

Kristoffer Bolt-Hansen Klonteig

Lungekreftutredning ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital i perioden 2008-2018

Kvalitet og utviklingstrender

Hovedoppgave i Medisin, profesjonsstudium

Hovedveileder: Håkon Olav Leira (MD, PhD)

Biveiledere: Hanne Sorger (MD, PhD)

Tore Amundsen (Prof., MD, PhD)

Januar 2020

Kristoffer Bolt-Hansen Klonteig

Lungekreftutredning ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital i perioden 2008-2018

Kvalitet og utviklingstrender

Hovedoppgave i Medisin, profesjonsstudium

Hovedveileder: Håkon Olav Leira (MD, PhD)

Biveiledere: Hanne Sorger (MD, PhD)

Tore Amundsen (Prof., MD, PhD)

Januar 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Fakultet for medisin og helsevitenskap Institutt for
sirkulasjon og bildediagnostikk



Kunnskap for en bedre verden

Norsk sammendrag

Bakgrunn

Tidlig, rask og presis vevsdiagnose, samt korrekt utvelgelse av pasienter til kurativ behandling tilstrebes for bedre pasientoverlevelse ved lungekreft. Tradisjonelt sett har bronkoskopi vært den foretrukne prosedyren for prøvetaking av mistenkte lungekreftsvulster, men lav representativitet og ny teknologi er i ferd med å endre dette. Kliniske retningslinjer er ikke entydige når det gjelder korrekt prøvetakingsmetode. Samtidig gjør innføring av standardiserte pasientforløp, «pakkeforløp», at man i større grad enn før veiledes til å prioritere rekkefølgen av undersøkelser i utredningsforløpet. Vi ønsket å evaluere kvaliteten ved bronkoskopisk lungekreftdiagnostikk og se på trender i lungekreftutredningen de siste 10 år.

Materiale og metode

Retrospektiv studie med gjennomgang av journaler og innhenting av data fra 676 pasienter som ble utredet for lungekreft ved St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger i årene 2008, 2013 og 2018. Demografiske data, bildediagnostiske undersøkelser, prøvetaking, ulike prøvetakingsmetoder, mållesjon for første prøvetakingsundersøkelse og datoer for ulike undersøkelser ble registrert.

Resultater

Studiepopulasjonen bestod av 676 pasienter der det til sammen ble gjennomført 953 invasive prøvetakingsprosedyrer. Representativiteten for tradisjonell bronkoskopi av perifere svulster har historisk sett vært lav, men det sees en økning til 30% og 50% ved hhv. St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger i 2018. Komplikasjonsraten var høyere for CT-veiledet biopsi sammenliknet med bronkoskopi, og vi så en nedgang i antall komplikasjoner for begge prøvetakingsmetodene. Bruken av PET og CT-veiledet biopsi har økt for begge sykehus i perioden. I tillegg tas det i 2018 oftere prøver fra fjernmetastaser og lymfeknuter i mediastinum med EBUS-TBNA som første undersøkelse, sammenliknet med 2008 og 2013. Dette gjelder også for begge sykehus.

Fortolkning

Våre resultater viser betydelige endringer i lungekreftutredningen ved St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger i perioden 2008 til 2018. Den diagnostiske treffsikkerheten ved tradisjonell bronkoskopi av perifere svulster vært lav. CT-veiledet biopsi, som har bedre

treffsikkerhet, har blitt en vanligere førstegangsundersøkelse i utredningen. Bruken av PET har også økt i perioden. Disse endringene fører til økt ressursbehov. I tillegg gjøres det i 2018 færre undersøkelser per pasient enn tidligere. Prøvetaking fra lymfeknuter i mediastinum og fjerne metastaser gjøres oftere som første undersøkelse fremfor primærtumor. Dette samsvarer med dreiningen man har sett i nasjonale og internasjonale retningslinjer de siste årene, der man ønsker prøve fra den lesjonen som gir høyest sykdomsstadium først.

Abstract in English

Background

Early, fast and precise tissue diagnosis and correct selection of patients with curative potential is essential for increased survival rate of lung cancer. Traditionally, bronchoscopy has been the modality of choice when it comes to tissue sampling of suspected lung cancer, but low representativity and new technology can change this. Clinical guidelines are ambiguous when it comes to the most correct method for tissue sampling. In addition, the introduction of “pakkeforløp” into Norwegian guidelines guides doctors to carefully select and prioritize diagnostic procedures. We wanted to evaluate the historical quality of bronchoscopic lung cancer examination and explore trends within lung cancer examination and evaluation.

Materials and Methods

Retrospective study using patient medical records from a total of 676 patients treated for lung cancer at St. Olavs University Hospital and Levanger Hospital during the years 2008, 2013 and 2018. We registered demographic variables, radiological examinations, different modalities for tissue sampling, preferred lesion for first tissue sample and dates for different examinations. In our analysis we mainly focused on historic quality of bronchoscopic examinations and trends within lung cancer examination and evaluation.

Results

Our study population comprised 676 patients and a total of 953 unique procedures of tissue sampling. The representativity of traditional bronchoscopy of peripheral tumors has been low, but in 2018 there was an increase in the representativity to 30% at St. Olavs University Hospital and 50% at Levanger Hospital. For CT-guided biopsy there were more severe complications than for bronchoscopy, but there was a decrease in complication rate for both modalities from 2008 to 2018. The use of PET-imaging and CT-guided biopsy has increased at both hospitals during the study period. In 2018 there was an increased use at both hospitals of lymph nodes in mediastinum with EBUS-TBNA and peripheral metastases as goal for first tissue sample.

Interpretation

Our results reflect considerable changes in lung cancer evaluation and management at St. Olavs University Hospital and Levanger Hospital from 2008 to 2018. Historically, the diagnostic yield of traditional bronchoscopy of peripheral tumors has been low. CT-guided biopsy, which has a higher diagnostic yield, has become a more common examination in lung

cancer evaluation. The use of PET-imaging has also increased during the period. These changes require more resources. In addition, there are fewer examinations in 2018 compared to 2008. Tissue sampling from lymph nodes in mediastinum and peripheral metastases have become more common. These changes reflect trends in both national and international guidelines, where sampling from lesions which lead to the highest TNM-stage is recommended first.

Forord

Hovedoppgaven er skrevet ved Fakultet for Medisin- og Helsevitenskap ved NTNU. Hoveddelen av arbeidet har vært høsten 2019, stadium IIIA i femte studieår. Oppgaven er skrevet i form av en rapport fra kvalitetsevaluering av lungekreftdiagnostikk ved St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger i perioden 2008-2018.

Våren 2016 stiftet jeg bekjentskap med Håkon Olav Leira (MD, PhD) da han var PBL-veileder i termin IB. Vi fikk muligheten til å være med Dr. Leira inn på bronkoskopistua på St. Olavs Hospital. Der ble det utført prøvetaking av en mistenkt kreftsvulst i luftveiene ved hjelp av ultralydbronkoskop. Dette var mitt første bekjentskap med bronkoskopi, og gjorde inntrykk på en fersk medisinerstudent. Det er grunnen til at jeg noen år senere, høsten 2018, tok kontakt med Dr. Leira med forespørsel om å skrive hovedoppgave innenfor lungemedisin. Jeg kom raskt i kontakt med forskningsgruppen Luna, og ble introdusert for medveiledere Hanne Sorger (MD, PhD) og Tore Amundsen (Prof., MD, PhD).

Gjennom arbeidet med oppgaven har jeg lært mye om den vitenskapelige prosessen. Både utforming av forskningsspørsmål, skriving av prosjektbeskrivelse, utforming av dataregistreringsskjema, innsamling av pasientdata og analyse av disse, samt presentasjon av resultater både skriftlig og muntlig.

Jeg vil rette en stor takk til mine veiledere Håkon, Hanne og Tore for deres tilstedeværelse, konstruktive veiledning og smittende engasjement som har hjulpet meg stort i utformingen av denne oppgaven, samtidig som de har gitt rom for mine egne ideer og innspill. De har uten tvil bidratt til en engasjerende forskningsprosess, og gitt meg uvurderlig kunnskap og videre motivasjon som fremtidig lege.

Trondheim, januar 2020

Kristoffer Bolt-Hansen Klonteig

Innholdsfortegnelse

NORSK SAMMENDRAG	1
ABSTRACT IN ENGLISH	3
FORORD	5
INNHOLDSFORTEGNELSE	6
FORKORTELSER OG DEFINISJONER	8
1. INTRODUKSJON	9
1.1 EPIDEMIOLOGI	9
1.2 RISIKOFAKTORER	9
1.3 SYMPTOMER	10
1.4 HISTOLOGI	10
1.5 KLASSIFISERING, TNM	11
1.6 BRONKOSKOPI	11
1.6.2 <i>Sentrale og perifere lungesvulster</i>	11
1.7 EBUS	12
1.7.1 <i>Ultralydbronkoskop</i>	12
1.7.2 <i>Perifere ultralydsonder</i>	13
1.8 CT-VEILEDET BIOPSI	13
1.9 UTREDNING OG RETNINGSLINJER	13
1.9.1 <i>Retningslinjer</i>	13
1.9.2 <i>Bildedagnostikk</i>	14
1.9.3 <i>Prøvetaking for morfologisk diagnostikk</i>	14
1.9.4 <i>Milepæler i lungekreftutredningen i Helse-Midt Norge de siste ti år</i>	16
1.10 BEHANDLING	16
1.11 HENSIKT MED STUDIEN	17
2. METODE	18
2.1 GODKJENNINGER	18
2.2 STUDIEDESIGN	18
2.3 PASIENTMATERIALE	18
2.4 DATAINNHENTING	19
2.5 TIDSPLAN	19
2.6 VARIABLER	20
2.7 INFORMASJONSSØK OG STATISTIKK	21
3. RESULTATER	22
3.1 BESKRIVELSE AV MATERIALET	22
3.1.1 <i>Demografiske data</i>	22
3.1.2 <i>Sykdomsutbredelse (klinisk stadium)</i>	23
3.1.3 <i>Tumors størrelse og lokalisasjon i lungene</i>	24
3.1.4 <i>Behandling</i>	25
3.2 HISTORISK SUKSESS OG KVALITET	25

