet som koder for ALK forekommer hos knappe 5 % av pasienter med adenokarsinom.</i>
<i>EGFR</i>	<i>Forkortelse for epidermal growth factor receptor, som er et protein i familien av tyrosinkinasereseptorer. Forandringer i genet som koder for dette proteinet forekommer hos omtrent 10 % av pasientene med adenokarsinom i lunge.</i>
<i>Immunterapi</i>	<i>Medikamentell behandling som aktiviserer kroppens immunsystem til å angripe kreftcellene.</i>
<i>Måltrettet behandling</i>	<i>Et begrep som brukes om medikamentell behandling rettet mot effekten av genforandringer i kreftcellene.</i>
<i>NSCLC</i>	<i>Forkortelse for non-small-cell lung carcinoma. Norsk: Ikke-småcellet lungekreft. En histologisk fellesbetegnelse på karsinomer av typen adeno-, plate- og storcellede karsinomer.</i>
<i>Palliativ behandling</i>	<i>Palliativ behandling er et begrep som brukes om tumorrettet behandling der målet ikke lenger er å helbrede pasienten, men i stedet å forsinke utviklingen av kreftsykdommen. Skiller seg fra begrepet lindrende behandling.</i>
<i>PD-L1</i>	<i>Forkortelse for programmert døds ligand 1. Er et protein som er involvert i signaloverføring mellom immunceller og andre celler, og som normalt demper immunresponsen ved spesielle hendelser. Uttrykk av dette proteinet i kreftceller brukes som en indikator på om immunterapibehandling kan være aktuelt eller ikke.</i>
<i>ROSI</i>	<i>Er navnet på et protein som kan være mutert hos noen få pasienter med lungekreft. Tilstedeværelsen av denne mutasjonen gjør pasienten aktuell for måltrettet medikamentell behandling. Proteinene tilhører gruppen tyrosinkinasehemmere. Mutasjonen fører til at molekylet blir hyperaktivt og bidrar til at kreftcellene deler seg uhemmet.</i>
<i>SCLC</i>	<i>En forkortelse for small-cell lung cancer. Norsk: Småcellet lungekreft.</i>
<i>Stadium</i>	<i>Beskriver kreftsykdommens utbredelse og alvorlighetsgrad. Graderes fra 1 til 4 avhengig av TNM.</i>

<i>TNM</i>	<i>Sentralt begrep i onkologien. System for å klassifisere utbredelsen av kreftsykdommer. Brukes til å dele sykdommen inn i stadier, og er den viktigste prognostiske faktoren ved lungekreft. Spiller en avgjørende rolle ved valg av behandling. TNM er en forkortelse for tumor, lymfeknute (engelsk node) og metastase. T bestemmes ut fra svulstens størrelse og eventuell innvekst i omkringliggende strukturer. N angir om det er spredning til nærliggende lymfeknuter og M angir om det foreligger spredning i form av dattersvulster andre steder i kroppen.</i>
<i>WHO PS</i>	<i>Pasientens funksjonsstatus skal beskrives i henhold til et standardisert klassifikasjonssystem. WHO (Performance status, PS) - og ECOG-klassifikasjonen er mye brukt, og inndelingen er tilnærmedesvis lik.</i>
<i>OS</i>	<i>Overall survival. Total overlevelse på norsk.</i>
<i>CI</i>	<i>Confidence interval. Konfidensintervall på norsk.</i>

Definisjonene er hentet fra Helsedirektoratet sin årsrapport 2021 og handlingsprogram for lungekreft (1, 2).

5. Introduksjon

Lungekreft er i dag den vanligste kreftformen på verdensbasis, og den type kreft som tar flest liv (3). Det er estimert at 1,8 millioner mennesker dør av lungekreft årlig (3). Av totalt 3422 nye lungekreft i Norge i 2021, omtrent like mange kvinner (1744) som menn (1678). 2018 var første året en så det var like mange kvinner som menn som fikk diagnosen (1). Median alder ved diagnose er for menn 73 år og for kvinner 72 år. Det er to hovedtyper lungekreft småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Plateepitelkarsinom og adenokarsinom er de største undergruppene av NSCLC. Adenokarsinom er den vanligste undergruppen og utgjør 50-60 %. Platekarsinom utgjør ca. 25-30 %. Ved hjelp av mikroskopering av vevsprøver fra svulsten kan patologer bestemme type lungekreft som foreligger. Riktig klassifisering av lungekreftsvulsten er viktig for valg av behandling av pasienten (1).

All NSCLC testes for uttrykk av proteinet PD-L1 i kreftcellene for å predikere effekt av immunterapi. Dette undersøkes ved hjelp av immunhistokjemi. Resultatet en får angis som positive kreftceller. I dag kan pasienter med PD-L1 uttrykk over 50 % få tilbud om immunterapi i monoterapi, øvrige får tilbud om immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi

NSCLC (som ikke er plateepitelkarsinom) testes for mutasjoner/translokasjoner som er kandidater for målrettet behandling. Fra 01.07.23 er målrettet behandling for EGFR, ALK, ROS1, BRAF og RET tilgjengelig i Norge, mens behandling mot andre (bl.a. KRAS G12c) er tilgjengelig gjennom studier (1).

Selv om det har vært gjort fremskritt i behandlingen de siste årene, er lungekreft fortsatt en sykdom forbundet med svært dårlig prognose, og det er den kreftsykdommen som tar flest liv. 5-års overlevelsen har lenge ligget rundt 10%, mens man nå ser at den er 30% i siste tall fra Kreftregisteret (1).

5.1 Sykdomsutbredelse

I tillegg til type lungekreft er sykdomsutbredelse ved diagnosetidspunkt den faktor som har størst betydning for prognose og valg av behandling. Forenklet kan vi dele inn lungekreft i lokalisert, lokalavansert og metastatisk sykdom. Lokalisert sykdom er kreft begrenset til en

lungelapp, lokalavansert sykdom er kreft har spredt seg til lymfeknuter i mediastinum, og metastatisk sykdom er kreft spredt til andre lokasjoner i thorax (andre lapper i én eller begge lunger, hjertet og perikard eller pleura), eller organer eller lymfeknuter utenfor thorax. Ved lungekreft vil behandling med kirurgi, strålebehandling eller medikamentell behandling, enten alene eller i ulike kombinasjoner, være aktuelt.

Ved lokalisert sykdom tilbys kurativ behandling i form av kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling. Ved lokalavansert sykdom er stråleterapi i kombinasjon med medikamentell behandling førstevalg. Ved metastatisk sykdom tilbys livsforlengende medikamentell behandling (2). 45% av lungekreftpasientene har metastaser ved debut.

5.2 TNM-klassifisering

Lungekreftens utbredelse klassifiseres med TNM-systemet hvor T beskriver primærtumor, N spredning til lymfeknuter og M beskriver metastaser (4).

			N0	N1	N2	N3	
T1a	<1 cm		IA1	IIB	IIIA	IIIB	
T1b	<2 cm		IA2	IIB	IIIA	IIIB	
T1c	<3 cm		IA3	IIB	IIIA	IIIB	
T2a	<4 cm	*	IB	IIB	IIIA	IIIB	
T2b	<5 cm	*	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T3	>5 cm	**	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4	>7cm	***	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	
M1a			IVA	IVA	IVA	IVA	
M1b			IVA	IVA	IVA	IVA	
M1c			IVB	IVB	IVB	IVB	

Stadium 0	In situ
Stadium I	IA1, IA2, IA3, IB
Stadium II	IIA, IIB
Stadium III	IIIA, IIIB, IIIC
Stadium IV	IVA, IVB.

Figur 1 (venstre) og figur 2 (høyre): Figuren 1 viser TNM-systemet (grått) og klinisk stadium (farger). Figur 2 til venstre er igjen delt inn i stadier.

5.3 Medikamentell behandling av metastatisk lungekreft

Frem til begynnelsen av 2000 tallet besto systemisk behandling av NSCLC stort sett av en linje kjemoterapi. Rundt regnet responderte en av tre pasienter på behandlingen og den ga en overlevelsesgevinst i størrelsesorden 2-3 måneder. Etter hvert ble nytte av andrelinjes kjemoterapi dokumentert. Måltrettet behandling har blitt tilgjengelig og fått stor betydning for et fåtall av pasienten med sensitive mutasjoner. Innføringen av immunterapi (2015/2016) har vært den viktigste utviklingen for de fleste pasienter med NSCLC. Siden 2019 får alle pasienter med avansert NSCLC uten drivere for måltrettet behandling tilbud om immunterapi, og fra 2021 også avansert SCLC (2).

5.5 Immunterapi i kreftbehandling

Immunforsvaret kan gjenkjenne og angripe lungekreftceller. Når dette ikke skjer, er det noen ganger fordi kreftcellene blokkerer signalveier som er kritiske for initiering av immunmediert celledrap. For noen av disse signalveiene finnes det medikamenter som kan oppheve denne blokkeringen, såkalt sjekkpunkthemmere. Nivolumab ble godkjent som den første immunterapi i lungekreftbehandling i 2016 (2). Nå er fire medikamenter godkjente for bruk ved utbredt lungekreft; nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, og cemiplimab. I de siste årene har det vært et gjennombrudd i utviklingen, og immunterapi inngår nå i førstelinjebehandling for metastatisk lungekreft, både NSCLC og SCLC. I Helse Midt-Norge har bruken av immunterapi økt fra 6 prosent i 2015 til at 75 % av alle pasienter med langtkommet ikke-småcellet lungekreft mottok immunterapi innen ett år etter diagnose i 2019-20. Bruken varierer mellom fra 61,9 % til 86,5 % når man ser på de ulike helseforetakene (1).

5.6 Rasjonale for prosjektet

For pasienter med metastatisk NSCLC har måltrettet behandling og immunterapi vist svært gode resultater med hensyn til sykdomsprogresjon og overlevelse i randomiserte kliniske studier (RCT). Internasjonale studier har vist at 15-25 % av pasienter som har fått immunterapi kan forvente flere år overlevelse (1). Resultater fra RCT-er er imidlertid ikke

umiddelbart generaliserbare for klinisk praksis på grunn av strenge inklusjonskriterier. Mens median alder ved lungekreft-diagnose i Norge er 70 år, er de fleste pasienter som er inkludert i RCT under 65 år (5). I tillegg har pasienter med lungekreft redusert allmenntilstand og betydelige komorbiditeter, som hjerte/kar-sykdom, nyresykdom, cerebrovaskulær lidelse, autoimmune sykdommer eller generell skrøpeligheit. Slike pasienter er ofte ekskludert fra å delta i studier. Følgelig kan det være et gap mellom effekten demonstrert i kliniske studier og klinisk praksis (5).

Behandling med immunterapi foregår på spesialiserte sykehusavdelinger, regelmessig (hver 3.-6. uke) og strekker seg over lange perioder, inntil 2 år. Medikamentene som brukes er kostbare (opp mot 1 million per pasient per år). Følgelig har den økte bruken av immunterapi store konsekvenser for helsetjenesten. Paradoksalt nok har kunnskapen om bruk av disse medikamentene og konsekvensene for norske pasienter vært svært begrenset da medikamentene er relativt nye. I 2021 kom den første INSPIRE-rapporten fra Kreftregisteret for lungekreft, hvor man for første gang samler inn data på medikamentell kreftbehandling. Imidlertid er datagrunnlaget fortsatt mangelfullt, spesielt med hensyn til kliniske data (6).

