

Sammendrag

Mål: Å undersøke resultatet av høydosert strålebehandling gitt til inoperable pasienter med stadium I-III ikke-småcellet lungekreft ved kreftklinikken, St. Olavs Hospital. Hvordan er bivirkningene, responsen, responsvarighet og overlevelse? Hva kjennetegner de pasienter som har hatt best effekt av og toleranse for behandlingen? Av spesiell interesse er det å undersøke om pasienter som har fått utført PET CT som en del av utredningen av sin lungekreft har oppnådd bedre resultater enn andre pasienter.

Metode: Studien baserer seg på en retrospektiv journalgjennomgang av alle tilfeller av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), stadium I-III, som fikk strålebehandling som primærbehandling for sin lungekreft i tidsperioden 01.01.2010 til 31.12.2014.

Resultater: 267 pasienter med NSCLC ble registrert. Av disse ble 80,5 % behandlet med intensjon om kurasjon. Stereotaksi som regime ble hyppigst benyttet, tett etterfulgt av regimene 2,8 Gy x 15, 2 Gy x 30 og 2 Gy x 33-35. 92,0 % av pasientene gjennomførte behandlingen som planlagt. Toksisitet forekom hos 16,1 % av pasientene. Samlet sett gav 2,8 Gy x 15 mest toksisitet. Pasientene som har fått PET CT har statistisk signifikant bedre overlevelse enn de som ikke gjennomførte undersøkelsen. Det ble observert en forskjell i stadium IIIA på overlevelsen mellom de pasientene som fikk regimene 2,8 Gy x 15 (14,2 mnd) og 2 Gy x 33-35 (34,5 mnd). Per 15. juli 2015 er 61,4 % av populasjonen død. 51,8 % døde av sin lungekreft.

Oppsummering: Hvilket behandlingsregime som velges til de ulike pasientene, bunner ofte ut i legens skjønn. Legene farges også av egne oppfatninger og erfaringer. I denne studien ble det ikke funnet betydelige signifikante verdier som tilsier at det skal få en klinisk konsekvens, og at legene ved kreftklinikken dermed skal endre sitt behandlingsopplegg. Kreftklinikken arbeid fremstår som adekvat. Det anbefales for framtidig praksis og fortsette utredningen ved hjelp av PET CT.

Innholdsfortegnelse

| | |
|--|-----------|
| 1. Bakgrunn..... | 3 |
| 1.1 Epidemiologi | 3 |
| 1.2 Klassifisering av lungekreft | 3 |
| 1.2.1 Stadieinndeling | 3 |
| 1.3 Behandling av lungekreft..... | 4 |
| 1.4 PET CT..... | 4 |
| 1.5 Bakgrunn for studien..... | 5 |
| | |
| 2. Materiale og metode..... | 6 |
| 2.1 Pasienter og metode | 6 |
| 2.1.1 Pasientdata | 6 |
| 2.2 RECIST-kriteriene | 6 |
| 2.3 Statistiske analyser | 7 |
| 2.4 Etikk..... | 7 |
| | |
| 3. Resultater | 8 |
| 3.1 Pasienter | 8 |
| 3.2 Behandlingen | 9 |
| 3.2.1 Gjennomføring av behandling | 10 |
| 3.2.2 Behandling av stadium III | 10 |
| 3.3 Toksisitet av strålebehandlingen | 11 |
| 3.4 Respons | 12 |
| 3.5 Overlevelse..... | 13 |
| 3.5.1. Overlevelse avhengig av pasientkarakteristika | 13 |
| 3.5.2 Overlevelse avhengig av PET-CT | 13 |
| 3.5.3 Overlevelse avhengig av stadium | 14 |
| 3.6 Progresjonsfri overlevelse | 16 |
| 3.7 Død | 17 |
| | |
| 4. Diskusjon | 18 |
| | |
| 5. Konklusjon | 21 |
| | |
| 6. Referanser | 22 |

1. Bakgrunn

1.1 Epidemiologi

Maligne sykdommer er den nest hyppigste årsaken til død i Norge. Mer enn 30 000 nye tilfeller av kreft blir diagnostisert hvert år, og antallet er økende. Omtrent 11 000 dør av kreft hvert år [1]. Begrunnet aldringen i populasjonen, samt bedre diagnostiske verktøy, vil insidensen fortsette å øke i årene som kommer. Bedre behandling har også ført til at flere blir friske fra sykdommen, og at de som ikke kan helbredes lever lengre.

Lungekreft er en av de mest hyppigste formene for maligne sykdommer, og er den hyppigste årsaken til kreftrelaterte dødsfall. I Norge ble det i 2014 diagnostisert 3019 nye tilfeller av lungekreft, og 2158 pasienter døde av sin lungekreft [2]. Dette utgjør i underkant av 20% av alle kreftrelaterte dødsfall og mer enn 5% av alle dødsfall i Norge.

1.2 Klassifisering av lungekreft

Lungekreft klassifiseres hovedsakelig mellom to grupper; små-cellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Begge disse gruppene er høygradig maligne, og sterkt relatert til røyking. Ikke-småcellet lungekreft utgjør > 85% av tilfellene av lungekreft [3]. De vanligste undergruppene av ikke-småcellet er adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom. Karsinoid tumor, sarkomer og karsinomer av spyttkjertlene er andre sjeldne former for lungekreft, og er ikke relatert til røyking [4].