3.2.1 Diagnostisk treffsikkerhet ved bronkoskopi og CT-veiledet biopsi	25
3.2.2 Komplikasjonsrater	27
3.2.3 Endelig diagnose etter første bronkoskopi og rebronkoskopi eller CT-veiledet biopsi etter første bronkoskopi.	27
3.3 UTREDNINGSSTRATEGI	29
3.3.1 Bronkoskopi eller CT-veiledet biopsi som første undersøkelse.....	29
3.3.2 Bruk av PET-CT	31
3.3.3 Antall invasive diagnostiske undersøkelser per pasient.....	32
3.3.4 Mål for første undersøkelse.....	33
3.4 UTREDNINGSTIDER	34
3.5 SIGNIFIKANSTABELL	35
3.6 LITTERATURGJENNOMGANG	36
4. DISKUSJON	37
4.1 HOVEDRESULTATER	37
4.1.1 Demografi.....	37
4.1.2 Historisk suksess og kvalitet.....	38
4.1.3 Utredningsstrategi.....	40
4.1.4 Utrednings- og behandlingstider	43
4.3 STUDIENS STYRKER.....	44
4.4 STUDIENS SVAKHETER	44
4.5 RESULTATENES KLINISKE RELEVANS.....	44
5. KONKLUSJON	46
6. REFERANSER.....	47
7. APPENDIX	51

Forkortelser og definisjoner

Forkortelser	
CT	Computertomografi
EBUS	Endobronkial ultralyd
ROSE	Rapid On-site evaluation
PET	Positron-emisjons-tomografi
TBNA	Transbronkial nåleaspirasjon
TTNA	Transtorakal nåleaspirasjon
Definisjoner	
Representativ prøve	Funn av vurderbare atypiske/maligne celler i cytologisk eller histologisk prøve. For EBUS er prøven representativ dersom det er funn av lymfoide celler eller atypiske/maligne celler. Prøven klassifiseres som negativ dersom det kun er funn av normale lymfoide celler, og ikke atypiske/maligne celler.
Statistisk signifikans	En p-verdi < 0,05 vurderes som statistisk signifikant.
Synlig svulst	Svulst i sentrale luftveier, synlig i bronkoskopkameraet
Perifer svulst	Svulst i ytre deler av lunger, ikke synlig i bronkoskopkameraet

1. Introduksjon

1.1 Epidemiologi

Lungekreft er den kreftform som tar flest liv, og forårsaker flest tapte leveår i Norge. Ifølge tall fra Kreftregisteret døde i underkant av 20% av kreftpasientene av lungekreft i 2017. I 2018 fikk 3351 nye personer diagnosen lungekreft i Norge, 1674 kvinner og 1677 menn. Tall fra perioden 2014-2018 viser at lungekreft var den tredje hyppigste kreftformen hos kvinner, og den nest hyppigste hos menn. De senere årene har det vært en avtagende insidens av lungekreft hos menn. Hos kvinner er utviklingen i ferd med å flate ut, men det er for tidlig å si om man også her har nådd toppunktet for forekomst. 5-års relativ overlevelse totalt ved lungekreft er 19% for menn og 26% for kvinner, mens for utbredt lungekreft isolert sett er overlevelsen så lav som 2% og 4%. Noe av årsaken til lav overlevelse er at så mange som opptil 70% har lokoregional eller utbredt lungekreft på diagnosetidspunkt (1).

Til tross for fortsatt dårlig prognose ved lungekreft har 5-års relativ overlevelse totalt sett økt fra 11% til 19% for menn og 14 % til 26% for kvinner i perioden 2008-2018 (1, 2). Ny medisinsk behandling i form av immunterapi og målrettet terapi mot bestemte drivermutasjoner har ført til lengre sykdomsfri overlevelse for pasienter med utbredt sykdom. Økt langtidsoverlevelse forekommer i størst grad i pasientgruppen med begrenset sykdom, og delvis i gruppen med lokoregional utbredelse (1, 3). I disse gruppene har behandlingen som tilbys som regel kurativ målsetning.

Antall pasienter som mottar kurativ behandling brukes som kvalitetsmarkør for god lungekreftomsorg, og Midt-Norge har landets høyeste andel lungekreftpasienter som tilbys operasjon, hele 32% ifølge Kreftregisterets årsrapport «Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft» fra 2018 (4).

1.2 Risikofaktorer

Røyking er den viktigste og mest velkjente risikofaktoren for lungekreft, og kan tilskrives 90% av lungekrefttilfellene hos både kvinner og menn (5-8). Både aktiv og passiv røyking øker risikoen for lungekreft (9, 10). Selv om røyking er hovedårsaken til de fleste lungekrefttilfellene estimeres det at andre risikofaktorer, som luftforurensing, radongass, asbest- og nikkeleksponering og malingsprodukter, er årsak til 10-25% av tilfellene (11, 12, 13-15). Det er med andre ord et betydelig antall ikke-røykere som også får lungekreft.

1.3 Symptomer

Årsaken til at mange lungekreftpasienter har utbredt sykdom på diagnosetidspunkt er lite spesifikke symptomer, særlig tidlig i sykdomsforløpet. I tillegg kan komorbiditet med luftveissymptomer fra før ytterligere forstyrre det totale sykdomsbildet. Hos mange pasienter oppdages lungekreft tilfeldig i forbindelse med bildediagnostiske rutineundersøkelser ved andre sykdommer. En studie fra 2015 undersøkte 963 pasienter som tok kontakt med helsevesenet med symptomer som førte til mistanke om lungecancer. Av disse var det kun 15,9% som endte opp med lungekreftdiagnosen (16).

Kronisk hoste, dyspné, hemoptyse, brystmerter og hyppige luftveisinfeksjoner kan være symptomer på lungekreft (17, 18). Hemoptyse trekkes frem i flere studier som enkeltsymptomet med sterkest relasjon til lungekreft (19, 20). Dessverre er hemoptyse kun tilstede hos ca. 20-30% av pasientene tidlig i utredningsforløpet (17, 18).

Hos pasienter med langtkommen lungekreftsykdom forekommer luftveissymptomer og generelle symptomer i større grad enn ved begrenset sykdom (21-22).

Paramaligne symptomer kan også forekomme ved lungekreft, som følge av kreftcellenes produksjon av hormonliknende substanser (23-26).

1.4 Histologi

Histologisk deles lungekreft inn i hovedgruppene ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft. Ikke-småcellet lungekreft utgjør til sammen ca. 80-85% av lungekrefttilfellene, mens småcellet lungekreft utgjør ca. 10-15% (4). Den resterende andelen utgjøres av karsinoider eller andre karsinomer (4, 27). I gruppen ikke-småcellet lungekreft er adenokarsinom og plateepitelkarsinom de to vanligste undertypene (4).

Histologisk subgruppe er viktig for å avgjøre hvilken behandling man kan tilby pasienten.

Småcellet karsinom er som regel svært kjemoterapi-sensitiv, mens ikke-småcellet responderer dårligere på kjemoterapi.

Ved hjelp av immunhistokjemi og molekylærgenetiske analyser kan man i dag påvise spesifikke egenskaper slik som mutasjoner og endrede reseptoruttrykk ved kreftcellene. Disse egenskapene kan utnyttes ved målrettet medikamentell behandling og immunterapi. Derfor kreves større mengder vevsmateriale enn før, og vevsprøvetaking er en sentral del av lungekreftutredningen (28).

1.5 Klassifisering, TNM

Lungesvulstens størrelse og øvrig kreftutbredelse i kroppen beskrives systematisk ved hjelp av den internasjonale TNM-klassifiseringen (29). T beskriver primærtumor, N spredning til lymfeknuter og M forekomst av fjernmetastaser. Klinisk undersøkelse, radiologiske undersøkelser og endoskopi brukes for å bestemme klinisk TNM-stadium, såkalt cTNM. Patologisk TNM-stadium, pTNM, baseres på patologenes undersøkelse av operasjonsresektatet, og regnes som “gullstandard” for T- og N-status. Lavt sykdomsstadium betyr liten grad av sykdomsutbredelse, mens høyt sykdomsstadium betyr stor grad av spredning. Klinisk stadielinndeling har stor betydning for utrednings- og behandlingsstrategi ved lungekreft, og dermed for pasientoverlevelse.

1.6 Bronkoskopi

Bronkoskopi er en prosedyre der et fleksibelt endoskop med videokamera brukes for inspeksjon, prøvetaking og behandling i luftveiene. Prosedyren ble første gang tatt i bruk av Gustav Kilian i 1897 da han ved hjelp av et øsofagoskop fjernet et fremmedlege fra trakea hos en av sine pasienter (30). Shigeto Ikeda revolusjonerte bronkoskopien og dets bruksområder da han introduserte sitt fleksible bronkoskop. Dette ble kommersielt tilgjengelig i 1968 (31). I 1972 ble Howard Anderson den første som benyttet bronkoskopet til å ta vevsprøver fra luftrøret (32, 33). Videobronkoskopi som brukes i dag ble introdusert i 1987 (31).

Undersøkelsen er aktuell ved en rekke sykdomstilstander, både diagnostisk og terapeutisk. I Norge utføres bronkoskopiproedyren vanligvis poliklinisk, på våken pasient i lett til moderat sedasjon.

I lungekreftutredningen har bronkoskopet tradisjonelt vært brukt til inspeksjon av luftveiene for vurdering av svulster med innvekst i eller kompresjon av luftveiene. Teknikker som skylling, børste, biopsitaking med tang og nåleaspirasjon brukes for å ta prøver av kreftsuspekta slimhinneforandringer. Prøvetakingsutstyret føres inn i luftveiene via en arbeidskanal i bronkoskopet.

1.6.2 Sentrale og perifere lungesvulster

På grunn av sin ytre diameter (4-6 mm) har ordinære bronkoskop begrenset rekkevidde inne i luftveiene. Man klarer bare å manøvrere i trachea, hovedbronkier og de mest proksimale

lappbronkier. Disse første 3-7 delinger av luftveiene som er synlige i bronkoskopets videobilde kalles de sentrale luftveier, og kreftsvulster som ligger her og er synlige i videobildet kalles *sentrale lungesvulster*. Svulster som ligger mer perifert kalles *perifere lungesvulster*, og disse kan man altså ikke ta prøve av under synets veiledning. Her må prøvetakingen skje ved at biopsitang, nål eller børste føres ut gjennom arbeidskanalen, og deretter lenger perifert i retning lungesvulsten. Dette skjer enten "i blinde" eller under veiledning av røntgen eller en tynn ultralydprobe.

For å overvåke prøvetakingsutstyrets posisjon i de ytre luftveier brukes ved mange sykehus røntgengjennomlysning. Dette er kontinuerlig røntgenavbildning som vises på en skjerm nær bronkoskopøren. Selve utstyret er som regel meget godt synlig, men selve tumoren kan være vanskeligere å se med denne teknikken.

1.7 EBUS

De første forsøkene med endobronkial ultralyd ble utført tidlig på 1990-tallet.

I 1999 ble den første dedikerte ultralyd-miniproben for endobronkial bruk kommersielt tilgjengelig (34, 35).

Ultralyd brukes for intraoperativ bildeveiledning på to måter innen bronkoskopi; ultralydbronkoskop og ultralydsonder for diagnostikk av perifere svulster.