Kunnskap om effekt av behandlingstilbud vil ha betydning for internt kvalitetsforbedringsarbeid, vektning av metoder i klinisk praksis, og for ressurs- og arbeidsfordelingen mellom avdelinger og spesialister som deltar i lungekreftomsorgen.

5.7 Formål med prosjektet

Den aktuelle studentoppgaven er utformet som en avgrenset pilotstudie, og er ikke gjennomført tidligere i vårt nedslagsområde. Formålet med prosjektet var todelt.

Hovedformålet var å evaluere effekten av immunterapi (behandling, bivirkninger og overlevelse) for perioden 2019-2020 ved St. Olavs Hospital.

Det andre formålet var å fungere som pilot for oppbygning av et prospektivt kvalitetsregister for lungekreft i Helse Midt-Norge.

6. Metode

6.1 Godkjenninger

Prosjektet er forelagt avdelingsledere lokalt, personvernombud ved St. Olavs Hospital og forankret ved Klinikk for Lungemedisin og Kreftklinikken, St. Olav Hospital. REK Midt er forespurt og anser prosjektet som et kvalitetssikringsprosjekt, og har innvilget fritak fra samtykkekrav og generell opplysningsplikt (Referanse 539716)

6.2 Studiedesign

Retrospektiv studie med innhenting og gjennomgang av pasienter som er behandlet for utbredt lungekreft ved St. Olavs hospital.

6.3 Pasientmateriale

Pasientlister fra 2019 og 2020 ble hentet ut ved hjelp av PAS (Pasientadministrativt system). Alle pasientene med diagnosekode C34 og ikke-småcellet-lungekreft behandlet med immunterapi disse to årene ble trukket ut. Vi identifiserte 87 pasienter som hadde fått minst en kur immunterapi for avansert NSCLC ved St. Olavs Hospital fra 01.01.2019-31.12.20. To pasienter utgikk av materialet fordi de flyttet og vi ikke hadde oppfølgingsdata. Til slutt satt vi igjen med 85 pasienter, der vi gikk grundig gjennom journaler for hver enkelt pasient.

6.4 Datainnhenting

Av praktiske årsaker valgte vi sette 12.11.22 som siste dato informasjon ble samlet om deltagerne, fordi denne dato ble Helseplattformen innført. Det var ikke rom i prosjektet for å gi studenten nødvendig opplæring for å videreføre prosjektet inn i 2023.

Kliniske data ble hentet fra Doculive elektronisk pasienjournal, som var tilgjengelig som Doculive reserveløsning etter overgangen til Helseplattformen.

Detaljert informasjon og antall kurer ble funnet i Cytodose (CSAM Health Group), sykehusets program for dosering av medikamentell kreftbehandling.

Selve datainnhenting ble startet 13. februar 2023, og var i sin helhet ferdig 12. mars 2023
Se tidsplan nedenfor.

6.5 Tidsplan

Arbeidsområde	Startdato	Sluttdato
Oppstart hovedoppgave	28.09.2021	
Utforming av prosjektbeskrivelse	28.09.2021	31.01.2022
Innlevering av prosjektbeskrivelse	31.01.2022	
Prosjektbeskrivelse godkjent	14.03.2022	
Dataauthenting og journalgjennomgang	09.01.2023	05.03.2023
Opptelling av data og analyse av data	06.03.2023	
Sammenskriving av oppgave	13.03.2023	15.06.2023
Innlevering av oppgave		15.06.2023

Tabell 1: Tidsplan for studien

6.6 Variabler

- **Demografiske**
 - Kjønn
 - Komorbiditet
 - Alder ved behandlingsstart
- **Krefttype**
 - WHO PS ved behandlingsstart
 - Adenokarsinom, plateepitelkarsinom, annet
 - PD-L1 %
- **Metastaseutbredelse ved oppstart av behandling**
- **Behandling**
 - Behandlingsstart
 - Behandlingslutt
 - Behandlingslinjer/kurer med dato
 - Dosereduksjoner
 - Årsak til avsluttet behandling
- **Type behandling i de forskjellige linjer/kurer**
 - Immunterapi monobehandling
 - Kombinasjonsbehandling
 - Målrettet behandling
 - Antall kurer

- Immunterapi som årsak til avsluttet behandling?
- **Progresjon og død**
 - Dato for behandlingsstart, diagnose, død
 - Immunterapi bivirkning årsak til avsluttet behandling?
 - Immunterapi årsak til død?
 - Overlevelse fra behandlingsstart til død
- **Bivirkninger**
 - Antall innleggelser etter oppstart med immunterapi
 - Immunotoksisitet frekvens
 - Immunotoksisitet type

6.7 Informasjonssøk og statistikk

Pubmed, Cochran Library, Google Scholar og Elsevier ble brukt til informasjonssøk. Til referansehåndtering brukte vi EndNote 20 (Microsoft Corporation, Redmond, WA U.S.A.). All data ble registrert i et skjema med variablene vi ønsket å analysere i Excel versjon 16.70 Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA U.S.A.). Videre ble Excel brukt for opptelling og utforming av grafer, tabeller og diagrammer. For statistiske analyser brukte vi SPSS (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, NY, U.S.A.). For sammenskriving av hovedoppgaven ble Microsoft Word versjon 16.70 brukt (Microsoft Corporation, Redmond, WA, U.S.A.).

Deskriptive data ble grafisk fremstilt ved hjelp av Excel. Kategoriske data ble sammenliknet med chi-square eller Fischer exact dersom forventet antall observasjoner i en kategori var lavere enn 5. Overlevelses analyser ble gjort med Kaplan-Meiers metode og sammenliknet med Log Rank. En tosidig p-verdi under 5% ble satt som statistisk signifikansnivå.

7. Resultater

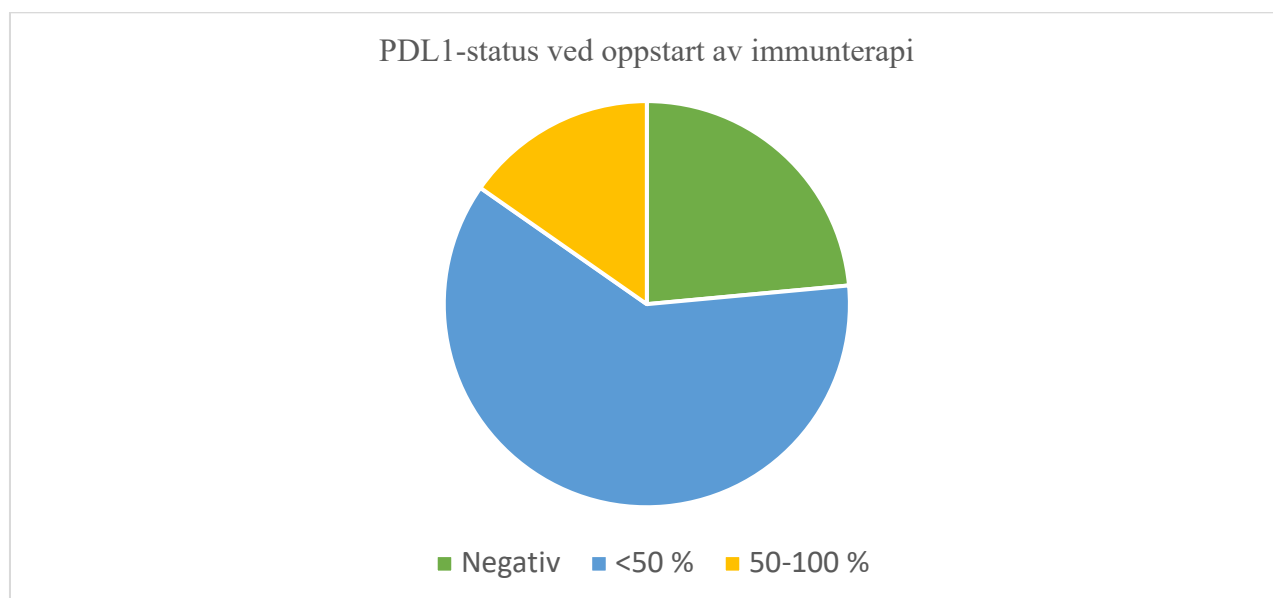
7.1 Pasientpopulasjonen i studien

	N=85	n	%
Mann		45	52,9
Kvinne		40	47,1
Alder, median (range)	69 (42-86)		

PDL1 negativ		20	23,6
PDL1 <50 %		52	61,2
PDL1 50-100 %		13	15,3
WHO PS 0		20	23,5
WHO PS 1		51	60
WHO PS 2		14	16,5
Adenokarsinom		61	71,8
Plateepitelkarsinom		17	8,2
Annen histologi		7	8,2
Antall residiv av samme lungekreft		18	21,2

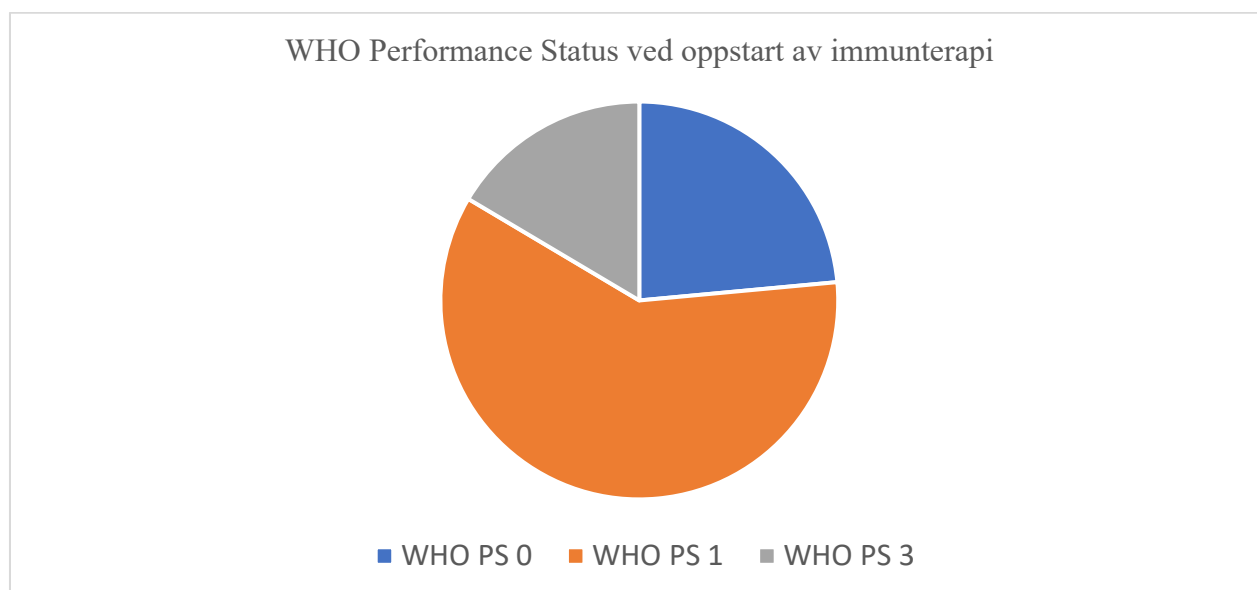
Tabell 2: Pasientpopulasjonen i studien

Median alder ved debut var 69 år. Histologisk var det 61 adenokarsinom, 17 plateepitelkarsinom, 1 NOS, 2 adenoid cystisk karsinom, 4 uspesifisert karsinom. Av alle pasientene var 20 pasienter PDL1-negative, 52 pasienter hadde PDL1 uttrykk <50 % og 13 pasienter hadde PDL1 uttrykk 50-100 % (Figur 3). 18 av pasientene hadde residiv av lungekreft.