1.2.1 Stadieinndeling

Man deler sykdommen i fire ulike stadium. Stadium I er en lokal sykdom der tumor er < 5 cm, og det foreligger ingen sykdomsaffeksjon av lymfeknuter. Stadium II er en sykdom hvor tumoren er > 7 cm eller har innvekst i omliggende strukturer, eller det er affeksjon av peribronkiale eller hilære lymfeknuter på samme side som hovedsvulsten. Stadium III er en lokalavansert sykdom med en tumor som har innvekst i omliggende organer eller lymfeknuteaffeksjon på motsatt side av hovedsvulsten, supraclaviculært eller scalent. Stadium IV er en avansert sykdom med fjernmetastaser [5].

1.3 Behandling av lungekreft

Behandlingen består av kirurgi, stråling og kjemoterapi, disse ofte i kombinasjon med hverandre. Både neoadjuvant og adjuvant stråle- og kjemoterapi benyttes.

Stadium I blir anbefalt kirurgi alene. Hvis pasienten er inoperabel, benyttes strålebehandling med kurativ intensjon. Da som stereotaksi eller med en totaldose på minimum 60 Gray. Stereotaksi er en høydosert strålebehandling over kortere tid som blir gitt til svulster < 5 cm.

Stadium II blir også anbefalt kirurgi. For pasienter under 70 år kombineres dette også med adjuvant kjemoterapi. Inoperable pasienter blir tilbudt kurativ strålebehandling, eventuelt kombinert med kjemoterapi.

Stadium III er en heterogen gruppe, der optimal behandling må vurderes etter prognostiske faktorer. Stadium IIIA kan bli tilbudt kirurgi hos utvalgte pasienter, bortsett fra dette behandler man med primær stråleterapi. Egnede pasienter i god allmenntilstand bør tilbys kombinasjonsbehandling med konkomitant platinbasert kjemoradioterapi [6]. I en Cochrane-analyse ble det funnet at konkomitant kjemoradioterapi sammenlignet med strålebehandling alene hadde både forbedret totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse [7]. Det er platinbasert kjemoterapi som har den sterkeste evidensen, og er dermed standarden.

Stadium IV får palliativ behandling for å lindre symptomer og forlenge levetiden [8].

1.4 PET CT

PET (positron emisjonstomografi) med [18F]-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) kombinert med CT er den beste ikke-invasive teknikken for å kartlegge utbredelsen av sykdom ved lungekreft. Cellenes metabolske aktivitet gjenspeiles i graden av FDG-opptak. FDG transporteres over cellemembranen ved samme mekanisme som glukose, og de fleste kreftsvulster har høyt opptak av glukose, og dermed også FDG [9].

PET CT bidrar til å kartlegge sykdomsutbredelsen bedre enn CT alene, og man avklarer hvorvidt det er spredning til mediastinale lymfeknuter eller ekstratorakalt. Dette har stor verdi siden sykdomsutbredelsen er den viktigste faktoren for hvordan man behandler pasienten. I tillegg kan undersøkelsen også brukes til å avklare

avgrensningen av svulster. Dette er spesielt viktig for å skille mellom svulstvev og atelektase, slik at man bestråler riktig område. PET CT er et nyttig verktøy for å definere strålefeltet. Samtidig bidrar PET CT til at unødvendige torakotomier blir utført [10].

Tidligere ble noen pasienter fra St. Olavs sendt til Oslo og Bergen for å ta PET CT som en del av utredningen. 13. september 2013 fikk derimot St. Olavs sin egen PET CT maskin.

1.5 Bakgrunn for studien

Å undersøke resultatet av høydosert strålebehandling gitt til NSCLC stadium I-III .
Hvordan er bivirkningene, responsen, responsvarighet og overlevelse? Hva kjennetegner de pasienter som har hatt best effekt av og toleranse for behandlingen? Av spesiell interesse er det å undersøke om pasienter som har fått utført PET CT som en del av utredningen av sin lungekreft har oppnådd bedre resultater enn andre pasienter.

2. Materiale og metode

2.1 Pasienter og metode

Studien er en eksplorativ og kvantitativ studie, og omfatter lungekreftpasienter stadium I-III som har fått strålebehandling med intensjon om kurasjon eller langtids sykdomskontroll ved St. Olavs Hospital i perioden 01.01.2010 til 31.12.2014. Listen av alle pasientene ble innhentet fra sykehusets administrative system (PAS), og pasientdata er blitt hentet ut retrospektivt fra pasientens journal. 323 pasienter ble identifisert, av disse ble 56 pasienter med småcellet lungekreft og pasienter i stadium IV ekskludert. 126 av 267 registrerte pasienter med NSCLC har hatt oppfølging ved sykehus i Møre og Romsdal, Nord-Trøndelag og Nordland. 46 av disse har vært på Namsos og Levanger sykehus. Disse er det innhentet data ut ifra journalsystemet til de respektive sykehusene. Pasienter som har hatt utredning og videre oppfølging i Molde, Ålesund, Kristiansund, Tynset og Norge-Norge er det ikke innhentet mer informasjon fra.

2.1.1 Pasientdata

Det ble registrert kjønn, alder, tidligere kreftsykdom, Performance Status, vekttap, matlyst, lungefunksjon og blodverdier (CRP, albumin, LD, NSE, CEA). Der Performance Status ikke var oppgitt, ble det estimert en verdi ut ifra kliniske opplysninger. Der PS var oppgitt med to verdier (for eksempel "0-1") ble den høyeste verdien valgt.