1.7.1 Ultralydbronkoskop

Prosedyren utføres med et dedikert ultralydbronkoskop, som har en ultralydprobe montert på tuppen. Ultralydproben brukes til å lokalisere og visualisere lymfeknuter langs de store luftrørene for presis prøvetaking. Når proben ligger an mot bronkialveggen er det mulig å avbilde strukturer på utsiden, for eksempel mediastinale lymfeknuter, og ta nåleprøve under ultralydveiledning. Ved hjelp av Rapid On-Site Evaluation (ROSE) der cytotekniker evaluerer nåleprøven i mikroskopet underveis i prosedyren, kan representativiteten økes ytterligere ved denne formen for prøvetaking.

En sammenlikning mellom tradisjonell TBNA og EBUS-TBNA av lungesvulster fra 2004, fant at det diagnostiske utbyttet økte fra 58% til 84% ved bruk av EBUS-TBNA (36).

Under prosedyren er pasienten vanligvis våken i lett til moderat sedasjon, som ved tradisjonell bronkoskopi. EBUS er i dag sentral i lungekreftutredningen, og særlig for klinisk

stadieinndeling ved mistenkte lymfeknutemetastaser i mediastinum (tabell 1.1). Avklaring av kreftspredning til lymfeknuter, N-status, avgjør hvilken behandling pasienten kan tilbys.

1.7.2 Perifere ultralydsonder

En tynn ultralydsonde med 360° ultralydbilde kan føres gjennom bronkoskopets arbeidskanal og ut i ytre lungeavsnitt. Radial EBUS brukes til å finne posisjonen til små, perifere svulster, som ikke er mulig å se med bronkoskopets kamera. Vanligvis brukes en veiledningshylse utenpå ultralydproben. Den blir stående i posisjonen til svulsten. Ultralydsonden fjernes før man sender prøvetakingsutstyr ned i veiledningshylsen og inn i svulsten for prøvetaking.

1.8 CT-veiledet biopsi

Innen lungekreft er CT-veiledet biopsi en viktig modalitet spesielt når det gjelder perifere svulster i lungeparenkymet, som ikke er synlig endoskopisk (tabell 1.1)

Ved CT-veiledet lungebiopsi er pasienten våken og i side- eller bukleeie, avhengig av hvilken posisjon som gir best tilgang til lungesvulsten. CT-bilder tas før og underveis i prosedyren for nøyaktig planlegging og plassering av innstikk. Selve biopsitakingen gjøres trans-thorakalt gjennom huden i lokalbedøvelse.

1.9 Utredning og retningslinjer

1.9.1 Retningslinjer

Utredning og behandling av lungekreft styres i dag av nasjonale retningslinjer nedfelt i “Nasjonalt Handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom” som i stor grad er basert på internasjonale retningslinjer (37). De siste 20 årene har forskning og utvikling av ny teknologi ført til omfattende endringer i utredning og behandling av lungekreft, med påfølgende endringer i klinisk praksis. Tabell 1.1 gir en grov oversikt over internasjonale retningslinjer.

I henhold til nasjonale retningslinjer har utredningen ved lungekreft tre overordnede mål (37):

- Avklare histologisk subtype.
- Avklare kreftsykdommens utbredelse.
- Avklare pasientens generelle helsetilstand og mulighet til å motta behandling.

1.9.2 Bildediagnostikk

I dag utredes personer med mistenkt lungekreft i et standardisert pasientforløp, såkalt pakkeforløp for lungekreft, i tråd med føringer gitt fra Helsedirektoratet i 2015. Ofte er det fastlegen som henviser pasientene basert på symptomer, plager og funn ved bildediagnostikk som røntgen eller CT-thorax. Henvisning til pakkeforløp for lungekreft utløser en rekke tiltak med bestemte tidsfrister for gjennomføring og oppstart av behandling. Som regel sendes pasientene først til CT-thorax-abdomen med kontrastforsterkning. Frem til dette punktet er utredningen ganske lik for de fleste pasientene, men utfra funn på CT-bildene blir videre utredning i større grad tilpasset individuelt.

1.9.3 Prøvetaking for morfologisk diagnostikk

Ifølge nasjonale retningslinjer for lungekreftutredning skal lesjonen som gir høyest TNM-stadium avklares histologisk først dersom det er mulig (37).

Hvis CT gir mistanke om fjernmetastase bør det gjøres prøvetaking av denne først. Disse pasientene er ikke aktuelle for kurativ behandling. Undersøkelse av fjernmetastase kan gi både diagnose og sykdomsutbredelse, slik at prøver fra primærtumor ikke er nødvendig.

Hos pasienter uten synlige fjernmetastaser på CT-thorax-abdomen, og hos alle der kreftsykdommen vurderes som mulig kurabel, bør det gjøres PET-CT. Ved mistenkt lymfeknutemetastase på PET-CT, primærtumor > 3cm og/eller sentral primærtumor skal EBUS gjøres for å avklare N-status (37, tabell 1.1). Dersom PET-CT eller CT verken viser fjernmetastaser eller lymfeknutemetastaser bør det tas biopsi fra primærtumor (37). Hvis primærtumor antas å være synlig endobronkialt anbefales bronkoskopi med biopsi, finnålsaspirasjon og/eller børstecytologi (38, 39). I de tilfellene der primærtumor ikke antas å være synlig ved tradisjonell bronkoskopi, anbefales det at prøvetaking i perifere luftveier veiledes ved hjelp av bildediagnostikk, enten ultralydveiledning (EBUS) eller røntgengjennomlysning (37, tabell 1.1).

Ved perifere tumorer under 2 cm anses sensitiviteten ved tradisjonell bronkoskopi som lav (40). Av den grunn anbefaler både nasjonale og internasjonale retningslinjer CT-veiledet biopsi fremfor bronkoskopi (37, og tabell 1.1).

Innføringen av pakkeforløp i 2015 gjør at rekkefølge og prioritet av diagnostiske undersøkelser må vurderes nøye. I tillegg fører stadig ny medisinsk teknologi slik som tynnere ultralydbronkoskop og avansert bildeveiledning til at retningslinjene stadig må diskuteres, evalueres og oppdateres. Dette illustreres blant annet i amerikanske retningslinjer fra 2013 der moderne, navigert bronkoskopi anbefales før CT-veiledet biopsi av små, perifere lungesvulster hvis metoden er tilgjengelig (41).

	Svenske (42)	Danske (43)	Britiske (44)	Europeiske (45-47)	Amerikanske (41)
CT-thorax-abdomen	Første undersøkelse	Første undersøkelse	Første undersøkelse	Første undersøkelse	-
PET-CT	Alle med potensielt kurativ sykdom	Etter CT-tho-abd hos de med potensielt kurativ sykdom	Alle med potensielt kurativ sykdom	Alle pasienter med potensielt kurativ sykdom	-
Bronkoskopi	Ved sentrale tumorer	Ved sentrale tumorer	Ved sentral tumor, uten spredning til lymfeknuter	Ved sentrale tumorer	Ved sentrale tumorer
EBUS	Ved bildediagnostisk mistanke om mediastinal spredning/avklaring av N-status	Dersom PET-CT viser spredning til lymfeknuter i mediastinum	Ved mediastinal spredning/før avklaring av N-status	Først og fremst for mediastinal spredning/N-sykdom	Avklaring av mediastinal spredning hvis PET har vist N+
R-EBUS					Perifere lesjoner
CT-veiledet biopsi	Ved perifere tumorer der man anser det som lite sannsynlig at man vil ha suksess med bronkoskopi	En av de første undersøkelser ved perifere svulster uten EBUS-verifisert lymfeknutespredning	Tilby dette primært av perifere lesjoner dersom behandling kan bestemmes på grunnlag av dette	Ved perifere tumorer	Perifere lesjoner hvis ikke navigert bronkoskopi er tilgjengelig

Rekkefølge	Retningslinjene sier ikke noe om prioritert rekkefølge, men at det ønskes prøve av evt. perifere metastaser	Ved mistenkt spredning til perifere metastaser ønskes det prøve av disse tidlig i forløpet	Prioriter prøvetaking av den lesjonen som gir mest informasjon om diagnose og staging dersom det anses som forsvarlig	Prøve av perifere metastaser etter CT dersom det anses som trygt	Prøve av påviste ekstra-thorakale lesjoner anbefales
Navigert bronkoskopi	-	-	-	-	Prøve av perifere lesjoner, før CT-TTNA dersom tilgjengelig

Tabell 1.1: Skjematisk oversikt over utvalgte internasjonale retningslinjer innen lungekreftutredning.

1.9.4 Milepæler i lungekreftutredningen i Helse-Midt Norge de siste ti år

De siste ti årene har ny teknologi og innføring av pakkeforløp for kreft ført til viktige endringer innen lungekreftutredningen ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital. Tidslinjen nedenfor viser noen av de viktigste milepælene.

Milepæler innen lungekreftutredning ved St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger



Figur 1.1: Viktige milepæler innen lungekreftutredning i Midt-Norge. S: St. Olavs Hospital, L: Sykehuset Levanger

1.10 Behandling

Den viktigste behandlingsavgjørelsen ved diagnostisert lungekreft er å skille mellom kurativ og palliativ (livsforlengende) behandling. Kurativ behandling gis i form av enten kirurgi,

stråling eller radiokjemoterapi. Palliativ behandling betyr vanligvis kjemoterapi, målrettet tablettbehandling og/eller immunterapi. For mange pasienter vil også kombinasjonsbehandling være aktuelt.

Valg av behandling baseres på hvilket sykdomsstadium pasienten er i, histologisk subtype, komorbiditet og pasientens generelle helsetilstand. Ved utbredt sykdom, der kurasjon ikke er mulig, tas beslutningen gjerne av ansvarlig utredende lege. Dette er vanligvis en lungelege eller en onkolog. I tilfeller hvor kurasjon kan være mulig, drøftes pasienten i multidisiplinære team bestående av lungelege, thoraxkirurg, thoraxradiolog, onkolog og patolog (37).

1.11 Hensikt med studien

Nedenfor har vi listet opp hovedspørsmålene vi ønsket å undersøke i denne oppgaven:

1. Hva er den historiske suksessraten og kvaliteten ved bronkoskopisk lungekreftdiagnostikk ved Sykehuset Levanger og St. Olavs hospital?
 - a. Hvor stor andel av pasienter fikk endelig diagnose etter første gangs bronkoskopi?
 - b. Påvirket valg av bronkoskopisk teknikk det diagnostiske utbyttet?
 - c. Hvor stor andel av pasientene fikk gjennomført repetert bronkoskopi eller CT-veiledet biopsi etter mislykket første bronkoskopi?
2. Har det vært signifikante endringer i utredningsstrategi av lungekreft de siste 10 år?
 - a. Har CT-veiledet biopsi blitt en vanligere førstegangsundersøkelse av perifere lungesvulster?
 - b. Har diagnostikk av metastaser (lymfeknute- og/eller fjernmetastaser) som første undersøkelse framfor diagnostikk av primærtumor blitt mer hyppig?