Figur 3: PDL1-status ved oppstart av immunterapi

Ved oppstart av immunterapi var det 20 pasienter som hadde WHO PS (Performance Status) 0, mens 51 pasienter hadde WHO PS 1 og 14 pasienter WHO PS 2 (Figur 4).



Figur 4: WHO PS ved debut hos pasientpopulasjonen

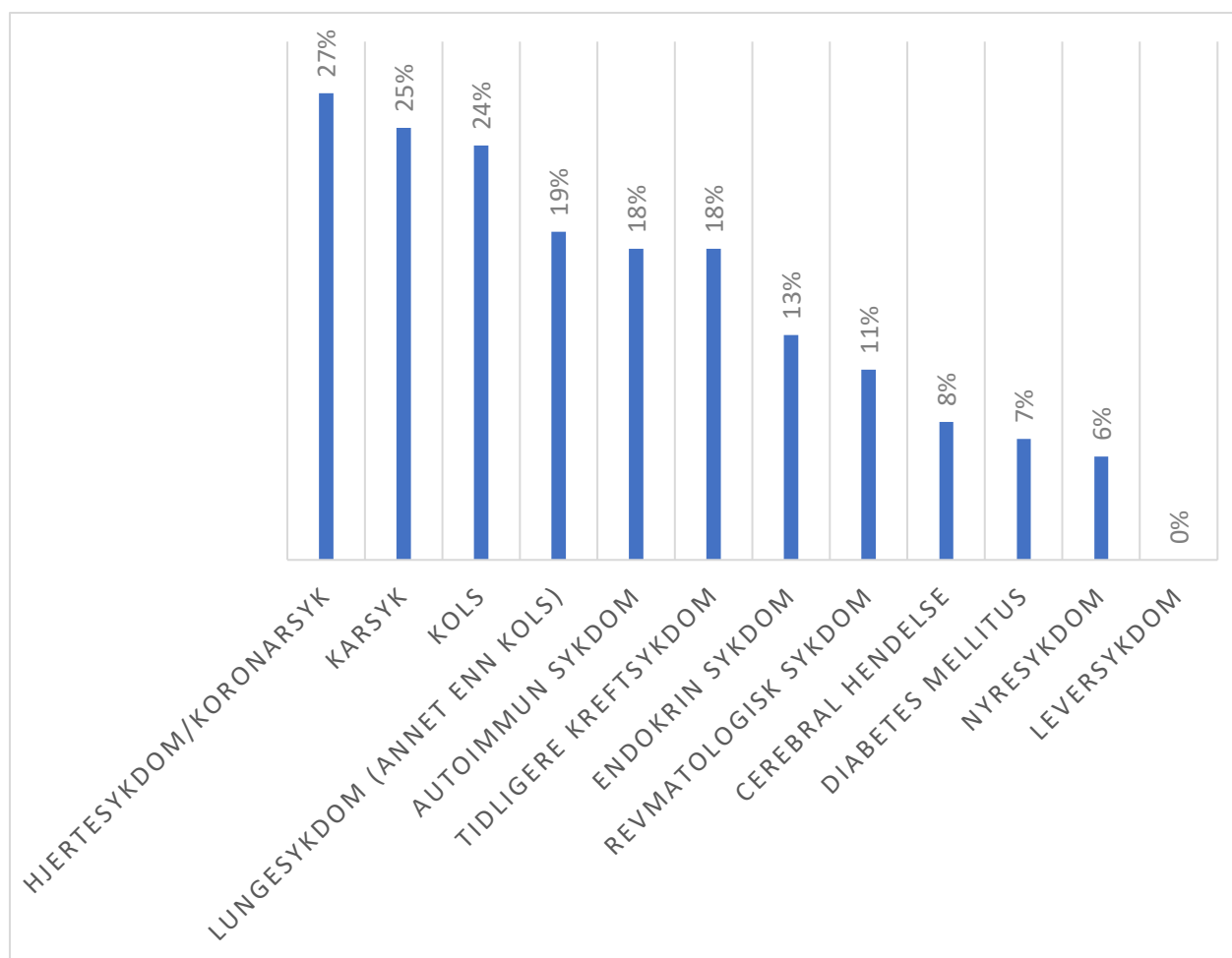
7.1.1 Komorbiditet

	n	%
Ingen komorbiditet	10	11,76
En tilstand	27	31,76
To tilstander	22	25,88
Tre eller flere tilstander	26	30,59

Tabell 3: Antall tilstander pasientpopulasjonen hadde

Pasientene som ble undersøkt hadde en stor komorbid belastning. Tilstandene som er inkludert er hjertesykdom/koronarsykdom, karsykdom, KOLS, lungesykdom (annet enn KOLS), autoimmun sykdom (diabetes mellitus type I også inkludert her), tidligere kreftsykdom, revmatologisk sykdom, tidligere cerebral hendelse, diabetes mellitus (type 1 og 2), nyresykdom og leversykdom.

I alt var det 26 pasienter som hadde tre eller flere tilstander, 26 hadde to tilstander, 27 hadde én tilstand, og 10 hadde ingen tilstander. (Figur 5)



Figur 5: Komorbiditet hos de 85 pasientene

7.1.2 Metastaseutbredelse hos pasientpopulasjonen ved oppstart immunterapi

Ved oppstart av immunterapi så hadde 10 pasienter metastase i hjernen, 25 metastase i skjelett, 42 metastase i mediastinum, 10 metastase i lever, 4 metastase i collum, 8 metastase i hilus, 17 metastase i pleura, 7 metastase i binyre og 33 metastase til andre deler slik som lunge, fossa supraklavikulare, thoraxvegg, pleuravæske, lyske og andre bløtdeler.

7.2 Behandling

	N=85	n	%
Antall kurer immunterapi, median (range)	10 (1-59)		
Antall innleggelser etter oppstart med immunterapi, antall totalt, median (range)	281, 2 (0-19)		
Mottatt 1. linje/kur	85		

Mottatt 2. linje/kur	56		
Mottatt 3. linje/kur	26		
Mottatt 4. linje/kur	7		
Antall dager behandling median, (range)	533 (10-1831)		
Antall måneder behandling median (range)	17,5 (0,33-60,23)		
Ikke mottatt strålebehandling		42	49,4
Mottatt strålebehandling (første strålebehandling)		43	50,6
Hjernebestråling (første strålebehandling)		6	7,1
Skjelettbestråling (første strålebehandling)		13	15,3
Thoraxbestråling (første strålebehandling)		19	22,4
Skjelett- og hjernebestråling (første strålebehandling)		1	1,2
Stråling mot annet (første strålebehandling)		4	4,7
Avsluttetbehandling grunnet immuntox		19	22,4
Død grunnet immunterapiinteraksjon		4	4,7
Levde etter datainnsamling		20	23,5

Tabell 4: Behandling av pasientpopulasjonen

Av de 85 pasientene med avansert lungekreft som ble observert var det i alt gitt mellom 1 og 59 kurer immunterapi.

Vi registrerte også det totale antallet linjer systemisk behandling pasientene fikk, både med og uten immunterapi. Alle 85 pasienter mottok 1. linje/kur behandling, 52 pasienter mottok 2. linje/kur behandling, 26 mottok 3. linje/kur behandling og 7 pasienter mottok 4. linje/kur behandling.

36 som måtte gjøre dosereduksjon av kjemoterapi ved 1. linje/kur behandling, 29 av 56 ved 2. linje/kur behandling, 10 av 26 ved 3. linje/kur behandling, og 3 av 7 ved 4. linje/kur behandling.

7.2.1 Behandlingslengde

Median behandlingstid med immunterapi var på 17,5 måneder (533 dager). Korteste behandlingstid var på 10 dager fra første behandling til død. Lengst behandlingstid inkludert kjemoterapikurer var på 1831 dager.

7.2.2 Strålebehandling

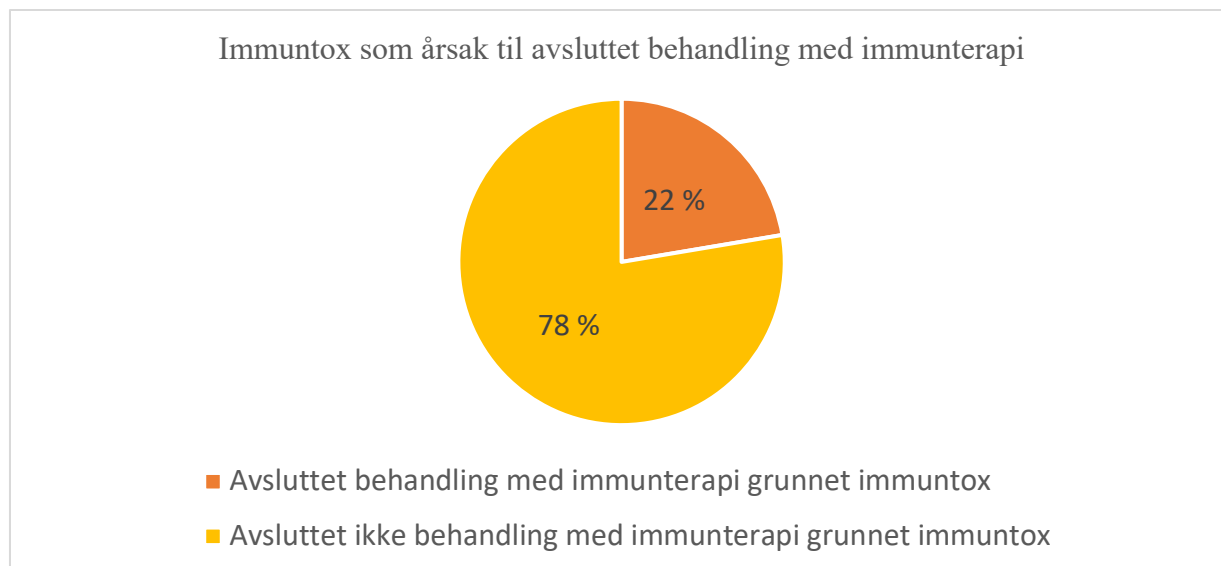
I alt var det 43 pasienter (50,6 %) som mottok strålebehandling rett før, under og etter behandlingsforløp med immunterapi. Under første strålebehandling fikk 19 pasienter thoraxbestråling, 13 pasienter fikk skjelettbestråling, 6 pasienter fikk hjernebestråling, 4 fikk bestråling mot annet, og 1 pasient fikk bestråling både mot hjerne og skjelett.