2.2 RECIST-kriteriene

Evalueringen av behandlingen blir gjort med CT etter RECIST-kriteriene. I denne studien har man valgt å ta utgangspunkt i den første CT undersøkelsen som blir gjort 1-6 måneder etter endt behandling. RECIST står for Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [11]. Man bruker forkortelser på denne vurderingen. CR = Complete Respons. Svulsten kan da ikke lengre sees på bildemodaliteten. PR = Partial Respons. Billedmessig reduksjon av svulsten som er på minst 30%. SD = Stabil Disease. Ingen økning over 20 % eller reduksjon over 30% i størrelsen på svulsten. PD = Progressive Disease. Økning i mer enn 20% av størrelsen på svulsten.

2.3 Statistiske analyser

All dataanalyse er foretatt i SPSS Statistics 21. Det er gjort deskriptive analyser, overlevelsesanalyser ved hjelp av Kaplan Meiers metode, multivariatanalyser ved cox regression og utregninger ved hjelp av Chi-kvadrant. Signifikansnivået ble definert til $p < 0.05$.

2.4 Etikk

Prosjektet er å forstå som et kvalitetssikringsarbeid og ble funnet "*ikke fremleggelsespliktig*" for REK (Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskning).

3. Resultater

3.1 Pasienter

Studiens pasientkarakteristika fremgår av tabell 1.

Tabell 1: Pasientkarakteristika

| | | Antall | Prosent | Median overlevelse |
|--|-------------------|---------------|---------|--------------------|
| Kjønn | Mann | 153 | 57,3 % | 19,0 mnd |
| | Kvinne | 114 | 42,7 % | 22,7 mnd |
| Alder | Median alder | 73 år | | |
| | Alder, min | 36 år | | |
| | Alder, max | 99 år | | |
| | Andel under 65 | 39 | 14,6 % | 26,1 mnd |
| | Andel over 65 | 228 | 85,4 % | 19,2 mnd |
| Tidligere kreft | Ja | 74 | 27,7 % | |
| | Nei | 193 | 72,3 % | |
| PS | 0 | 66 | 23,6 % | 24,2 mnd |
| | 1 | 119 | 32,2 % | 20,8 mnd |
| | 2 | 37 | 3,0 % | 14,8 mnd |
| | 3 | 9 | 58,8 % | 25,1 mnd |
| | Ukjent | 36 | 41,2 % | |
| | Egen estimering | 25 | | |
| Vekttap siste tre måneder | Ja | 63 | 23,6 % | 16,1 mnd |
| | Nei | 86 | 32,2 % | 22,2 mnd |
| | Ukjent | 118 | 44,2 % | |
| | Median | 5,5 kg | | |
| | Min - max | 2,0 – 18,0 kg | | |
| Redusert matlyst før behandling | Ja | 20 | 7,5 % | 14,3 mnd |
| | Nei | 62 | 23,2 % | 25,0 mnd |
| | Ukjent | 185 | 69,3 % | |
| FEV1 | Median | 1,69 liter | | |
| FEV1% | Median | 60,3 % | | |
| CRP[12] | Andel over 10 | 93 | 34,8 % | 14,3 mnd |
| | Andel under 10 | 131 | 49,1 % | 24,2 mnd |
| | Ukjent | 43 | 16,1 % | |
| LD | Andel over 255 | 27 | 10,1 % | 15,0 mnd |
| | Andel under 255 | 183 | 68,5 % | 22,2 mnd |
| | Ukjent | 57 | 21,3 % | |
| Albumin | Andel over 35 | 140 | 52,4 % | 19,3 mnd |
| | Andel under 35 | 24 | 9,0 % | 11,9 mnd |
| | Ukjent | 103 | 38,6 % | |
| NSE | Andel over 10 | 112 | 41,9 % | 22,2 mnd |
| | Andel under 10 | 14 | 5,2 % | 14,9 mnd |
| | Ukjent | 141 | 52,8 % | |
| CEA | Andel over 6,5 | 44 | 16,5 % | 14,7 mnd |
| | Andel under 6,5 | 68 | 25,5 % | 20,1 mnd |
| | Ukjent | 155 | 58,1 % | |
| Metode for diagnose | Biopsi | 100 | 37,5 % | |
| | Cytologi | 59 | 22,1 % | |
| | Klinisk vurdering | 88 | 33,0 % | |
| | Ukjent | 20 | 7,5 % | |
| Stadium av lungekreft | IA | 44 | 16,5 % | 24,2 mnd |
| | IB | 31 | 11,6 % | 24,1 mnd |
| | IIA | 11 | 4,1 % | 22,2 mnd |
| | IIB | 12 | 4,5 % | 33,0 mnd |
| | IIIA | 68 | 25,5 % | 22,5 mnd |
| | IIIB | 43 | 16,1 % | 11,8 mnd |
| | Ukjent | 58 | 21,7 % | 19,9 mnd |

3.2 Behandlingen

Det er blitt gjennomført 215 (80,5 %) strålebehandlinger med kurativ intensjon, og 52 (19,5 %) med intensjon om lengre tids sykdomskontroll. Tabell 3 viser en oversikt over de ulike behandlingsregimene og antallet som ble gjort.