2. Metode

2.1 Godkjenninger

Prosjektet er forelagt avdelingsledere lokalt, personvernombud både ved St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger, og forankret ved Klinikkk for Lunge- og Arbeidsmedisin, St. Olavs Hospital. Vi vurderer prosjektet som et kvalitetssikringsprosjekt. REK Midt har innvilget fritak fra samtykkekrav og generell opplysningsplikt, REK Midt 2019/34693.

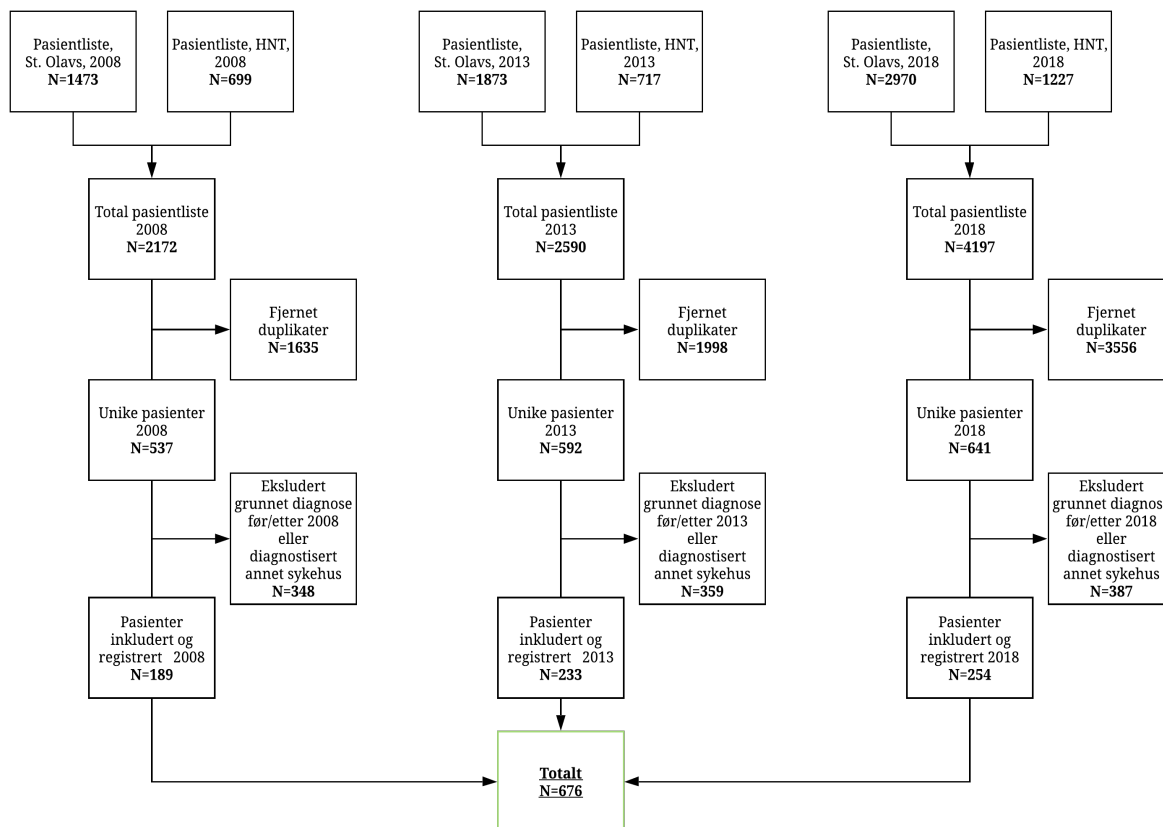
2.2 Studiedesign

Studien er en retrospektiv studie med innhenting og gjennomgang av journaldata fra St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger.

2.3 Pasientmateriale

Pasientlister fra årene 2008, 2013 og 2018 ble hentet ut ved hjelp av PAS (Pasientadministrativt System). Alle pasienter med diagnosekode C34*, lungekreft, i de tre årene ble trukket ut. Vi valgte bevisst å filtrere kun med diagnosekode C34 for å fange opp så mange pasienter som mulig. Etter å ha fjernet duplikater benyttet vi Elektronisk Pasientjournal (DocuLive) for å finne kliniske data hos disse pasientene. Pasienter der lungekreftdiagnosen ble satt et annet år enn 2008, 2013 eller 2018 eller ved et annet sykehus ble ekskludert fra vårt pasientmateriale. Til slutt satt vi igjen med totalt 676 pasienter der vi gikk grundig gjennom journaler for hver enkelt pasient fra henvisning ble mottatt, og til behandling startet. Se forøvrig eget flytskjema (figur 2.1).

De inkluderte pasientenes radiologiske bilder ble hentet fra røntgenavdelingens bildearkiv (PACS/IDS7) og analysert blant annet med tanke på tumorlokalisasjon, preliminært sykdomsstadium og tumorstørrelse. Respektive prøvesvar, blant annet cytologisvar og histologisvar, ble innhentet fra Lab RoS, sykehusenes eget dataprogram for rekvirering og svar på laboratorieprøver. Pasientdata ble registrert i Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, U.S.A.), med forhåndsbestemte variabler (tabell 2.2).



Figur 2.1: flytskjema for metode.

2.4 Datainnhenting

Selve datainnhenting og journalgjennomgangen startet 6. september 2019, og var i sin helhet ferdig 24. november 2019. Se for øvrig tidsplan nedenfor (Tabell 2.1)

2.5 Tidsplan

Tabell 2.1 viser gjennomført fremdriftsplan for prosjektet.

Arbeidsområde	Startdato	Sluttdato
Oppstart hovedoppgave	10.10.18	
Utforming av prosjektbeskrivelse	10.10.18	31.01.2019
Innlevering av prosjektbeskrivelse	31.01.19	
Prosjektbeskrivelse godkjent	26.02.19	
Dataauthenting og journalgjennomgang	20.08.19	24.11.19
Opptelling av data og analyse av data	05.11.19	06.12.19
Presentasjon av foreløpige resultater:		
Midt-Norsk Lungeforum	01.11.19	
Medisinsk Klinikk, Sykehuset Levanger	13.11.19	
Sammenskriving av oppgave	20.09.19	15.01.20
Innlevering av oppgave		15.01.20

Tabell 2.1: Skjematisert oversikt over gjennomført tidsplan for hovedoppgaveprosjektet.

2.6 Variabler

Tabellen nedenfor viser utvalgte variabler vi brukte under datainnhenting. Fullstendig tabell med alle variabler som ble brukt finnes i appendixet.

Variabel	Beskrivelse av variabel
PasientID	Den enkelte pasient sitt unike PID-nummer i elektronisk pasientjournal
Kjønn	Mann eller kvinne
Diagnose_TID	Tid i dager fra henvisning mottatt til prøvesvar foreligger eller behandlingsvedtak er fattet
TNM_c	Klinisk TNM-stadium (cTNM)
Stadium	Pasienten sykdomsstadium basert på cTNM, fordelt i stadium I+II, III og IV
Spirometri1_FEV1	FEV1, absoluttmåling (pasientens beste måling)
Spirometri2_FEV1%Pred	FEV1 i prosent av forventet verdi (pasientens beste måling)
Tumor_STR • Aksial_DIA	Største diameter i aksialsnitt
Tumor_LOKALISASJON	Tumors lokalisasjon i relasjon til lungenes lapper
Tumor_SYNLIG	Tumor synlig endoskopisk ja/nei
Prøve_PRIMÆR	Prøve av primærsvulst først ja/nei
Prøve_Lymfeknute	Prøve av lymfeknute i mediastinum først ja/nei
Prøve_Metastase	Prøve metastase først ja/nei
PET_CT	Foreligger PET-CT i løpet av utredningsforløpet ja/nei
Bronko_FØRST	Bronkoskopi som første undersøkelse ja/nei
Bronko1_REPR	Representativ prøve fra første bronkoskopi ja/nei
Bronko1_KOMPL	Komplikasjoner etter første bronkoskopi ja/nei
Bronko2_REPR	Representativ prøve fra andre bronkoskopi ja/nei
Bronko2_KOMPL	Komplikasjoner etter andre bronkoskopi ja/nei
Bronko3	3. bronkoskopi ja/nei + fritekst
Bronko4	4. bronkoskopi ja/nei + fritekst

Bronko_ANTALL	Totalt antall bronkoskopier gjennomført
CT_FØRST	CT-veiledet biopsi gjennomført som første undersøkelse ja/nei
CT1_REPR	Representativ prøve etter første CT-veilede biopsi ja/nei
CT1_KOMPL	Komplikasjoner etter første CT-veilede biopsi ja/nei
CT2_REPR	Representativ prøve etter andre CT-veilede biopsi ja/nei
CT2_KOMPL	Komplikasjoner etter andre CT-veilede biopsi ja/nei
Prøvetaking_ANNEN	Annen prøvetaking ja/nei
Prøvetaking_REKKEFØLGE	Rekkefølgen av de ulike undersøkelsene
Behandling_TYPE	Kirurgi, radio, kjemo, radiokjemo eller immunterapi
Behandling_TID	Tid fra diagnose satt eller behandlingsvedtak fattet til behandling ble startet

Tabell 2.2: Utvalgte variabler benyttet under dataregistrering.

2.7 Informasjonssøk og statistikk

Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library og Elsevier ble brukt til informasjonssøk. Til referansehåndtering brukte vi EndNote X9 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA 19130 USA). I Excel versjon 16.28 Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA U.S.A.) ble alle data registrert i et skjema med variablene vi ønsket å analysere. Videre ble Excel brukt for oppstilling og utforming av tabeller, grafer og diagrammer. SPSS (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, NY, U.S.A.) ble benyttet for statistiske analyser på deler av materialet. For sammenskrivning av oppgaven ble Microsoft Word versjon 16.26 brukt (Microsoft Corporation, Redmond, WA, U.S.A.).

For kategoriske data ble gruppeforskjeller testet for statistisk signifikans ved hjelp av Fishers eksakte test og Pearsons kjikvadrattest. Kontinuerlige, normalfordelte data ble testet ved hjelp av Independent T-test, mens kontinuerlige, ikke-normalfordelte data ble testet med Mann-Whitney U-test. P-verdi $< 0,05$ ble definert som statistisk signifikansnivå.