7.2.3 Immunterapibivirkninger

	Frekvens	Prosent
Ingen immunterapibivirkning	33	38,8
Immunterapibivirkning	52	61,2
Total	85	100

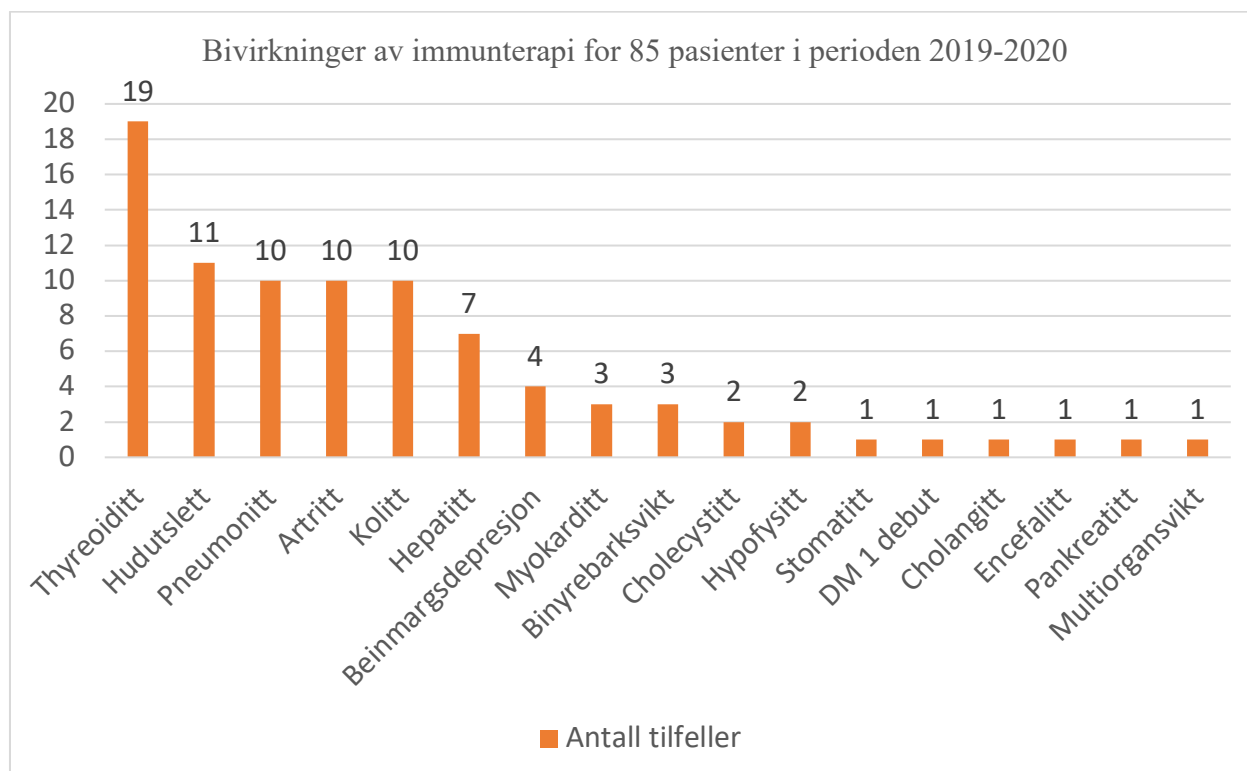
Tabell 5: Immunterpibivirkning eller ingen immunterapibivirkning

Studien viste at 52 av 85 pasienter (61%) fikk immunterapibivirkninger. Totalt var det 22,4 % av pasientene som avsluttet behandling med immunterapi grunnet immunterapitoksikasjon. Det var 4 pasienter (4,7 %) som døde som følge av immuntoksikasjon. En av pasientene fikk multiorgansvikt som følge av behandling med immunterapi.



Figur 5: Immuntox som årsak til avsluttet behandling med immunterapi

De vanligste potensielt immunrelaterte bivirkningene en så i denne studien var tyreoiditt, hudutslett, pneumonitt, artritt, kolitt, hepatitt, beinmargsdepresjon, myokarditt, binyrebarksvikt, cholecystitt, hypofysitt, stomatitt, diabetes mellitus type 1 debut, cholangitt, encefalitt og pankreatitt.



Figur 6: Bivirkninger av immunterapi for 85 pasienter i perioden 2019-2020

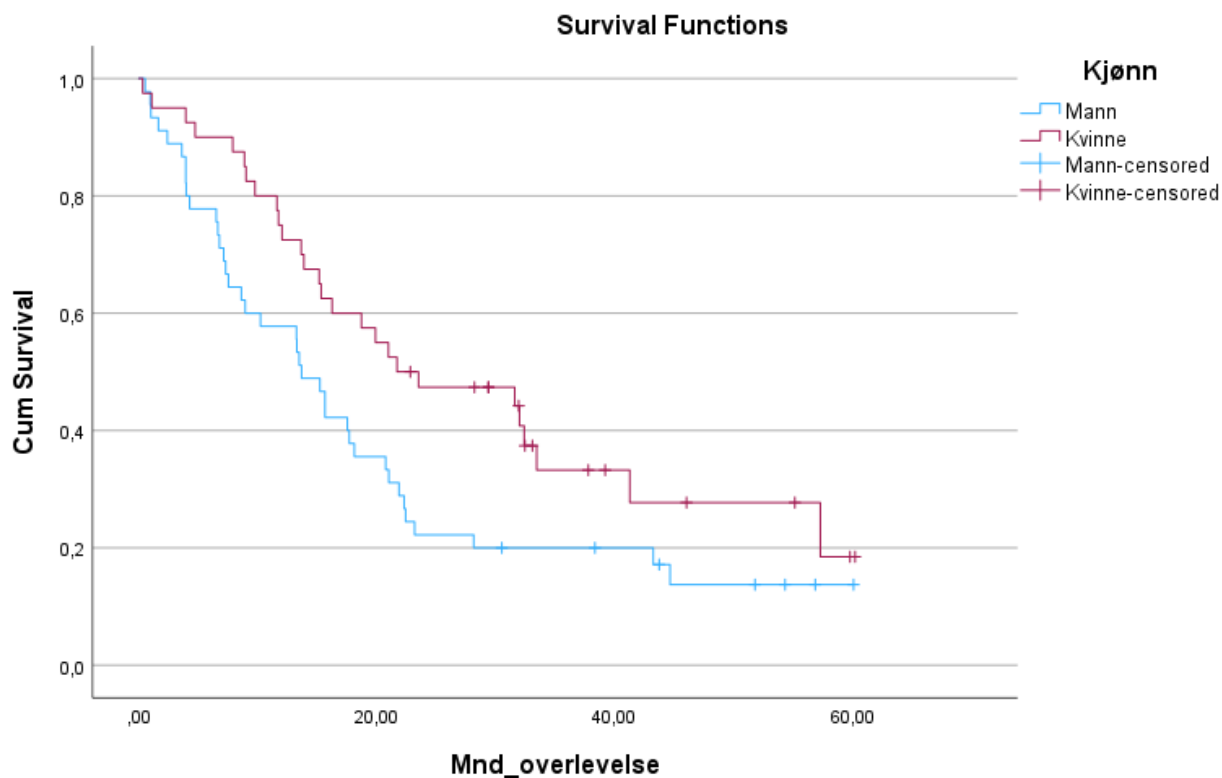
7.2.4 Innleggelser på sykehus etter oppstart immunterapi

Etter oppstart av immunterapi hadde til sammen populasjonen med 85 pasienter 281 innleggelser til sammen. Median antall innleggelser var 2. Tyve pasienter var i live ved overgang til Helseplattformen 12.11.2022.

7.3 Overlevelse under behandling med immunterapi

7.3.1 Overlevelse ut fra kjønn

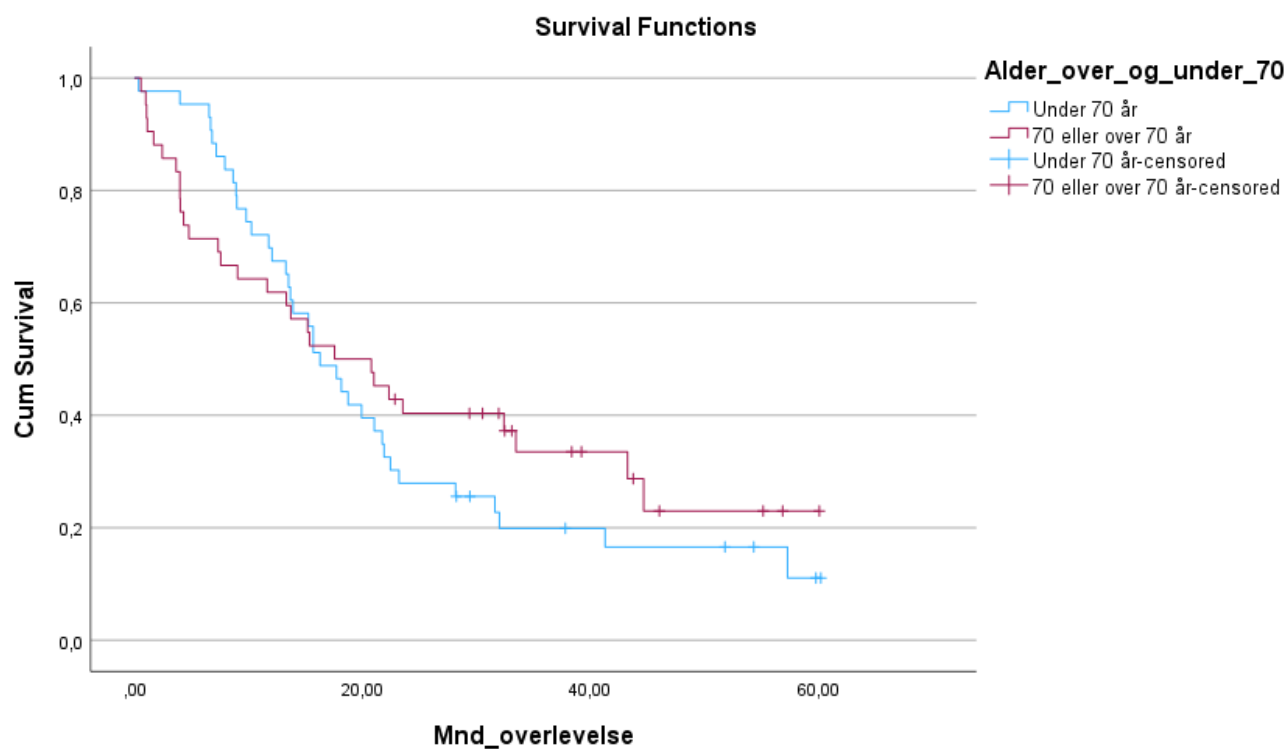
Kvinnelige pasienter levde lenger enn menn; median OS 21,7 måneder (95%CI 4.9-38.5) vs. 13,7 måneder (95%CI 11.1-16.3), $p=0.032$.



7.3.2 Overlevelse etter alder over og under 70 år

Median debutalder for lungekreft er ca 70 år. Vi valgte derfor å bruke dette som et skille for yngre – eldre pasienter i studien.