Tabell 3: Behandlingsregimer og gjennomføring

| Behandlingsregime | Antall | | Gjennomført som planlagt | | Gjennomført mindre enn planlagt | |
|--------------------------------|--------|---------|--------------------------|---------|---------------------------------|--------|
| | | | | | | |
| Stereotaksi (15 Gy x 3) | 72 | 27,0 % | 71 | 98,6 % | 1 | 1,4 % |
| Stereotaksi (7 Gy x 8) | 17 | 6,4 % | 17 | 100,0 % | 0 | |
| 2 Gy x 33-35 | 66 | 24,7 % | 56 | 84,8 % | 9 | 13,6 % |
| 2 Gy x 30 | 46 | 17,2 % | 40 | 87,0 % | 5 | 10,9 % |
| 2,8 Gy x 15 | 57 | 21,3 % | 54 | 94,7 % | 3 | 5,3 % |
| 3 Gy x 17 | 9 | 3,4 % | 8 | 88,9 % | 1 | 11,1 % |
| Totalt | 267 | 100,0 % | 246 | | 19 | |

3.2.1 Gjennomføring av behandling

92,1 % (246) av pasientene gjennomførte behandlingen som i utgangspunktet ble planlagt.

Av de som ikke gjennomførte som planlagt, ble 17 av 19 behandlingene avbrutt, mens 2 ble endret. Behandlingene ble avbrutt pga redusert allmenntilstand (n=6), legens vurdering (7), interkurrent sykdom (2), samt det ikke står opplyst i 4 av journalene.

3.2.2 Behandling av stadium III

111 (41,6 %) pasienter ble staget til stadium III. Tabell 8 viser oversikten over hvilke regimer disse pasientene ble behandlet med.

Tabell 4: Stadium III og fraksjonering

| Behandlingsregime | IIIA | | IIIB | |
|--|------|---------|------|---------|
| 2 Gy x 30 | 25 | 36,8 % | 11 | 25,6 % |
| 2 Gy x 33-35 | 24 | 35,3 % | 8 | 18,6 % |
| 2,8 Gy x 15 | 19 | 27,9 % | 24 | 55,8 % |
| Overall | 68 | 100,0 % | 45 | 100,0 % |
| Konkomitant kjemoterapi | 39 | 57,4 % | 20 | 46,5 % |
| Fikk ikke konkomitant kjemoterapi | 29 | 42,6 % | 23 | 53,5 % |

Majoriteten fikk PV-kur som består av cisplatin og etoposide. 12 av tilfellene med cytostatikabehandling ble avbrutt, mens 11 pasienter fikk sin behandling forsinket. Disse tilfellene tilskrives toksisitet og fallerende allmenntilstand. Toksisitet oppstod hos 52,9 % og bestod hovedsakelig av febril nøytropeni (54,3 %), nøytropeni (28,6 %) og trombocytopeni (5,7 %).

Pasientene som mottok konkomitant cytostatika hadde signifikant høyere risiko for og få toksisitet under behandlingen ($p < 0,001$), både av cytostatikaen og strålingen.

3.3 Toksisitet av strålebehandlingen

Det var totalt 43 (16,1 %) pasienter som opplevde toksisitet av strålebehandlingen. 69,8 % ($n=30$) av tilfellene var øsofagitt, pneumonitt stod for 11,6 % (5) av tilfellene.

Det var ingen tilfeller av toksisiteten som medførte død. 18 av strålebehandlingene ble avbrutt pga komorbiditet og toksisitet, og legens vurdering deretter.

Av Tabell 5 fremgår det at totalt sett gir 2,8 Gy x 15 mest toksisitet ifht hvor mange som ble behandlet med dette regimet (28,1 %).

De som har redusert matlyst har statistisk signifikant høyere sjans for å oppleve øsofagitt ($p=0,014$), og de som har opplevd vekt tap de siste 3 måneder har signifikant større risiko for og oppleve en hvilken som helst toksisitet ($p=0,042$).

Tabell 5: Toksisitet fordelt på stadium og fraksjoneringsregime (p=0,184)

| | Antall med toksisitet | 2,8 Gy x 15 | 2 Gy x 30 | 2 Gy x 33-35 | 3 Gy x 17 |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| IA | 0 | | | | |
| IB | 2 | | 1 av 2 (50,0 %) | 1 av 6 (16,7 %) | |
| IIA | 1 | | | 1 av 3 (33,3 %) | |
| IIB | 3 | | 1 av 3 (33,3 %) | 1 av 4 (25,0 %) | 1 av 1 (100,0 %) |
| IIIA | 19 | 7 av 19 (36,8 %) | 6 av 25 (24,0 %) | 6 av 24 (25,0 %) | |
| IIIB | 13 | 7 av 24 (29,2 %) | 2 av 11 (18,1 %) | 4 av 8 (50,0%) | |
| Ukjent stadium | 5 | 2 av 11 (18,2 %) | 1 av 3 (33,3 %) | 2 av 8 (25,0 %) | |
| Totalt | 43 | 16 (28,1 % av regimet) | 11 (23,9 % av regimet) | 15 (22,7 % av regimet) | 1 (11,1 % av regimet) |

3.4 Respons

Tabell 6 viser respons av behandlingen. 58,4 % (n=156) av pasientene fikk utført CT 1-6 måneder etter endt behandling. Stadium III har både flest pasienter under CR og PR, samt under PD.