3. Resultater

Presentasjon av resultater er delt inn i fire avsnitt. Første del beskriver pasientmaterialet vårt med demografiske data. I del to og tre besvarer vi hovedspørsmålene i oppgaven:

1. Historisk suksess og kvalitet: Hva er den historiske suksessraten og kvaliteten, definert ved diagnostisk treffsikkerhet, ved bronkoskopisk lungekreftdiagnostikk ved Sykehuset Levanger og St. Olavs hospital?
2. Har det vært signifikante endringer i utredningsstrategi av lungekreft de siste 10 år?

Til slutt følger en del som omhandler utrednings- og behandlingstider. Denne delen var ikke med som en del av problemstillingene i oppgaven, men er likevel tatt med her fordi det gjenspeiler strategiendringer i lungekreftutredningen.

3.1 Beskrivelse av materialet

Vårt pasientmateriale inkluderer 676 pasienter diagnostisert med lungekreft i 2008, 2013 og 2018 ved St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger. Pasienter diagnostisert ved St. Olavs Hospital utgjør om lag 70% av pasientmaterialet, mens pasientene fra Levanger utgjør ca. 30%. Det ble totalt utført 953 invasive diagnostiske prosedyrer i utredningsforløpet.

3.1.1 Demografiske data

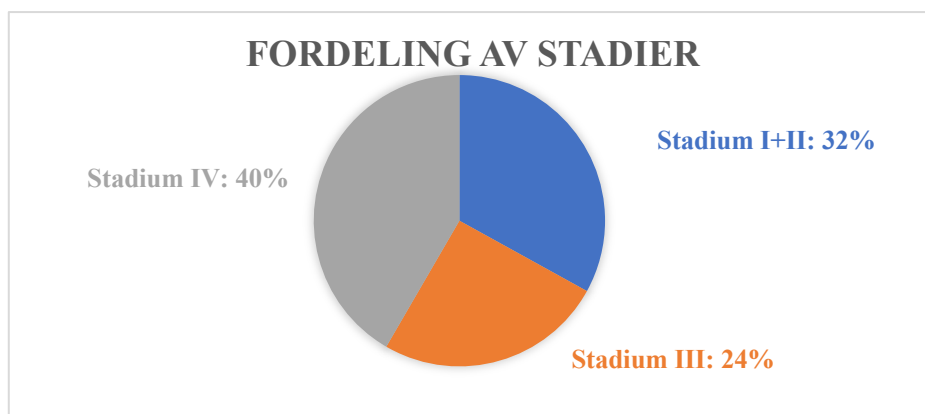
Andelen menn i vårt pasientmateriale var over 50% i 2008 og 2013, mens det i 2018 var flest kvinner med 53% ved St. Olavs Hospital og 54% ved Sykehuset Levanger. Spirometriverdier for hver enkelt pasient i form av FEV1 absoluttverdi i liter og prosent av forventet verdi ble brukt som mål på pasientens luftveisrelaterte komorbiditet. Medianen for både FEV1 absoluttverdi og prosent av forventet verdi har holdt seg noenlunde stabil fra 2008 til 2018 (Tabell 3.1). Totalt ble det gjennomført 682 invasive diagnostiske undersøkelser ved St. Olavs Hospital, og 271 ved Sykehuset Levanger.

Variabel n (%)	2008		2013		2018		Totalt	
	L	S	L	S	L	S	L	S
Menn	20 (51)	85 (57)	46 (63)	94 (59)	34 (46)	84 (47)	100 (54)	263 (54)
Kvinner	19 (49)	65 (43)	27 (37)	66 (41)	40 (54)	96 (53)	86 (46)	227 (46)
Spirometri								
FEV1								
Median, liter	1,6	1,9	2,0	1,8	1,8	1,8	1,9	1,8
Range, liter	0,9-3,3	0,4-4,4	0,6-4,9	0,4-4,9	0,6-4,9	0,5-4,3	0,6-4,9	0,4-4,9
%Pred								
Median, %	71	66	79	69	72	72	74	70
Range, %	27-110	19-117	29-127	15-120	36-122	17-121	27-127	15-121
Tumorstørrelse								
Median, mm	39	43,5	39	39,5	25	37	35	40
Range, mm	12-100	7-124	10-100	6-140	9-106	8-125	9-106	6-140
Endoskopisk synlig svulst								
Ja	18 (46)	58 (39)	27 (37)	71 (45)	17 (23)	36 (20)	62 (33)	165 (34)
Nei	17 (44)	76 (51)	28 (38)	66 (41)	23 (31)	61 (34)	68 (37)	203 (41)
Ukjent	4 (10)	16 (10)	18 (25)	23 (14)	34 (46)	83 (46)	56 (30)	122 (25)

Tabell 3.1: karakteristika for 676 lungekreftpasienter fra årene 2008, 2013 og 2018 diagnostisert ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital. Antall (%) hvis ikke annet er oppgitt. L: Sykehuset Levanger, S: St. Olavs hospital.

3.1.2 Klinisk stadium

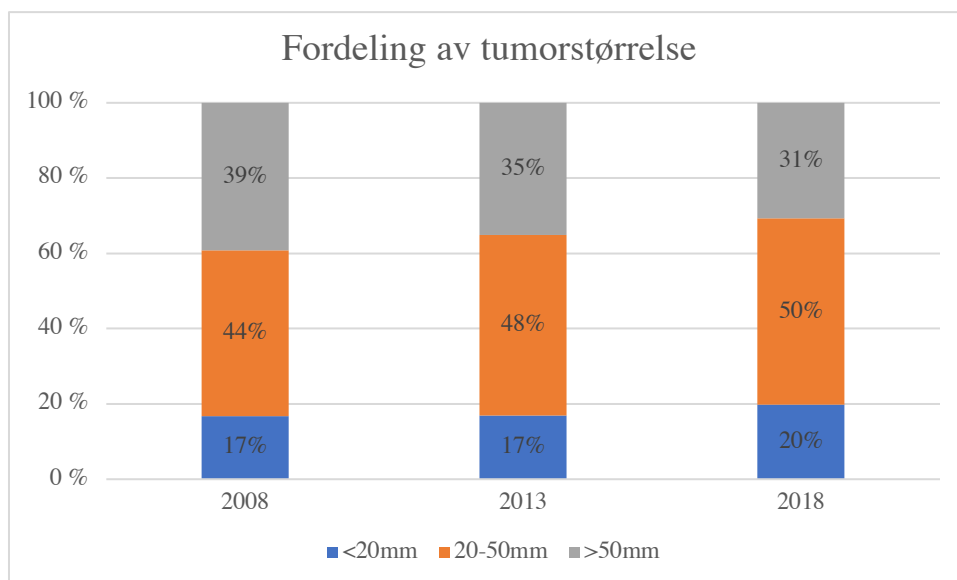
Figur 3.1 viser fordelingen av kliniske stadier i pasientpopulasjonen i henhold til TNM-klassifikasjonen (29). 40% var i stadium IV på diagnosetidspunktet, 32% var potensielt operable (st I+II).



Figur 3.1: Fordeling av stadier blant alle pasientene.

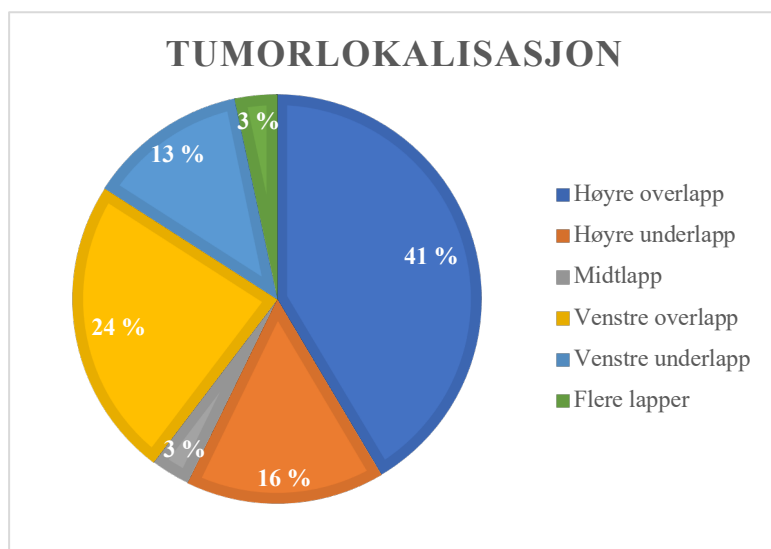
3.1.3 Tumors størrelse og lokalisasjon i lungene

Som vi ser av tabell 3.1 var median tumorstørrelse i vårt materiale lavere i 2018 enn i 2008. I 2018 var median tumorstørrelse 34 mm. Figur 3.2 viser fordeling av tumorstørrelse blant alle pasientene for 2008, 2013 og 2018 delt opp i kategoriene <20mm, 20-50mm og >50mm.



Figur 3.2: Fordeling av tumorstørrelse. For alle pasienter.

Primærtumor var lokalisert til overlappene i omtrent 2/3 av tilfellene, hyppigst i høyre overlapp (41%).

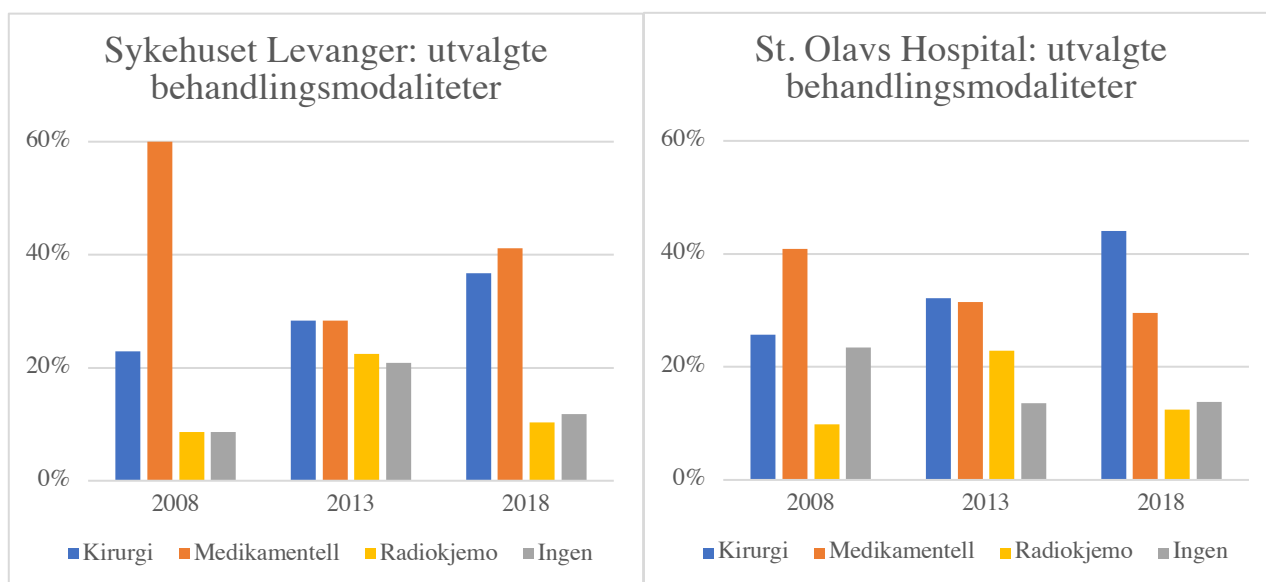


Figur 3.3: Fordeling av primærtumors lokalisasjon i relasjon til lungelappene. For alle pasienter.