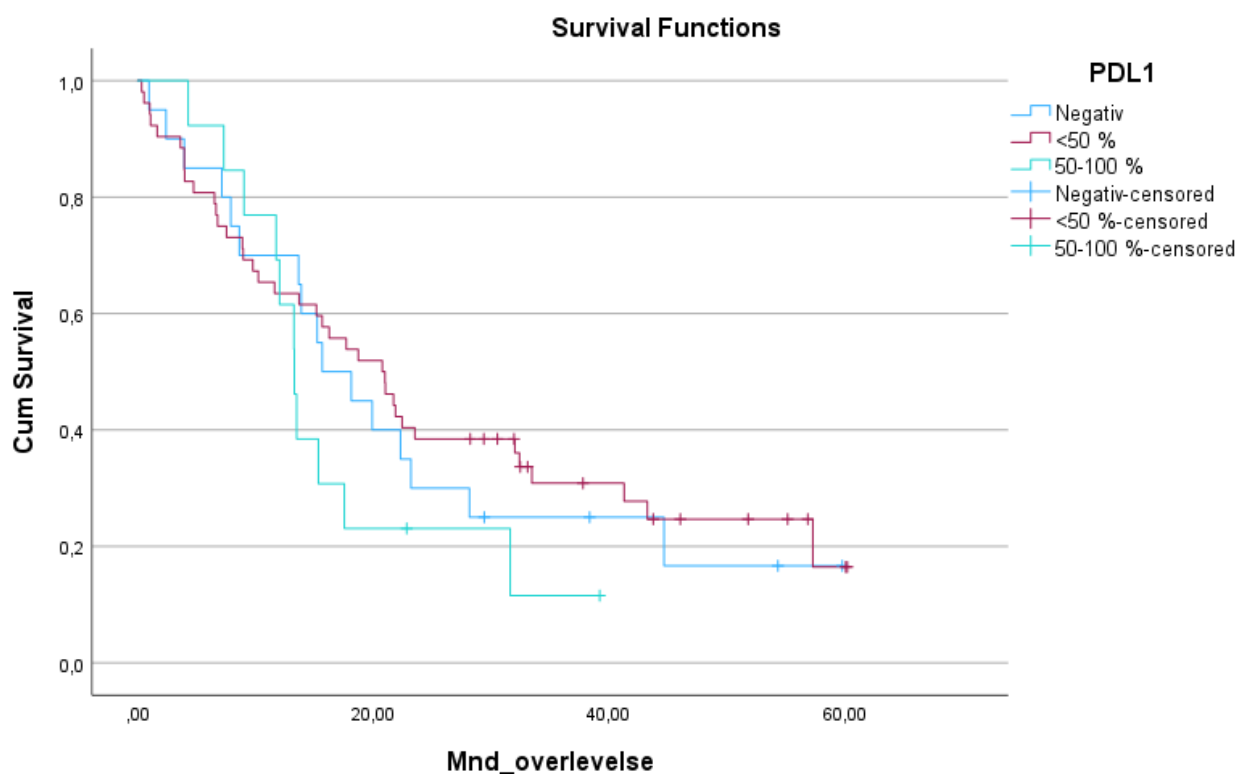
Det var ingen forskjell i overlevelse for over og under 70 år, $p=0,457$. Pasienter under 70 år hadde en median OS på 16,3 måneder (95 %CI 12.5-20) vs. pasienter over 70 år som hadde en median OS på 17,53 måneder (95 %CI 8.4-26.7).



7.3.3 Overlevelse etter PD-L1-status

Effekten av immunterapi har vært kjent å være bedre med høyere PDL1-resultat. I tidlig fase av immunbehandlingen var den godkjent kun for pasienter med PD-L1 over 50%, senere også for 1-49%, før til slutt også PDL1 negative pasienter ble akseptert.

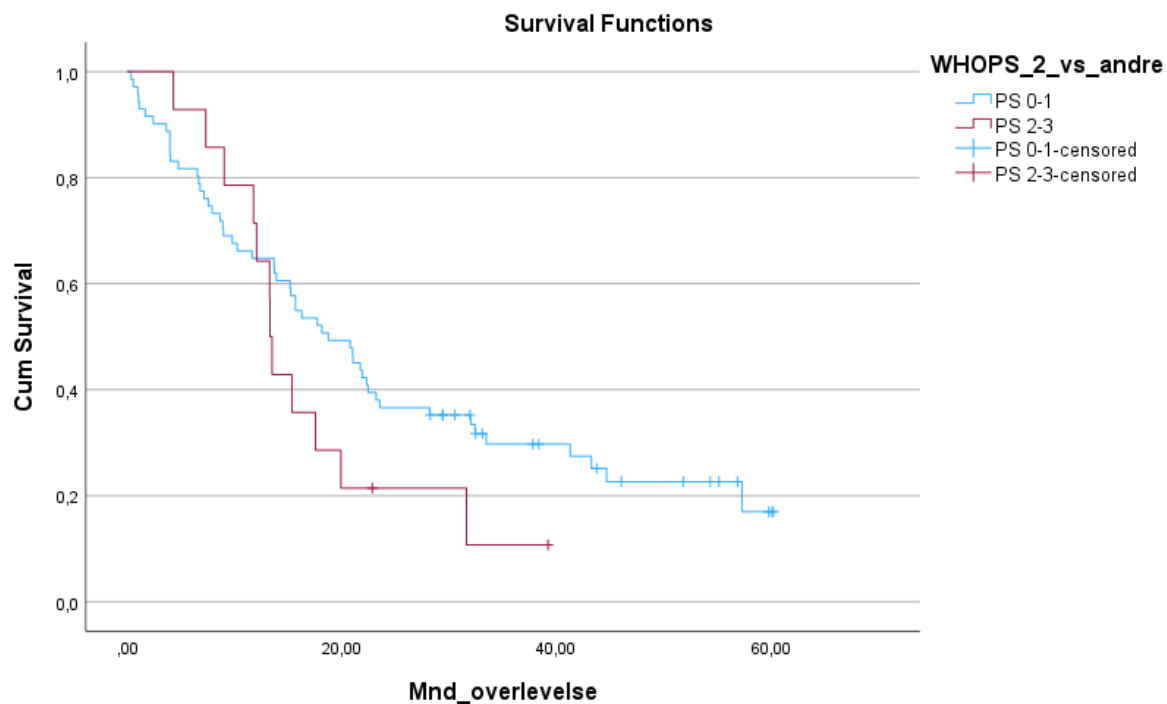
I vårt materiale hadde pasienter med PDL1 negativ lungekreft en median OS på 15,7 måneder (95 %CI 9.3-22), PDL1 1-49 % pasienter en median OS på 20,8 måneder (95 %CI 14.3-27.2), og pasienter med PDL1 50-100 % en median OS på 17,5 måneder (95 %CI 12.8-22.2), $p=0.408$.



7.4.4 Overlevelse ut fra WHO PS 0-1 mot PS 2-3

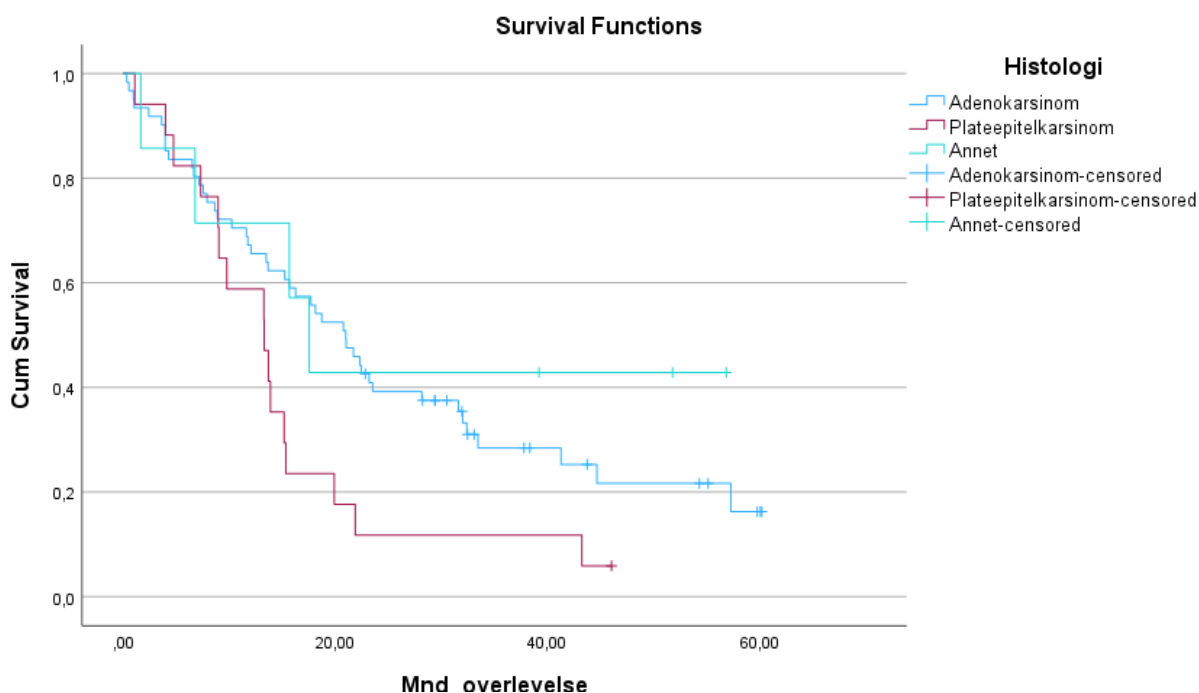
Spesielt i de tidligere studier av medikamenter som ligger til grunn for medikamentgodkjenning blir gjerne kun de friskeste pasientene med PS 0-1 inkludert.

I vårt materiale var det ingen forskjell i overlevelse for WHO PS 0-1 vs. PS 2-3, $p=0,200$. Pasienter med PS 0-1 hadde en median OS på 18,7 måneder (95 %CI 13.4-24.1), mens pasienter med PS 2-3 hadde en median OS på 13,3 måneder (95 %CI 12.9-13.7), $p=0.200$.



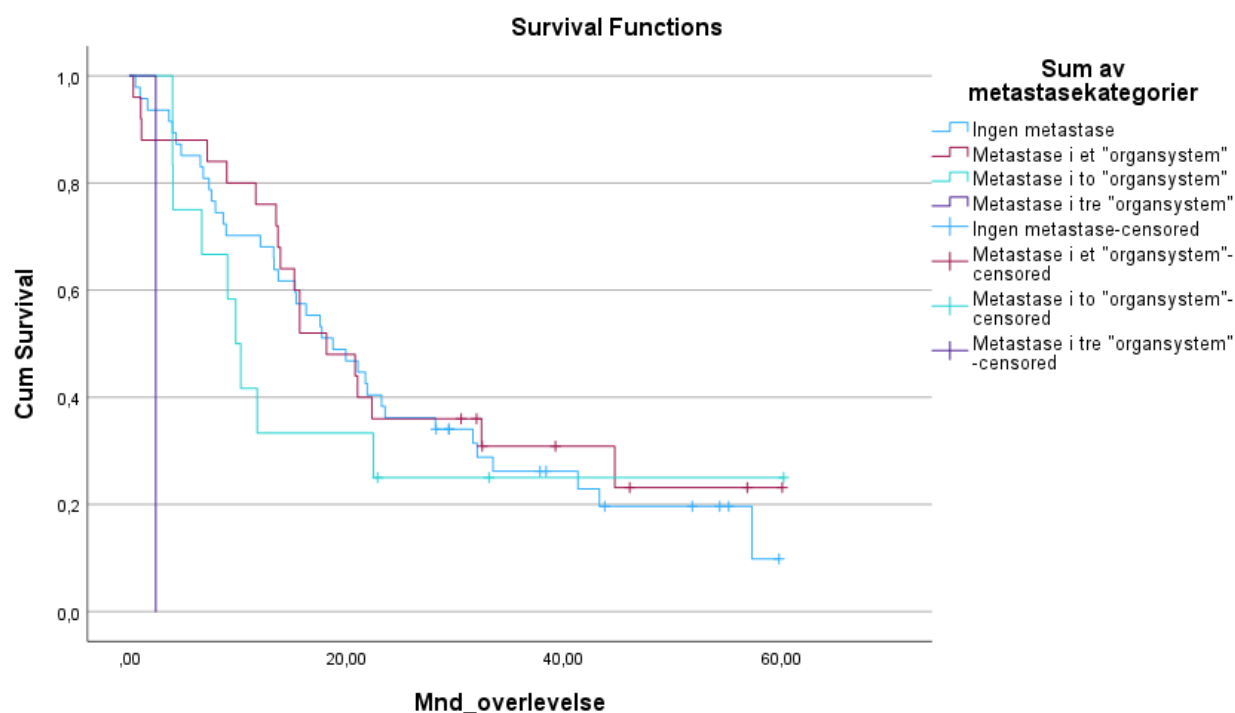
7.3.5 Overlevelse etter histologi-type

Pasienter med adenokarsinom hadde den høyeste overlevelsen med en median OS på 21 måneder (95 %CI 16.0-26.0), plateepitelkarsinom-pasienter hadde en median OS på 13,3 måneder (95 %CI 8.0-18.6), mens pasienter med annen og uavklart histologi hadde en median OS på 17,5 måneder (95 %CI 12.7-22.3), $p=0.064$