Tabell 6: RECIST og stadium

| Stadium av sykdom | CR | PR | SD | PD | Ikke nevnt |
|-----------------------|------------|-------------|------------|------------|------------|
| Stadium IA | 1 (4,8 %) | 5 (23,8 %) | 4 (19,0 %) | 1 (4,8 %) | 2 (9,5 %) |
| Stadium IB | 0 | 3 (17,6 %) | 3 (17,6 %) | 0 | 5 (29,4 %) |
| Stadium IIA | 1 (14,3 %) | 2 (28,6 %) | 1 (14,3 %) | 1 (14,3 %) | 2 (28,6 %) |
| Stadium IIB | 0 | 1 (14,3 %) | 1 (14,3 %) | 0 | 2 (28,6 %) |
| Stadium IIIA | 4 (9,5 %) | 9 (21,4 %) | 2 (4,8 %) | 6 (14,3 %) | 8 (19,0 %) |
| Stadium IIIB | 2 (6,5 %) | 10 (32,3 %) | 3 (9,7 %) | 6 (19,4 %) | 5 (16,1 %) |
| Ukjent stadium | 2 (6,5 %) | 7 (22,6 %) | 4 (12,9 %) | 6 (19,4 %) | 4 (12,9 %) |
| Totalt | 10 | 37 | 18 | 20 | 28 |

Tabell 7 viser sammenhengen mellom respons på CT-evalueringen og de ulike behandlingsregimene (p=0,035). 2,8 Gy x 15 er det regimet som har størst prosentandel

på den totale responsraten.

Tabell 7: Sammenheng mellom respons og behandlingsregime

| Behandlings-regime | CR | PR | SD | PD | Ikke nevnt | Totalt |
|---------------------|-----------|-------------|------------|------------|-------------|--------|
| Stereotaksi | 3 (6,7 %) | 10 (22,2 %) | 9 (20,0 %) | 3 (6,7 %) | 9 (20,0 %) | 45 |
| 2,8 Gy x 15 | 3 (8,6 %) | 9 (25,7 %) | 4 (11,4 %) | 9 (25,7 %) | 4 (11,4 %) | 35 |
| 2 Gy x 30 | 1 (3,7 %) | 5 (18,5 %) | 2 (7,4 %) | 1 (3,7 %) | 12 (44,4 %) | 27 |
| 2 Gy x 33-35 | 3 (6,5 %) | 12 (26,1 %) | 3 (6,5 %) | 7 (15,2 %) | 3 (6,5 %) | 46 |

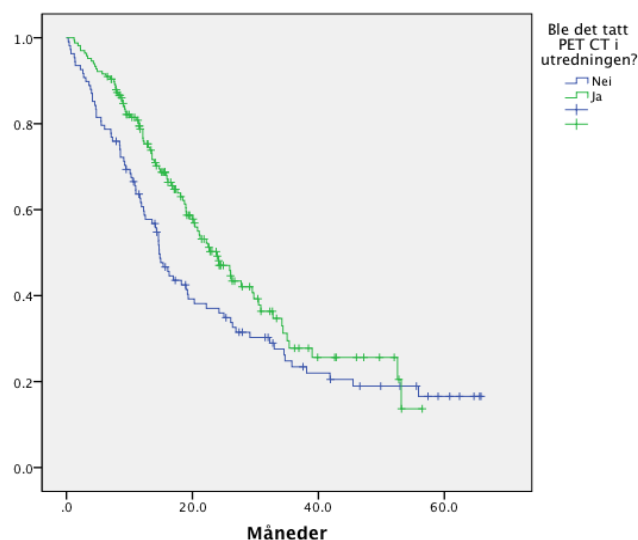
3.5 Overlevelse

3.5.1. Overlevelse avhengig av PET-CT

Median overlevelse for pasienter som fikk utført PET CT var 23,9 mnd, for de andre pasienter var det 14,7 måneder (p=0,049).

Tabell 8: Utførelse av PET CT og median overlevelsestid

| Ble det utført PET CT? | Antall | Median overlevelse | 95 % CI | | N | P |
|------------------------|--------|--------------------|---------|------|----|-------|
| Ja | 163 | 23,9 mnd | 19,5 | 28,3 | 87 | 0,049 |
| Nei | 104 | 14,8 mnd | 12,6 | 17,1 | 77 | |



3.5.2. Overlevelse avhengig av pasientkarakteristika

Av Tabell 2 fremgår det at redusert matlyst ($p=0,037$) gjør at median overlevelse blir redusert.