Færre svulster var synlig endobronkialt ved bronkoskopi i 2018 sammenliknet med 2008. Ved St. Olavs Hospital var andelen svulster som *ikke* var synlige ved bronkoskopi 51% i 2008, mens i 2018 var denne andelen 34%. Tilsvarende for Sykehuset Levanger var 44% og 31% (Tabell 3.1).

3.1.4 Behandling

Andelen pasienter som ble tilbudt kirurgi økte fra 2008 til 2018. Rundt 40% både ved St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger fikk gjennomført kirurgi for sin lungekreft i 2018 (Figur 3.4 og 3.5). Helse Midt-Norge er ifølge Nasjonalt Kvalitetsregister for Lungekreft den regionen som tilbyr flest pasienter kurativ behandling (4).



Figur 3.4 og 3.5: Andelen pasienter som fikk kirurgi, medikamentell behandling, radiokjemoterapi eller ingen behandling.

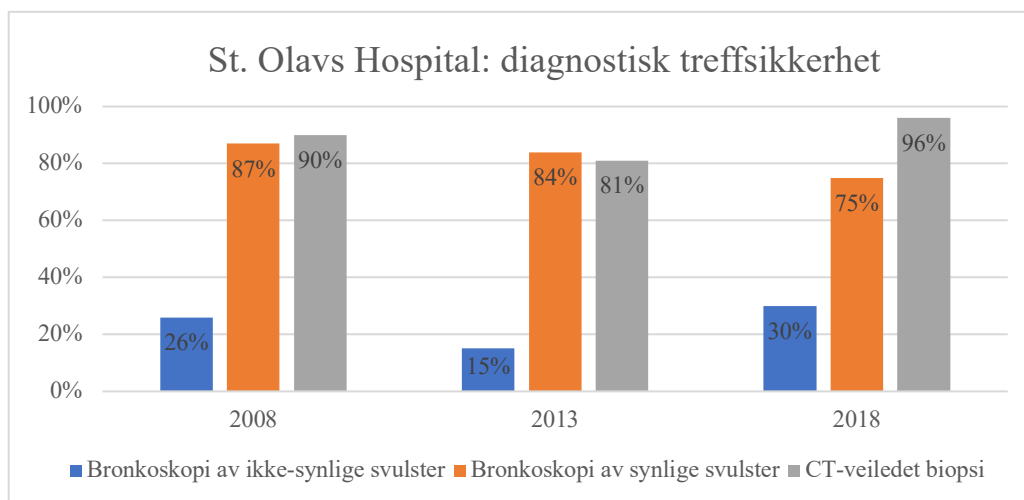
3.2 Historisk suksess og kvalitet

3.2.1 Diagnostisk treffsikkerhet ved bronkoskopi og CT-veiledet biopsi.

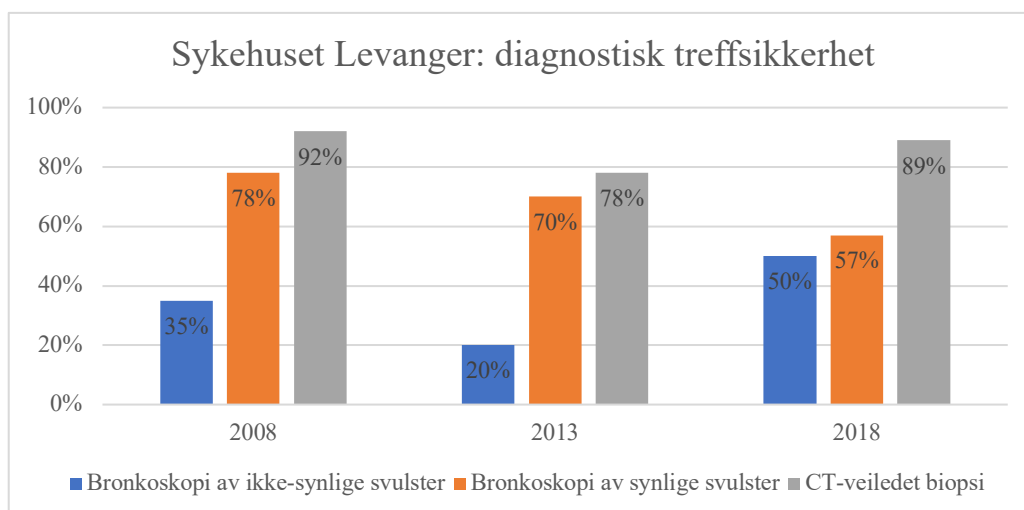
Diagnostisk treffsikkerhet ved bronkoskopisk prøvetaking fra endoskopisk ikke-synlige svulster har historisk sett ligget lavt ved St. Olavs hospital med 26% og 15% i 2008 og 2013. Tilsvarende for Levanger var 35% og 20%. I 2018 hadde treffsikkerheten økt til 30% ved St. Olavs og 50% ved Levanger.

Ved bronkoskopi av svulster som er synlige endobronkialt var treffsikkerheten høyere, nærmere 80%. I 2018 var treffsikkerheten igjen noe lavere ved både Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital, hhv. 57% og 75%

For CT-veiledet biopsi har diagnostisk treffsikkerhet vært mellom 80% og 90% for både Levanger og St. Olavs. I 2018 var den diagnostiske treffsikkerheten hele 96% for denne prøvetakingsmetoden ved St. Olavs Hospital.



Figur 3.6: Diagnostisk treffsikkerhet for tradisjonell bronkoskopi (ekskudert EBUS-prosedyrer) av bronkoskopisk ikke-synlige svulster og bronkoskopisk synlige svulster, og for CT-veiledet biopsi.



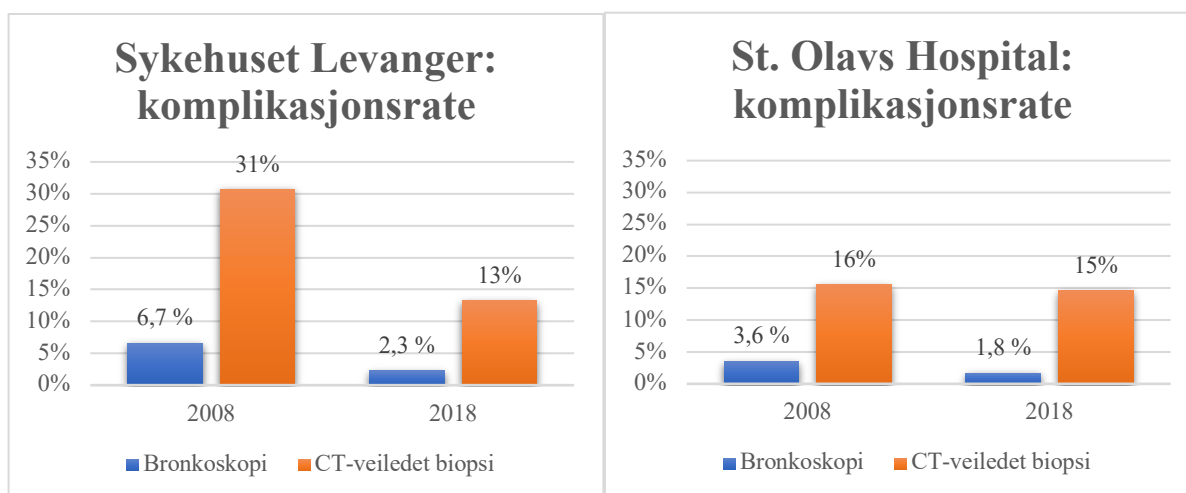
Figur 3.7: Diagnostisk treffsikkerhet for bronkoskopi (ekskudert EBUS-prosedyrer) av bronkoskopisk ikke-synlige svulster og bronkoskopisk synlige svulster, og for CT-veiledet biopsi.

Diagnostisk treffsikkerhet og komplikasjoner	2008		2013		2018		Totalt	
Variabel n (%)	L	S	L	S	L	S	L	S
Tradisjonell bronkoskopi av bronkoskopisk ikke-synlige svulster	6 (35)	14 (26)	5 (20)	6 (15)	1 (50)	3 (30)	12 (27)	23 (22)
Tradisjonell bronkoskopi av bronkoskopisk synlige svulster	14 (78)	46 (87)	19 (70)	43 (84)	4 (57)	9 (75)	37 (71)	98 (84)
CT-veiledet biopsi	11 (92)	26 (90)	14 (78)	22 (81)	25 (89)	67 (96)	50 (86)	115 (91)
Komplikasjoner bronkoskopi	2 (7)	6 (4)	2 (3)	3 (2)	1 (2)	2 (2)	5 (3)	12 (3)
Komplikasjoner CT-veiledet biopsi	4 (31)	5 (16)	4 (19)	5 (18)	4 (13)	11 (15)	13 (20)	22 (16)

Tabell 3.2: Diagnostisk treffsikkerhet og komplikasjonsrater ved utvalgte undersøkelser. Antall (%) dersom ikke annet er oppgitt. L: Sykehuset Levanger, S: St. Olavs hospital.

3.2.2 Komplikasjonsrater

Komplikasjoner er i vårt pasientmateriale definert som en alvorlig, prosedyrerelatert hendelse som fører til innleggelse i sykehus og/eller aktiv behandling av selve komplikasjonen. En asymptomatisk komplikasjon etter utført prosedyre, der ingen behandling initieres, regnes ikke som en alvorlig komplikasjon. Prosedyrerelatert pneumothorax der pasienten er respiratorisk påvirket og det er behov for thoraxdren regnes som en alvorlig komplikasjon. Komplikasjonsraten for CT-veiledet biopsi er høyere enn for bronkoskopi ved begge sykehus både i 2008, 2013 og 2018. Samtidig ser vi at komplikasjonsraten både for bronkoskopi og CT-veiledet biopsi har gått ned fra 2008 til 2018 (Figur 3.8 og 3.9).