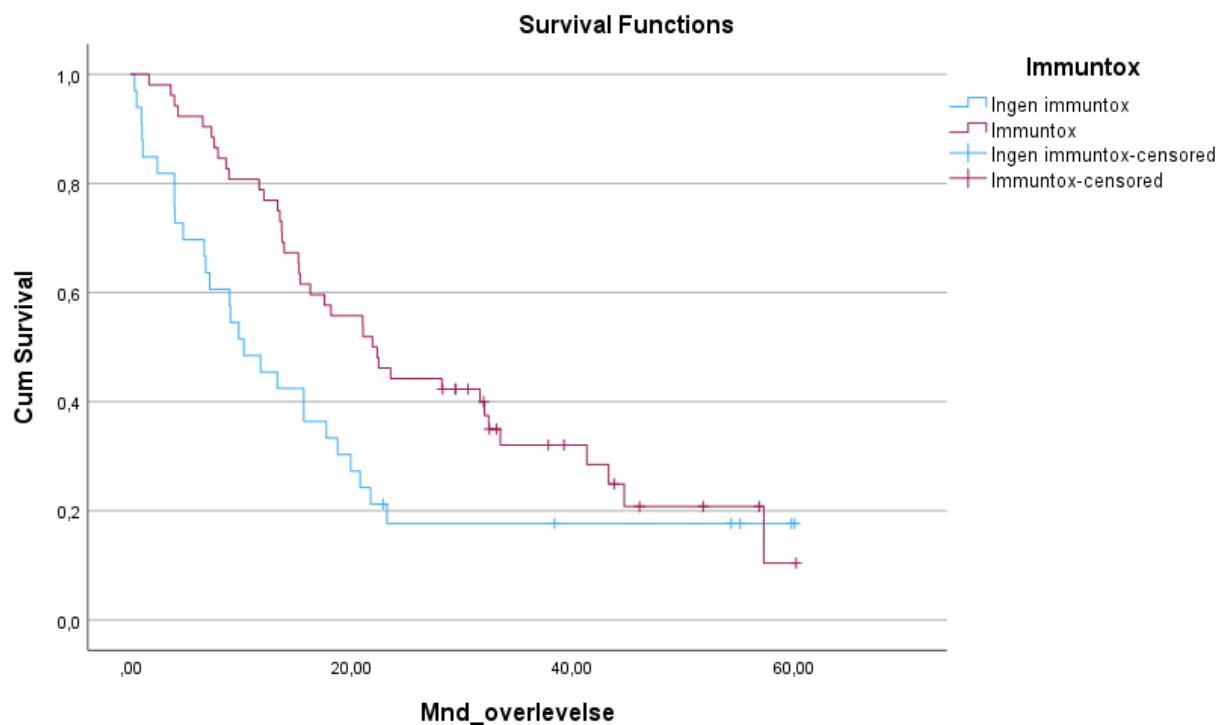
7.3.6 Overlevelse etter metastaseutbredelse

Pasienter med færrest metastaser ved behandlingsstart levde lenger enn pasienter med metastaser flere steder. Median OS for pasienter uten metastaser var 18,7 måneder (95 %CI 12.3-25.1), pasienter med en metastase hadde median OS 18,1 måneder (95 %CI 11.3-25.0), pasienter med metastaser i to «organsystem» hadde median OS 9,8 måneder (95 %CI 7.7-11.8), mens median OS for metastase i tre «organsystem» var 2,4 måneder. $p=0.014$.



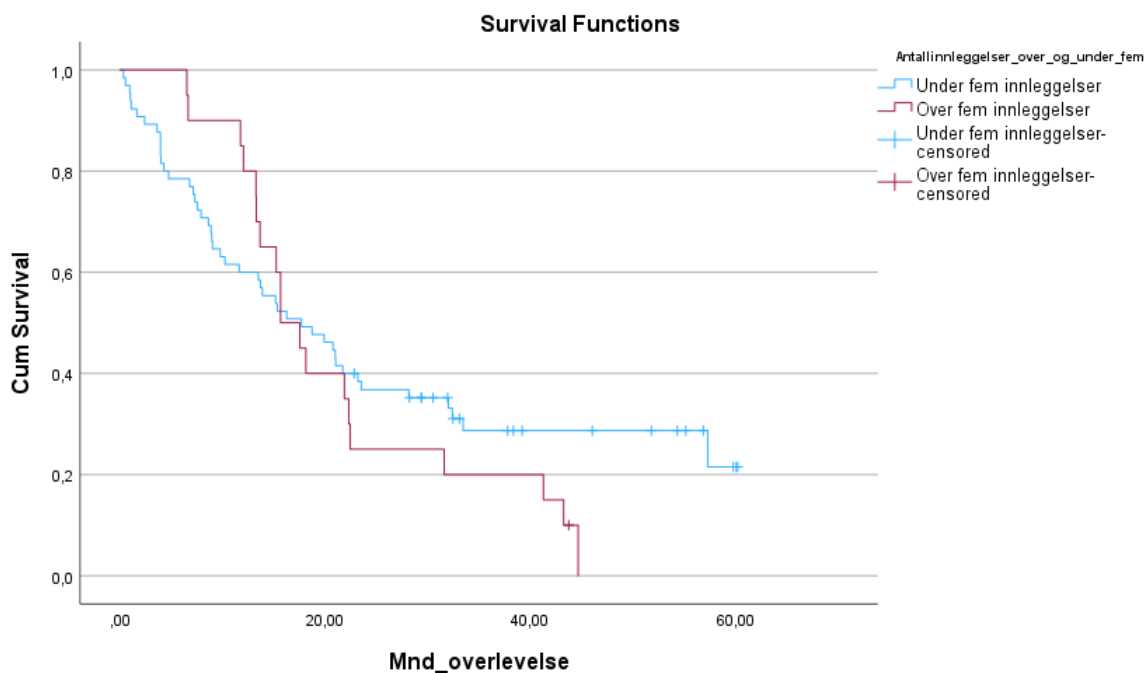
7.3.7 Overlevelse etter immuntoksisitet

Pasienter som under behandlingsforløpet opplevde immuntoksisitet levde lenger enn pasienter som ikke opplevde dette; median OS 21,9 måneder (95 %CI 15.5-28.2) mot median OS 10,2 måneder (95 %CI 5.3-15.1). $p=0.033$



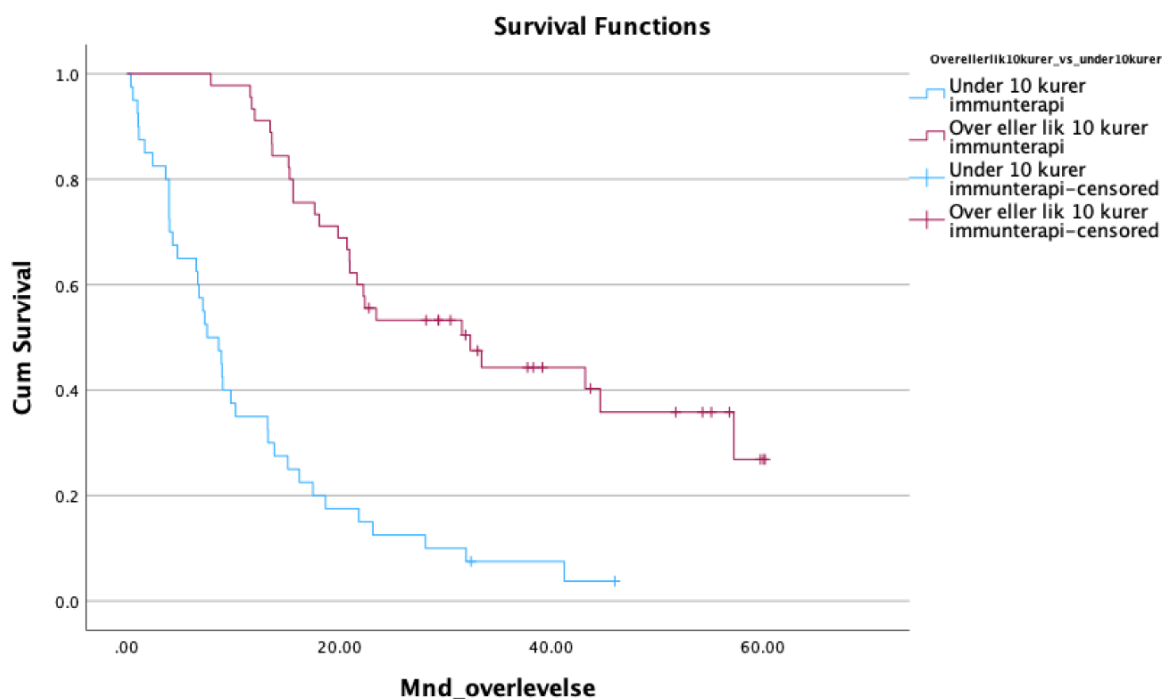
7.3.8 Overlevelse ut fra antall innleggelser – over og under fem

Det var ingen forskjell i overlevelse for pasienter som var innlagt under fem ganger og pasienter som var innlagt over fem ganger på sykehus under behandlingsforløpet av lungekreft, $p=0,369$



7.3.9 Overlevelse etter antall kurer med immunterapi

Pasienter som fikk 10 eller flere kurer i løpet av behandlingsforløpet har høyere overlevelse enn pasienter som fikk under 10 kurer; median OS 32,4 måneder (95 %CI 17.5-47.2) vs median OS 7,5 måneder (95 %CI 4.8-10.2), $p < 0.001$.