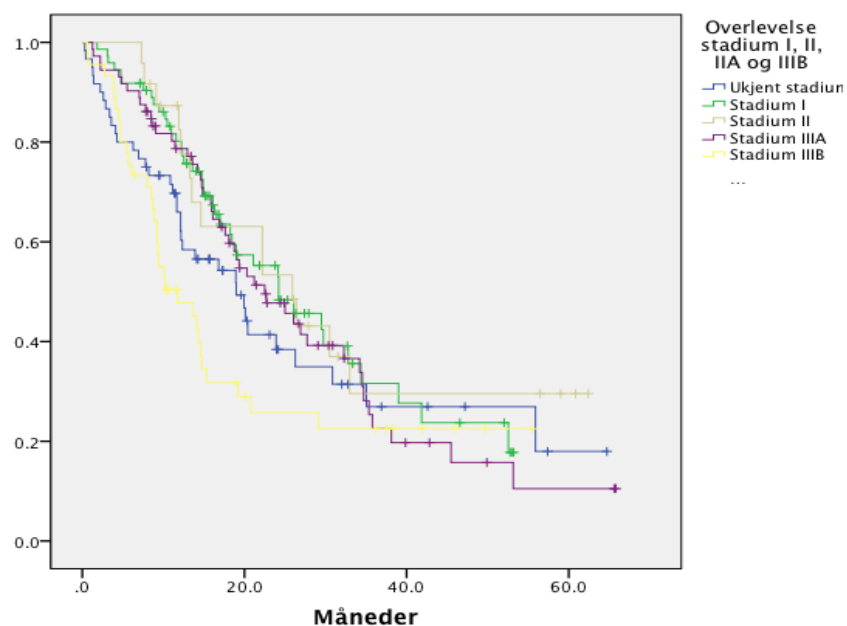
Det er registrert en forskjell i overlevelse på de ulike PS, men denne var ikke statistisk signifikant ($p=0,120$). Det er statistisk signifikans kortere overlevelse for de med albumin under 35 og LD over 255 i motsetning til de som har normalverdier ($p>0,001$) når behandlingen startet.

3.5.3 Overlevelse avhengig av stadium

Av Tabell 9 fremgår det at stadium IIIB har kortest median overlevelse på 11,8 måneder, mens IIIA har 22,5 måneder ($p=0,199$). Stadium II har lengst overlevelse på 26,3 måneder.

Tabell 9: Overlevelse avhengig av stadium

| Stadium | Antall | Median overlevelse | 95 % CI | | N | P |
|----------------|--------|--------------------|---------|------|-----|-------|
| Stadium I | 75 | 24,2 mnd | 14,5 | 33,9 | 41 | 0,088 |
| Stadium II | 23 | 26,3 mnd | 17,8 | 35,0 | 13 | |
| Stadium IIIA | 68 | 22,5 mnd | 15,6 | 29,4 | 45 | |
| Stadium IIIB | 43 | 11,8 mnd | 6,2 | 17,4 | 31 | |
| Ukjent stadium | 58 | 19,9 mnd | 16,1 | 23,7 | 34 | |
| Overall | 267 | 20,3 mnd | 16,8 | 23,8 | 164 | |



3.5.3.1 Stadium I og overlevelse

Stereotaksi står for 64,8 % av behandlingene på stadium I. Det ble observert en forskjell på 2 måneder på median overlevelse mellom stereotaksi og annen strålebehandlingen innenfor stadium I, men denne forskjellen er ikke statistisk signifikant ($p=0,549$).

3.5.3.3 Stadium III og overlevelse

Median overlevelse for stadium IIIA er 22,5 måneder. IIIB har 11,8 måneder. Under stadium III samlet sett har 2,8 Gy x 15 dårligst overlevelse på 13,6 mnd. Pasienter som ble behandlet med konkomitant cytostatika har ikke en statistisk signifikant lengre overlevelse enn de pasienter som ikke fikk dette.

Tabell 10: Oversikt stadium III og overlevelse

| Behandlingsregime | Antall | Median overlevelse | CI 95 % | | N | P |
|--|--------|--------------------|---------|------|----|-------|
| 2,8 Gy x 15 | 43 | 13,6 mnd | 8,6 | 18,6 | 35 | 0,020 |
| 2 Gy x 30 | 36 | 20,3 mnd | 7,7 | 32,9 | 28 | |
| 2 Gy x 33-35 | 32 | 27,7 mnd | 16,9 | 38,5 | 13 | |
| Totalt: | 117 | 16,9 mnd | 12,9 | 20,8 | 79 | |
| Fikk konkomitant cytostatika | 59 | 22,5 mnd | 14,4 | 30,6 | 33 | 0,061 |
| Fikk ikke konkomitant cytostatika | 52 | 14,7 mnd | 12,2 | 17,3 | 43 | |

Tabell 11 og Tabell 12 viser overlevelse i stadium IIIA og IIIB fordelt på behandlingsregimene. I stadium IIIA ser man en forskjell i overlevelse ($p=0,022$). I stadium IIIB ble det ikke funnet noen forskjeller i overlevelse ($p=0,407$). Det er blitt kjørt multivariatanalyser for å justere for eventuelle prognostiske faktorer. Redusert matlyst reduserer overlevelsen ($p=0,043$) innenfor stadium IIIB, bortsett fra dette ble ingenting funnet.