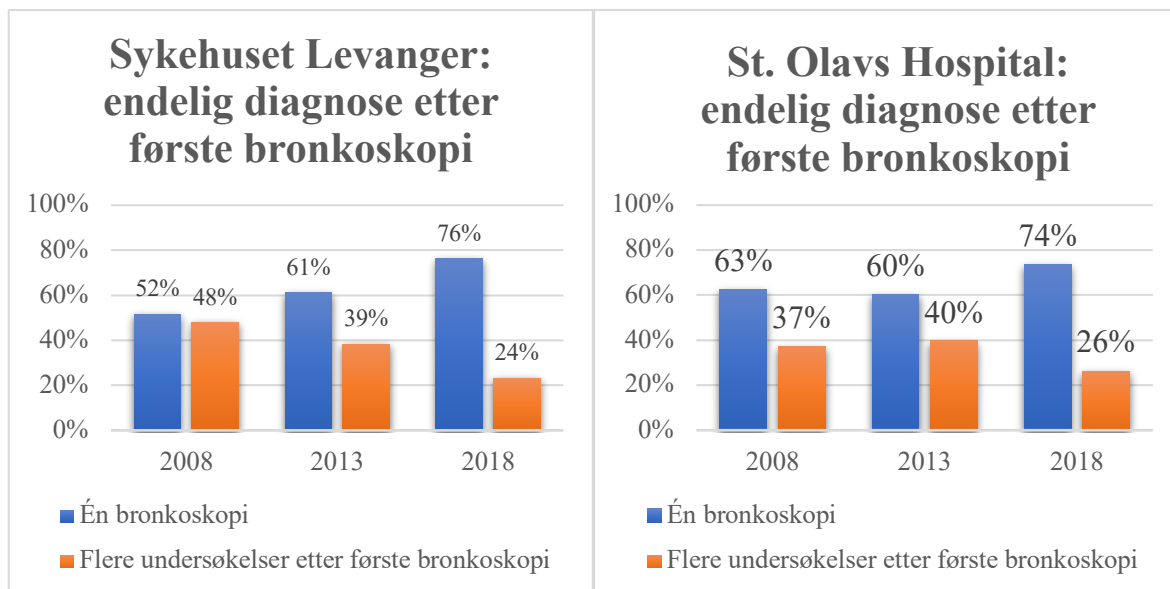


Figur 3.8 og 3.9: komplikasjonsrater for bronkoskopi og CT-veiledet biopsi.

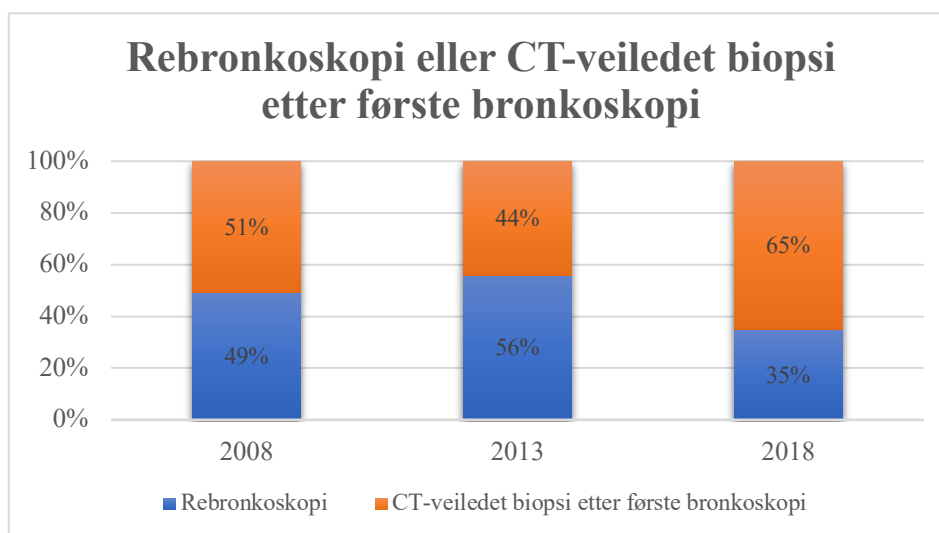
3.2.3 Endelig diagnose etter første bronkoskopi og rebronkoskopi eller CT-veiledet biopsi etter første bronkoskopi.

Både ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital var det flere pasienter som fikk endelig diagnose etter første bronkoskopi i 2018 sammenliknet med 2008. Hos pasienter der første

invasive undersøkelse var bronkoskopi fikk omtrent 3 av 4 endelig diagnose etter førstegangs bronkoskopi i 2018, både ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital (Figur 3.10 og 3.11). I tillegg ser vi at det i 2008 var omtrent like mange pasienter som ble sendt til rebronkoskopi som til CT-veiledet biopsi etter første, mislykkede bronkoskopi. I 2018, derimot, ble CT-veiledet biopsi oftere foretrukket dersom første bronkoskopi var mislykket (Figur 3.12).



Figur 3.10 og 3.11: Andelen pasienter der endelig diagnose ble satt etter første bronkoskopi, og andelen pasienter der det ble gjort flere undersøkelser etter første bronkoskopi.



Figur 3.12: Fordelingen av de pasientene som enten fikk bronkoskopi eller CT-veiledet biopsi etter første bronkoskopi. Pasienter fra begge sykehus er inkludert.

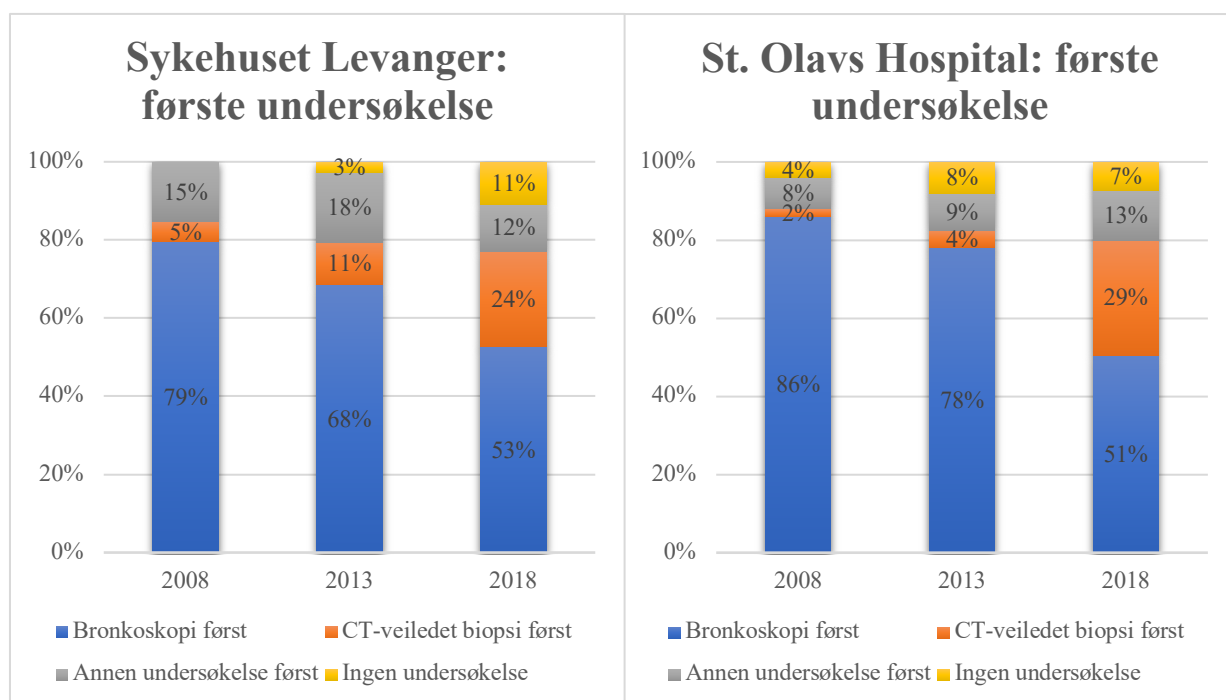
3.3 Utredningsstrategi

3.3.1 Bronkoskopi eller CT-veiledet biopsi som første undersøkelse

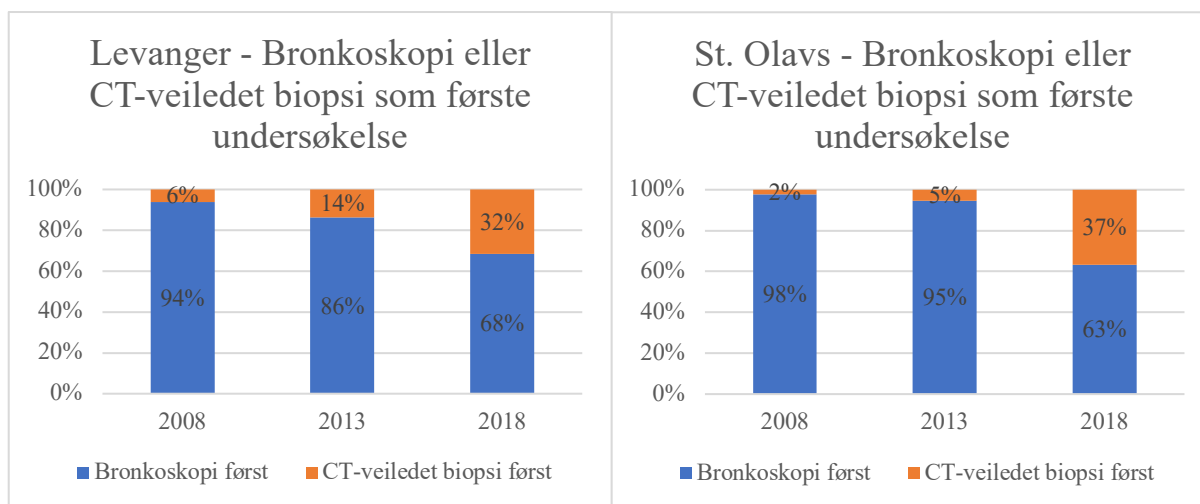
Andelen lungekreftpasienter der bronkoskopi er førstevalg for vevsdiagnostikk har gått ned fra 2008 til 2018, og i mange tilfeller blitt erstattet med CT-veiledet biopsi. Dette gjelder for både St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger. Ved Sykehuset Levanger hadde CT-veiledet biopsi som første undersøkelse økt fra 5% i 2008 til 24% i 2018. For St. Olavs Hospital var tilsvarende tall 2% til 29%.

Blant de pasientene der det enten ble gjort bronkoskopi eller CT-veiledet biopsi som første undersøkelse ser vi at fordelingen har endret seg betydelig. Andelen som fikk CT-veiledet biopsi framfor bronkoskopi har økt fra 2008 til 2018 både ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital (Figur 3.15 og 3.16). Samtidig ser vi at nesten alle pasientene innen denne gruppen fikk bronkoskopi som første undersøkelse i 2008.