8. Diskusjon

Studiepopulasjonen bestod av 85 pasienter med St IV sykdom, 52.9% menn, aldersnitt 69år, tumorhistologi var adenocarcinom i 71.8%, plateepitelcarcinom i 8.2%, antall tilbakefall av samme kreft var 21.2%, var PD-L1 negativ i 23.6%, <50% i 61.2%, 50-100% i 15.3%, og WHO-PS var 0 i 23.5%, var 1 i 60% og var 2 i 16.5 %. Komorbiditet fordelte seg slik: 0 = 11.8%, 1=31.8%, 2=25% og ≥ 3 i 30.6%, d.v.s. 88.2% hadde ≥ 1 komorbiditeter. Grovt sett vil en kunne si at studiepopulasjonen med hensyn til verts- og tumorkarakteristika fremstod representativ for vår lungekreftpopulasjon med St IV sykdom, men litt færre plateepitelcarcinom enn vanlig. Videre var 21.2% av pasientene registrert som tilbakefall (ikke primært kjemo- eller immunterapinaive tumores), som ble utfordrende med hensyn til

resultat av andre analyserte parametere nevnt under, som da ble en blanding av behandlingsnaive og tidligere behandlede tilbakefall

Studiens hovedfunn:

- a) **Komorbiditet** (antall): 0=11.8%, 1=11.8%, 2=25.9% og ≥ 3 30.6%, som tilsier 88.2% hadde komorbiditet, hvilket tilsier en betydelig sykdomsbelastet lungekreftpopulasjon, utenom lungekreften. Vi har ikke sett på overlevelse relatert til grad av komorbiditet, men forekomst av komorbiditet er på linje med erfaring fra internasjonale real-world studier
- b) **Kurer:** median 10 kurer (max 59) og median 17.5mnd behandlingstid (max 60) kan være uttrykk for at en mindre andel pasienter fikk svært god effekt over lang tid, mens største andel fikk begrenset effekt og begrenset antall kurer. Dette er i tråd med erfaring fra internasjonale real-world studier
- c) **Linjer:** 100% fikk 1. linje, 66% fikk 2. Linje, 30% fikk 3.Linje, og 8% fikk 4. Linje. Dette kan være uttrykk for at mange fikk relativt tidlig tilbakefall på initiale kurer med Trippel behandling (kjemo-immunterapi) og hadde behov for terapiskifte. Dette er i tråd med erfaring fra internasjonale real-world studier
- d) **Behov for strålebehandling:** fikk rundt halvparten av pasientene, hvor 7.1% fikk hjernebestråling, 15.3% fikk skjelettbestråling og 22.4% fikk thoraxbestråling, samt færre som fikk annen type bestråling. Dette tolkes som at tumorsykdommen viste betydelig metastasering som del av sykdomsforløpet, samt symptomgivende og indikasjon for strålebehandling, igjen som uttrykk for svært alvorlig sykdomsutvikling og belastende sykdomsforløp. Dette er i tråd med erfaring fra internasjonale real-world studier
- e) **Immuntoxisitet:** opptrådte i 60.2% av populasjonen, hvor 22% avbrøt immunterapi grunnet bivirkninger, og 4.7 døde av immunterapirelaterte bivirkninger. Dette er i tråd med erfaring fra internasjonale real-world studier (60 – 70%) immunrelatert toxisitet, litt avhengig av hvilken av de 4 grupper immunterapi en studerer). Frekvens av seponering og død grunnet immunterapi varierer i ulike studier.
- f) **Overlevelse (median):**
 - o **Kjønn:** menn (13.7mnd) vs kvinner (21.7mnd). Det er vel kjent at kvinner lever lengre med lungekreft enn menn

- **Alder** (< eller > 70år): 17.5 vs 16.3mnd var ikke signifikant forskjellig. Det er tolket som om også eldre pasienter har effekt og toleranse for behandlingen, omtrent i samme grad. Dette funn avviker noe fra referansestudier hvor økende alder ofte reduserer overlevelse. Årsak er uvisst.
- **PD-L1** uttrykk: negativ 15.7mnd, 1-49% 20.8mnd, og 50-100% 17.5mnd. I den siste gruppen av tumores med høyeste PD-L1 nivå, får pasientene oftest mono-immunterapi, mens i de to andre lavere PD-L1 nivå får pasientene kombinasjonsbehandling med kjemo-immunterapi. Resultatet kan tolkes dithen at kombinasjonsterapi har effiktmessig et fortrinn i forhold til mono-immunterapi. Dette kan få en relevant praktisk klinisk konsekvens for behandling fremover, men en må også ta hensyn til pasientens tilstand og egnethet for å ta imot «sterkere» kurer, og kanskje er noen kun i stand til å ta imot alene mono-immunterapi. Individuelle forhold er altså av stor betydning for behandlingsvalg, tumorkarakteristika så vel som vertskarakteristika
- **PS-WHO**: PS nivå 0-1 18.7mnd, PS 2-3 13.3mnd. PS er en velkjent og betydningsfull risikofaktor for overlevelse, og dermed har stor betydning for trial studier (oftest PS 0-1 med høyere OS) vs real-world studier (med en større andel PS 2-3 og lavere overlevelse)
- **Histologi**: Adenocarcinom 21mnd vs plateepitelcarcinom 13.3mnd

8.1 Presentasjon av pasientpopulasjonen

I vårt materiale fant vi 85 pasienter som har mottatt immunterapi behandling enten i monobehandling og eller kombinasjonsbehandling i perioden 2019-2020, 45 menn og 40 kvinner. Median alder var 69 år. 61 pasienter hadde adenokarsinom, 17 pasienter hadde plateepitelkarsinom og 7 pasienter hadde annet.

8.2 Primærdiagnose versus residiv av tidligere lungekreft

Totalt 18 av 85 pasienter var residiv av tidligere lungekreft. Dette skapte analysevansker for flere av variablene, ikke minst overlevelse ut fra antall metastaser, og antall behandlingslinjer pasienten hadde mottatt.

Hovedkriteriet for behandling med immunterapi er stadium IV-sykdom, som innebærer metastatisk sykdom. Når pasienten får residiv av sykdom som tidligere har vært forsøkt behandlet kurativt, og da gjerne i gammelt stråleområde av primærtumor eller i en operasjonskant. Om dette skulle regnes som en metastase var usikkert for studenten på innsamlingstidspunktet.

8.3 Behandlingslengde og overlevelse

Helt naturlig var det en sammenheng mellom antall kurer og overlevelse. Totalt ble de behandlet i median 17,5 måneder (533 dager). Etter datainnsamling levde fortsatt 20 pasienter, som jo er gledelig, men gjør jo at våre anslag for overlevelse blir en underestimering.

8.4 Komorbiditet

Pasientene som ble undersøkt hadde mange komorbiditeter. Det var totalt 26 pasienter som hadde tre eller flere tilstander, 22 pasienter hadde to tilstander, 27 pasienter hadde en tilstand og 10 pasienter hadde ingen komorbiditet. I tillegg hadde alle en avansert lungekreft med omfattende metastaseutbredelse. Etter oppstart med immunterapi ble det totalt 281 innleggelser til sammen for alle de 85 pasientene; median på 2.

At kun 10 (12%) av våre pasienter ikke hadde kjente komorbiditeter, gjør at våre pasienter nok (i tillegg til f.eks alder, WHO-PS) skiller seg betydelig fra populasjonen i trial-studiene som ligger til grunn for godkjenning av medikamentene. Dette utgjør et seleksjons-bias som fører til dårligere resultater «real-life». Dette er det viktig for legene å være klar over når drøfter behandlingsvalg med pasientene.

8.5 Behandling

Som nevnt var det i vår valgte tidsperiode store endringer i nasjonale behandlingsretningslinjer for denne kreftgruppen. Pasienter med PD-L1-uttrykk > 50% fikk tilbud om immunterapi som monobehandling i mai 2017. For adenokarsinom ble pembrolizumab i kombinasjon med pemetrexed og karboplatin innført som

førstelinjebehandling ved PD-< 50% i april 2019, mens tilsvarende «trippekombinasjon» for plateepitelkarsinom ble innført oktober 2020.

Dette kompliserte registreringen av behandlingslinjer og varighet av effekt betydelig. Vi har ikke klart å analysere dette i detalj, men vi kan anta at flere pasienter fikk endret sin behandling underveis på grunn av endrede godkjenninger eller NLCG-anbefalinger. Som et eksempel kan vi anta at pasienter som i tidlig 2019 startet immunterapi som monobehandling i stedet for å avslutte på grunn av dårlig effekt heller fikk et nytt behandlingsforsøk med «trippekombinasjon» hvis de kvalifiserte til dette. Om de da mottok 1. eller 2. linjer behandling forblir et uavklart definisjonsspørsmål. Det samme kunne gjelde for pasienter som hadde mottatt kun kjemoterapibehandling pga. manglende godkjenning av immunterapi på tidspunktet for debut. Når immunterapi senere ble godkjent kunne pasienten kanskje få tilbud om immunterapi som vedlikeholdsbehandling.

Med innføring av immunterapi ble også vedlikeholdsbehandling med immunterapi etter hvert universelt for alle gruppene NSCLC. Mange av våre deltagere fikk betydelig toksisitet og måtte ha en eller flere pauser i behandlingen. Når behandlingen ble startet på nytt var det vanskelig for studenten å avgjøre om dette var oppstart av en ny behandlingslinje pga. progresjon eller om det var gjenopptagelse av immunterapi som vedlikeholdsbehandling.

Alt i alt fant vi at registreringen av antallet behandlingslinjer i denne perioden med store endringer av retningslinjer ble for uoversiktlig og ikke egnet for videre statistisk undersøkelse.

8.6 Overlevelse

Kjønn

I studien så vi at kvinner levde lenger enn menn; median OS 21,7 måneder (95%CI 4.9-38.5) mot 13,7 måneder (95%CI 11.1-16.3), $p=0.032$. Dette mønsteret er kjent fra andre studier, også i Kreftregisterets årsrapport, men eksakt forklaring er ikke klarlagt.

Alder

Det var ikke forskjell for overlevelse etter alder. Pasienter under 70 år hadde en median OS på 16,3 måneder (95%CI 12.5-20) mot 17,5 måneder hos pasienter over 70 år (95 %CI 8.4-26.7). Dette er et gledelig funn, spesielt fordi vi må anta at disse pasientene også har betydelig flere

komorbiditeter og derfor totalt sett ha vært mindre representert i studiene til grunn for medikamentgodkjenning.

Histologi

Pasienter med adenokarsinom levde betydelig lengre enn pasienter med plateepitelkarsinom 21 mot 13 mnd. ($p=0.064$). Dette er kjent fra andre studier. Utsagnsstyrken i vårt materiale er nok begrenset her, da det var totalt sett få pasienter med adenokarsinom, og at disse pasientene i tillegg fikk godkjent den antatt bedre «trippel-kombinasjonen» senere i behandlingsforløpet pga senere godkjenning.

PD-L1

PD-L1 er ansett som den viktigste markøren for effekt av immunterapi, men dette fant vi ikke i vårt materiale. Våre pasienter med PDL1 negativ svulst levde 15,7 måneder i snitt, PD-L1 1-49% 20,8 måneder, mens PDL1 50-100 % 17,5 måneder ($p=0.408$). Dette kan ha mange forklaringer, men indikerer at PDL1 er en markør med begrenset utsagnsstyrke. Det har vært drøftet og vist at PD-L1-uttrykk varierer betydelig mellom forskjellige områder i samme svulst, eller mellom primærtumor og metastase. PD-L1-uttrykket er derfor i betydelig grad avhengig av hvor biopsi er tatt. Likevel har den vært klart førende i behandlingsanbefalinger; pasienter med PD-L1 >50% har typisk vært anbefalt immunterapi som monobehandling, mens pasienter med lav PD-L1 har fått tillegg av kjemoterapi. I vårt materiale kan det derfor se ut som at det har vært en fordel å ha fått oppgitt en PD-L1 under 50%. På den andre side kan det tenkes at de svakeste pasientene, som kvalifiserte til «trippel-kombinasjon», kun fikk immunterapi ut fra en bivirkningsvurdering, og at dette igjen ga en ulempe for registrering av behandlingseffekt i monoterapigruppen.

WHO PS

WHO PS – registrering var gjort i begrenset grad av klinikerne. Klinikere har hatt en tendens til å angi «1-2», «2-3» osv. Det er også uklart hvordan PS reelt sett skal angis; som et eksempel vil en svært smertefull men likevel enkelt behandlingsbar skjelettmetastase kunne gi PS 4, mens pasientens generelle helsetilstand ut over dette og etter behandling av metastasen ville være PS 0-1. Vi var da nødt til å gjøre et «best guess» ut fra beskrivende journalopplysninger.

I vårt materiale så vi kanskje også av disse grunnene ingen signifikant sammenheng med overlevelse i vårt materiale. Pasienter med PS 0-1 hadde en median OS på 18,7 mnd. om 13,3 mnd. ved PS 2-3 hadde en median OS på 13,3 mnd. ($p=0.200$).