Tabell 11: Stadium IIIA og overlevelse

| Behandlingsregime | Antall | Median overlevelse | 95 % CI | | N | P |
|--|--------|--------------------|---------|------|----|-------|
| | | | | | | |
| 2,8 Gy x 15 | 19 | 14,2 mnd | 6,1 | 22,3 | 16 | 0,022 |
| 2 Gy x 30 | 25 | 26,1 mnd | 19,2 | 32,9 | 20 | |
| 2 Gy x 33-35 | 24 | 34,5 mnd | | | 9 | |
| Totalt: | 68 | 22,5 | 15,6 | 29,4 | 45 | |
| Fikk konkomitant cytostatika | 39 | 25,0 mnd | 20,4 | 29,6 | 20 | 0,233 |
| Fikk ikke konkomitant cytostatika | 29 | 18,1 mnd | 10,5 | 25,7 | 25 | |

Tabell 12: Stadium IIIB og overlevelse

| Behandlingsregime | Antall | Median overlevelse | 95 % CI | | N | P |
|--|--------|--------------------|---------|------|----|-------|
| | | | | | | |
| 2,8 Gy x 15 | 24 | 11,8 mnd | 5,4 | 18,1 | 19 | 0,407 |
| 2 Gy x 30 | 11 | 9,2 mnd | 8,5 | 10,0 | 8 | |
| 2 Gy x 33-35 | 8 | 20,8 mnd | 0,3 | 41,3 | 4 | |
| Totalt: | 43 | 11,8 mnd | 6,2 | 17,4 | 31 | |
| Fikk konkomitant cytostatika | 20 | 10,2 mnd | 1,9 | 18,5 | 13 | 0,447 |
| Fikk ikke konkomitant cytostatika | 23 | 11,8 mnd | 4,8 | 18,8 | 18 | |

Innenfor stadium IIIB var det 13 av 43 pasienter som opplevde toksisitet av strålebehandlingen. Disse hadde ikke statistisk signifikant kortere levetid enn de andre 30 pasientene ($p=0,070$).

3.6 Progresjonsfri overlevelse

Per 15.07.2015 er det 75 (27,4 %) pasienter som lever uten progresjon av sykdommen. Det er blitt påvist 128 residiv/og eller metastaser (46,7 %). Median tid fra

behandlingsstart til tidspunkt for residiv er 9,7 måneder (0 – 55,8 mnd). De hyppigste lokalisasjonene for progresjon og residiv er lunge, hjerne, skjelett og lever.

3.7 Død

164 pasienter (61,4 %) er per 15.07.2015 død. Median overlevelse for disse pasientene var 12,4 måneder, med en forskjell fra 0,3 til 55,7 måneder. 51,8 % er antatt døde av sin lungekreft. For 30,4 % av pasientene er det ukjent hva dødsårsaken er.

4. Diskusjon

Fra 01.01.2010 til 31.12.2014 ble 267 inoperable pasienter behandlet med primær strålebehandling for NSCLC stadium I-III. 80,5 % av disse fikk behandling med kurativ intensjon.

Det hyppigste stråleregimet som ble gitt var stereotaksi, tett etterfulgt av 2,8 Gy x 15, 2 Gy x 30 og 2 Gy x 33-35. 92,1 % gjennomførte behandlingen som planlagt. I stadium IIIA ble det funnet en forskjell i overlevelse ($p=0,022$) til pasientene som ble behandlet med 2,8 Gy x 15 (14,2 måneder) og 2 Gy x 33-35 (34,5 måneder).

Toksisitet av strålebehandlingen forekom hos 16,1 %. Samlet sett gav regimet 2,8 Gy x 15 mest toksisitet (28,1 %). Pasienter som rapporterer om redusert matlyst, har statistisk signifikant større sjanse for å få øsofagitt av strålingen ($p=0,014$). De som har opplevd vekttap de siste 3 måneder har signifikant større risiko for og oppleve en hvilken som helst toksisitet ($p=0,042$).

Pasienter med redusert matlyst, albumin <35 og LD > 255 gir statistisk kortere levetid enn pasienter som ikke har dette.

Per 15. juli 2015 er 61,3 % av populasjonen død. 51,8 % døde av lungekreft.

Det viser seg at de som har utført PET CT har statistisk signifikant bedre overlevelse enn de som ikke har gjennomført undersøkelsen, med en ulikhet på 23,9 måneder mot 14,7 måneder ($p=0,049$). Denne forskjellen i overlevelse kan skyldes at PET CT gir et bedre bilde av sykdomsutbredelsen, og at man dermed kan optimalisere behandlingen til pasienten bedre. En annen mulighet er også fordi man ved å ha tatt PET CT treffer bedre med strålebehandlingen. Man kan også tenke seg at man ved hjelp av undersøkelsen kan begrense strålefeltet, og som igjen kan gi mindre toksisitet og dermed øker evnen til gjennomførelse av den planlagte behandlingen.

2 Gy x 33-35 gjør det bedre enn 2,8 Gy x 15 når det kommer til overlevelse innenfor stadium IIIA. Det ble kjørt multivariatanalyser for å justere for eventuelle prognostiske faktorer, og ingen signifikante verdier ble funnet innenfor dette stadium. Denne forskjellen i overlevelse kan da skyldes at det er utfordrende og vurdere klinisk hvilke

pasienter som tåler hvilken behandling. Legene er ikke alltid enig i hva som skal gis av behandling.

Man kunne ha forventet en ulikhet i overlevelse mellom de ulike regimene i stadium IIIB. Dette fordi man så en forskjell i stadium IIIA, og fordi en større andel med pasienter i IIIB fikk behandling med palliativ intensjon.

Redusert matlyst, LD > 255 og albumin < 35 gir statistisk redusert overlevelse enn pasienter som ikke rapporterer om dette. Dette er sammenfallende med hva som rapporteres i andre studier [13].

En Cochrane Review-analyse [14] viser at det var signifikant lengre overlevelse for de pasientene som mottok konkomitant cytostatika sammenlignet med de som ikke mottok dette. Samtidig ble det påvist at man da i tillegg hadde signifikant større risiko for å få toksisitet av den konkomitante behandlingen. Denne studien samsvarer med hva Cochrane Review-analysen har kommet fram til med tanke på toksisitet, men det ble ikke påvist noen forskjell i overlevelse på de to ulike pasientgruppene.

Empiri og forskning viser at redusert matlyst og Performance Status kan fortelle mye om prognosen til pasienten. Informasjon om dette er derfor av stor betydning, og det er viktig at legen ikke undervurderer å spørre pasienten disse spørsmålene. Samt er det viktig at legen ser verdien i det å veie pasienten. Dette er et enkelt tiltak som utover i sykdomsforløpet kan gi legen verdifull informasjon. I hele 69,0 % av journalene står det ikke oppført noen opplysninger om matlysten til pasienten, og i 43,3 % av journalene står det heller ingen informasjon om pasienten har hatt vektneidgang de siste tre måneder. Dette kan forbedres.

Sammenligner man med kreftregistrenes tall, er pasientutvalget som forventet med hensyn til kjønn og alder. Andelen menn i Norge som fikk lungekreft i 2013 var 54,5 %. I pasientutvalget til denne studien er det 56,9 %. Det er en trend, ikke bare i denne studien, men generelt, at kvinner gjør det bedre enn menn når det kommer til overlevelsen ($p=0,086$). Adenokarsinom stod for 29,9 % av tilfellene i denne studien, noe som også passer bra annen statistikk. Populasjonen i denne studien er dermed ikke åpenbart forskjellig fra den generelle populasjonen i Norge.

Svakheten til studien er at den er basert på retrospektiv journalgjennomgang. Med en prospektiv studie hadde både kvaliteten og kvantiteten på informasjonen i pasientjournalene vært bedre. Kvaliteten og kvantiteten på journalene er variert, og det er ikke alltid man har funnet den informasjonen man kunne funnet verdifull i denne studien. Som for eksempel er det i 21,9 % av journalene ikke journalført hvilket stadium pasienten har blitt diagnostisert med.

131 av pasientene har hatt sin oppfølging på andre sykehus enn St. Olavs. I hovedsak har dette vært Levanger, Namsos, Nord-Norge, Kristiansund, Molde og Ålesund. Det er blitt gitt tilgang til pasientjournalene i Namsos og Levanger, så her er det hentet inn oppfølgingsdata. Fra de andre sykehusene er det ikke hentet inn data.

En stor begrensning ved studien er at strålevolum ikke er registrert. Strålevolumet påvirker om det oppstår toksisitet eller ikke.

Styrken til studien er at dette ikke er en registerstudie. Hver enkelt pasientjournal er gått gjennom og hentet informasjon derfra. Samt har relativt mange pasienter blir analysert, og ingen pasienter med NSCLC har blitt ekskludert under datainnsamlingen.

5. Konklusjon

Hvilket behandlingsregime som velges til de ulike pasientene, bunnar ofte ut i legens skjønn. Legene farges også av egne oppfatninger og erfaringer. I denne studien ble det ikke funnet betydelige signifikante verdier som tilsier at det skal få en klinisk konsekvens, og at legene ved kreftklinikken dermed skal endre deres behandlingsopplegg. Kreftklinikkenes behandling av lungekreft fremstår som adekvat. Det anbefales for framtidig praksis og fortsette utredningen ved hjelp av PET CT.

6. Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2014 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2015.
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2014 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2015.
3. <http://oncolex.no/Lunge>, 08.01.2016
4. <http://oncolex.no/Lunge>, 08.01.2016
5. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. Travis WD., Brambilla E., Riely GJ., J Clin Oncol. 2013 Mar 10;31 (8): 992-1001
6. Faglige anbefalinger for strålebehandling ved ikke-småcellet lungekreft, Norsk lunge Cancer Gruppe, april 2015.
http://www.nlcg.no/sites/default/files/files/150509%20Faglige_anbefalinger_for_NSCLC.pdf
7. Faglige anbefalinger for strålebehandling ved ikke-småcellet lungekreft, Norsk lunge Cancer Gruppe, april 2015.
http://www.nlcg.no/sites/default/files/files/150509%20Faglige_anbefalinger_for_NSCLC.pdf
8. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Helsedirektoratet, 05/2015.
http://www.nlcg.no/sites/default/files/files/150511%20Lungekrefthandlingsprogram_HDir-versjon.pdf
9. Helsedirektoratet; nasjonalt handlingsprogram for retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft. Oslo, 09/2014
10. Helsedirektoratet. Klinisk nytte av PET integrert med CT for ikke-småcellet lungekreft. 3. juni 2010. ISBN 978-82-8121-344-9.
http://www.kunnskapscenteret.no/publikasjoner/_attachment/172379?ts=14855a72135&download=false.
11. European journal of cancer 45 (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)

12. Grensene for laboratoriumverdiene er hentet på http://www.helsemidt.no/ftp/stolav/labhandboker/Medisinsk_biokjemi/ask/TestFinder.html
13. Tanriverdi O. Pretreatment Serum Albumin Level is an Independent Prognostic Factor in Patients with Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: A Study of the Turkish Descriptive Oncological Researches Group, *Asian Pac J Cancer Prey.* 2015;16(14):5971-6
14. N O'Rourke, M R Figulis, N F Bernado, F Macbetch. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane database of Systematic Reviews*, June 2010.