I tillegg er det antatt fra tidligere at når en behandling kun er godkjent for pasienter med lav PS, vil dette påvirke angivelsen av PS betydelig. Når en angivelse av PS 3 i journal hos en pasient med PD-L1 100% ville medføre at pasienten ikke ville få tilbud om en såpass lite belastende behandling som immunterapi, kunne nok legen være fristet til å heller sette PS 2.

Metastaser

Som ventet viste metastaseutbredelse en sammenheng med overlevelse: Pasienter uten registrerte fjernmetastaser (typisk pasienter med lokalt residiv etter kurativ behandling) eller kun 1 fjernmetastase overlevde 18,7 mnd, mens pasienter med metastaser i 2 forskjellige organer levde 10 mnd og i 3 organer 2,4 mnd. ($p=0.014$). Derimot virket ikke antall innleggelser underveis å innvirke på overlevelsen.

8.7 Bivirkninger og effekt på overlevelse

I vår studie hadde 18 % hadde en etablert autoimmun sykdom ved behandlingsstart. Totalt fikk 61 % (52/85) av pasientene en eller flere bivirkninger av immunterapi. 78 % av disse (40/85) måtte avslutte behandling på grunn av forverring av underliggende autoimmun sykdom. Det var i alt 4 pasienter som døde som følge av immunterapi-bivirkning. Den vanligste bivirkningen med hele 19 tilfeller er tyreoiditt, videre følger hudutslett, pneumonitt, artritt/artalgier, kolitt og hepatitt. En av pasientene fikk multiorgansvikt. Ut fra studiene til grunn for behandlingen er det angitt at om lag 7/10 av pasientene opplever en bivirkning, og vår tall passer godt med dette.

Å oppleve en immunbivirkning underveis virker å ha svært gunstig effekt på overlevelse. Pasienter med minst en slik levde median 22 mnd., mot 10 mnd. blant dem uten immunbivirkninger ($p=0.033$). Dette er kjent fra litteraturen, og trolig et uttrykk for at preparatet har immunologisk effekt som trengs også for å drepe tumorceller. Den eksakte mekanismen bak dette er ikke kjent. Pasientene med immunbivirkninger behandles ofte med prednisolon, som har vært antatt å redusere effekten av immunterapien, men i vårt materiale virker det altså ikke slik.

Ikke alle bivirkninger gjør det nødvendig å stoppe behandling eller behandle bivirkning. Eksempelvis tyreoiditt, binyrebarksvikt, diabetes mellitus, stomatitt, artritt og hudutslett gjør ikke at en avslutter behandling med immunterapi; en legger heller til behandling for dette. Andre bivirkninger som pneumonitt, hepatitt, kolitt, pankreatitt, encefalitt, myokarditt, cholangitt, og cholecystitt kan medføre at en velger å ta pause eller avslutte behandling.

Alvorlighetsgradene på bivirkninger var dessverre sjeldent dokumentert i vårt materiale, og i tillegg var klinikerne ofte i tvil om tilstanden dreide seg om en kreftrelatert effekt, en bivirkning eller en forverring av tidligere underliggende tilstand. Immunterapi virker ved å nedregulere veier som uttrykker T-celleaktivitering og derved sette i gang en immunrespons mot svulsten. Hos noen pasienter kan imidlertid alvorlige immunrelaterte bivirkninger oppstå, som da etterligner presentasjon av autoimmune sykdommer.

Pasientene våre fikk introdusert immunterapi på veldig forskjellige tidspunkt i sine behandlingsforløp. Dermed blir effekten av selve immunterapibehandlingen opp mot effekt av nåværende eller tidligere kjemoterapi vanskelig.

Den høye forekomsten av bivirkninger viser at det er viktig å være bevisst forholdet og overvåke pasientene nøye. Bivirkninger kan alle få, enten de har behandlingseffekt eller ikke - derfor viktig å være konstruktiv kritisk til behandling ved manglende effekt - kanskje sitter pasientene kun igjen med bivirkninger. Pasienter med etablert autoimmun sykdom blir vanligvis ekskludert fra prospektive kliniske studier på grunn av bekymring for oppblussing av underliggende autoimmun sykdom. Det er også begrenset retrospektiv dokumentasjon som støtter bruken av immunterapi hos pasienter med en eller annen etablert autoimmun sykdom (7).

8.8 Evaluering av valgte variabler

Et av våre to formål med studien var å legge grunnlag for en videre systematisk kartlegging av lungekreftpasienter i Trøndelag i et lokalt kvalitetsregister. Det ble derfor registrert en lang rekke variabler, noe som medførte en relativt høy arbeidsbelastning på studenten for hver inkluderte pasient. Studien ble derfor avsluttet med året 2020. Med færre variabler kunne vi

nok klart å registrere flere pasienter, som kunne blitt interessant siden behandlingsretningslinjene ble mer ensartede og forutsigbare de etterfølgende år.

Mange av variablene lot seg ikke gjenfinne klart og tydelig i elektronisk pasientjournal. Spesielt WHO PS, som det legges stor vekt på i valg av behandling, var kun sporadisk beskrevet i journal og da ofte også vagt, som «2-3». Dette reflekterer nok klinikernes manglende tiltro til dette målets egentlige relevans framfor klinikerens eget skjønn om pasientens tilstand.

Når pasienten fikk en bivirkning som kunne skyldes immunbehandlingen, var det igjen ofte vanskelig å finne om denne var definert som en immunrelatert toksisitet eller ikke. Dette reflekterer hverdagen ved sykehuset, men gjør at registreringsarbeidet ble vanskelig.

Variabelen vi fikk minst ut av var antallet behandlingslinjer, dette er drøftet over. Denne variabelen er nok ikke interessant for videre retrospektiv analyse i senere oppfølgingsstudier. Vi tror at det også vil være vanskelig å skikkelig bruke den selv i en prospektiv registrering av disse pasientene.

8.9 Studienes styrker

Den viktigste styrken ved vår studie er at 85 av 87 pasienter som startet immunterapi ved St. Olavs hospital 2019-2020 er inkludert, noe som reduserer risikoen for tilfeldige feil. Denne studien er «real life», det har vært ingen seleksjon av pasientene. En annen styrke er at det er kun en person har gjennomgått journaler, som begrenser inter-observer-variasjon. Det er videre registret mange variabler per pasient. Dette danner et godt bilde av lungekreftutredning og behandling i sin helhet. Studien har gitt oss mye informasjon. Det er kun registret bivirkninger som er konkludert med å være grunnet immunterapi i pasientjournal.

Veilederne har alle klinisk erfaring i lungekreftutredning og behandling, samt god kjennskap til kvalitetsmarkører, og både aktuell klinisk praksis og historisk i Midt-Norge.

Studien har også vist at flere av variablene vi antok ville la seg registreres enkelt, som antall behandlingslinjer og WHO PS ikke fungerte i praksis og ga ingen tolkbare resultater. Dette tar

vi med oss videre til fremtidige studier og prosjekter. Vi har opparbeidet mye kunnskap om hva som er interessant og klinisk viktig å gjøre fremover.

8.10 Studienes svakheter

Retrospektiv studie er i seg selv en svakhet, og antallet pasienter som fikk immunterapi i denne perioden var kun 85 pasienter, noe som øker risiko for tilfeldig feil. Kun en student registrerte data, som øker sjansen for tilfeldige feil og redusert kvalitet på grunn av mindre kompetanse og erfaring, selv om de fleste variablene i studien er kategoriske. Dette ble forsøkt redusert ved kontinuering møter med veilederne.

Selv om variablene var antatt å være veldefinerte, ser vi helt klart at mange av variablene ikke enkelt lot seg fylle ut. Enten ved at informasjonen ofte ikke var å finne (som WHO PS eller skillet mellom behandlingslinjer) eller at pasientene ikke «passet» til flere av variabler, typisk pasientene som hadde residiv etter tidligere behandling framfor primærtilstand. Flere av disse uklare variablene kan nok brukes videre hvis de registreres prospektivt i et kvalitetsregister, men flere bør endres og avgrenses klarere, kanskje ved å dele inn pasienter i klarere grupper ut fra hvilken situasjon de er i når inklusjon i studie skjer.

Den valgte perioden 2019-2020 var en vanskelig periode for retrospektiv evaluering, pga. store endringer i behandlingsretningslinjer. Dette kunne vi har forutsett ville gi vansker i registreringsarbeidet, og heller kanskje startet med en senere periode.

Pasientene i vårt materiale hadde en betydelig mengde komorbiditeter og det har derfor vært vanskelig å skille symptomer på pasientenes sykdommer med bivirkninger av immunterapi. Klinikeren har selv ikke alltid konkludert klart og tydelig, det har ofte vært registrert som «mistenkt». Vi valgte å kun registrere sikre bivirkninger, som kan ha underestimert den reelle forekomsten.

Vi skulle gjerne ha gjort multivariable analyser, men grunnet tidsbegrensinger ble ikke det mulig.

Pasientene våre fikk introdusert immunterapi på veldig forskjellige tidspunkt i sine behandlingsforløp. Dermed blir effekten av selve immunterapibehandlingen opp mot effekt av kjemoterapi vanskelig.

9. Konklusjon

Vi har evaluert effekten av immunterapi hos alle pasientene som fikk startet denne behandlingen og ble fulgt ved St. Olavs hospital i 2019-2020. Vi har funnet at våre pasienter nok avviker betydelig fra pasientene i studiene som ligger til grunn for godkjenning av immunterapibehandlingen i Norge. Våre pasienter er eldre, har høyere WHO PS og et betydelig antall komorbiditeter. Likevel ser det ut til at en mindre antall pasienter kan ha god effekt (betydelig økt overlevelse) og tolerable bivirkninger.

Et spesielt interessant funn er at pasienter som opplever immunbivirkninger, enten i form av forverring av tidligere sykdom eller nyoppstått, ser ut til å ha langt bedre overlevelse enn de som ikke opplever dette. Spesielt pasienter med kjent autoimmun sykdom er ofte ikke inkludert i slike studier.

Det er svært nyttig å gjennomføre en slik evaluering av eget pasientmateriale, for å lære og kjenne medikamentene, bivirkningene og nytten av å bruke dem. Uten dette må man stole på informasjon fra studier som ofte inkluderer pasienter svært selektert. Ikke minst vil denne studien gi oss et godt grunnlag for videre studier, evaluering av forskjellige variabler og som grunnlag for et framtidig lokalt kvalitetsregister.

Vi har funnet klare begrensninger i våre valg av variabler, og vi har sett at klinikere oftere er vagere i karakterisering av pasienttilstand, symptomer og funn enn vi hadde forventet. Dette reflekterer gjerne den kliniske hverdagen, men samtidig viser det at en prospektiv registrering i et kvalitetsregister også kanskje vil øke presisjonsnivået i journalene – når klinikerne blir nødt til å gjøre klare valg.

10. Referanser

1. Krefregisteret. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. 2021:96.
2. Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram. 2023.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021.
4. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.
5. Kehl KL, Greenwald S, Chamoun NG, Manberg PJ, Schrag D. Association Between First-Line Immune Checkpoint Inhibition and Survival for Medicare-Insured Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Network Open*. 2021;4(5):e2111113-e.
6. Enerly E, Holmstrøm, L. ., Skog, A. ., Knudsen, K. O. ., Nygård, J. F. ., Møller, B., & Ursin, G. INSPIRE: A new opportunity for cancer pharmacoepidemiology research. *Norsk Epidemiologi*. 2021:2.
7. Rakshit S, Molina JR. Immunotherapy in patients with autoimmune disease. *J Thorac Dis*. 2020;12(11):7032-8.