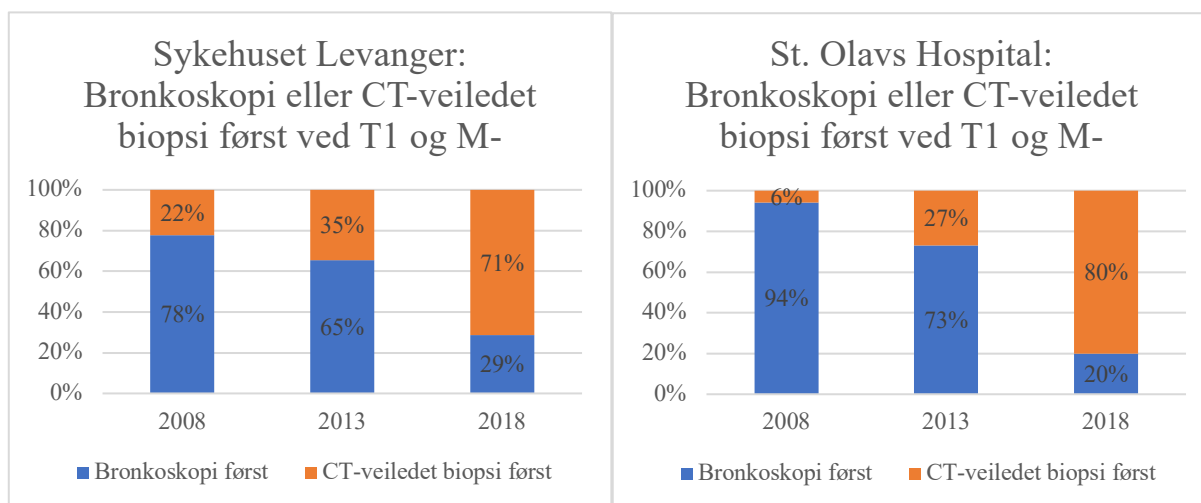
Blant pasienter der det ikke var påvist fjernmetastaser (M-) og primærtumor var liten (T1) var andelen som fikk CT-veiledet biopsi først i 2018 enda høyere (Figur 3.17 og 3.18).



Figur 3.13 og 3.14: Første invasive diagnostiske undersøkelse.



Figur 3.15 og 3.16: Fordeling mellom bronkoskopi og CT-veiledet biopsi blant de pasientene som fikk en av disse som første undersøkelse.



Figur 3.17 og 3.18: Andelen pasienter som fikk enten bronkoskopi eller CT-veiledet biopsi som første undersøkelse (T1 og M-).

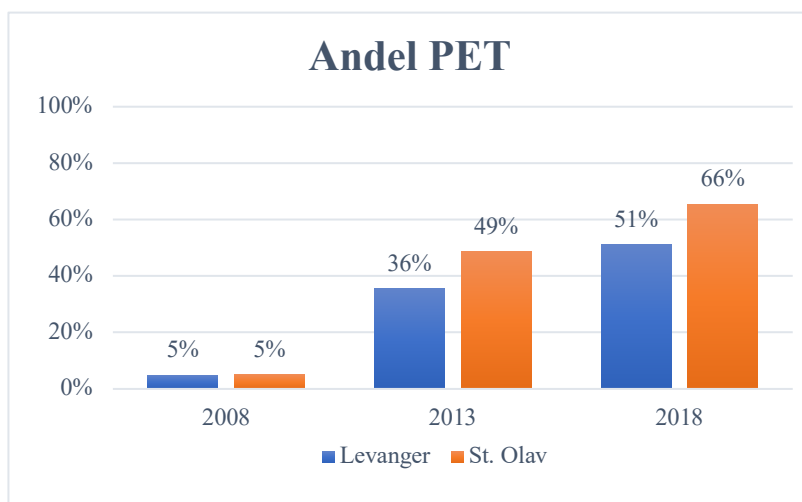
Variabel n (%)	2008		2013		2018		Totalt	
	L	S	L	S	L	S	L	S
Bronkoskopi								
Første us.	35 (75)	134 (82)	54 (75)	137 (84)	40 (59)	97 (58)	129 (69)	368 (74)
CT-veiledet								
Første us.	2 (5)	3 (2)	8 (11)	7 (4)	18 (24)	53 (29)	28 (15)	63 (13)
PET	33 (85)	123 (82)	56 (77)	111 (70)	31 (42)	78 (43)	120 (65)	312 (64)
T først	33 (85)	123 (82)	56 (77)	111 (70)	31 (42)	78 (43)	120 (65)	312 (64)
N først	0	9 (6)	7 (9)	21 (13)	24 (32)	58 (33)	31 (17)	88 (18)
M først	6 (15)	12 (8)	8 (11)	15 (9)	11 (15)	31 (17)	25 (13)	58 (12)
Ingen prøve	0	6 (4)	2 (3)	13 (8)	8 (11)	13 (7)	10 (5)	32 (6)
Kun M	2 (20)	6 (24)	4 (25)	9 (38)	12 (60)	13 (46)	18 (39)	28 (36)
Undersøkelser per pas								
Gj. snitt	1,8	1,5	1,5	1,4	1,3	1,2	1,5	1,4
(range)	(1-4)	(0-6)	(0-5)	(0-4)	(0-3)	(0-4)	(0-5)	(0-6)
0-1	18 (46)	89 (59)	41 (56)	95 (59)	52 (70)	136 (76)	111 (60)	320 (65)
>1	21 (54)	61 (41)	32 (44)	65 (41)	22 (30)	44 (24)	75 (40)	170 (35)

Tabell 3.3: Utredningstrender. T: primærtumor, N: lymfeknuter i mediastinum, M: metastaser til andre organer eller lymfeknuter utenfor mediastinum. Antall (%) hvis ikke annet er oppgitt. L: Sykehuset Levanger, S: St. Olavs hospital.

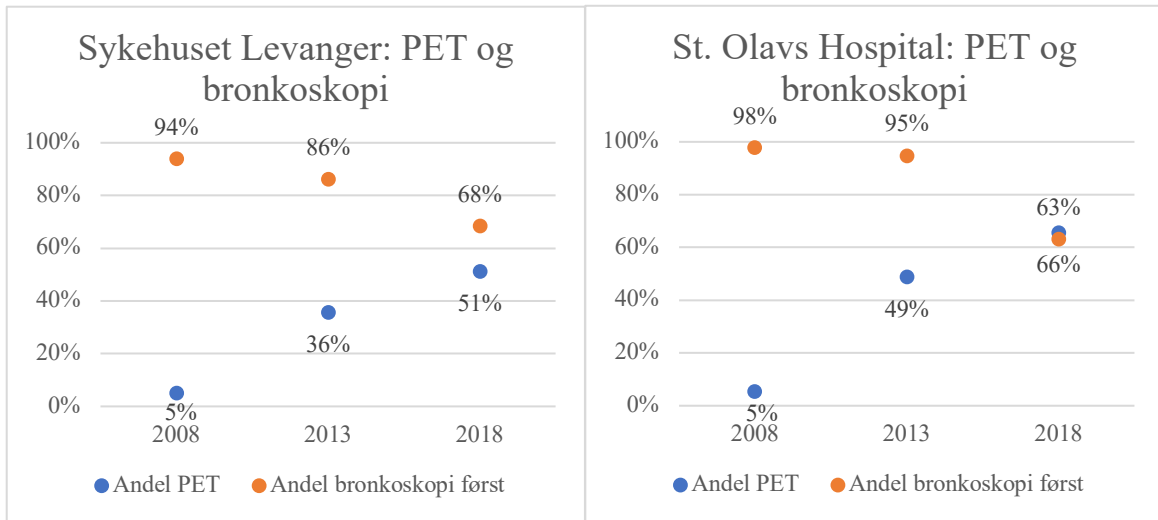
3.3.2 Bruk av PET-CT

For pasienter utredet ved både Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital hadde bruk av PET-CT økt betydelig fra 2008 til 2018. I 2008 ble svært få pasienter henvist til PET-CT i løpet av utredningsforløpet, mens i 2018 var andelen 51% og 66% ved henholdsvis Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital.

Figur 3.20 og 3.21 illustrerer bruk av bronkoskopi i relasjon til bruken av PET-CT.



Figur 3.19: Andelen som fikk utført PET-CT. Fordelt på år og sykehus.

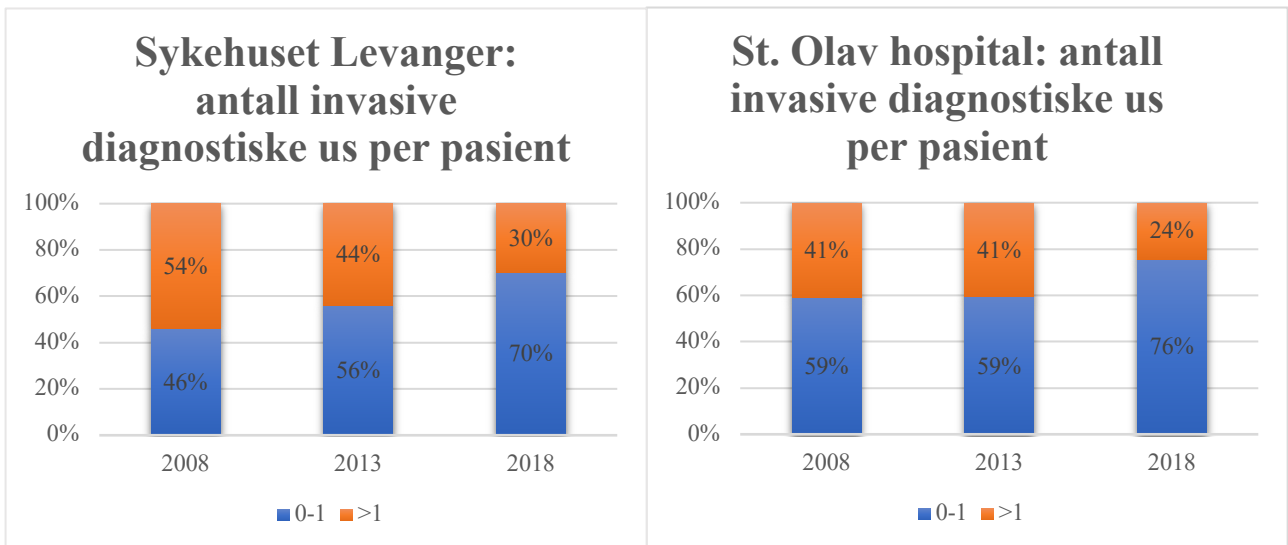


Figur 3.20 og 3.21: Andelen med bronkoskopi som første undersøkelse sett i sammenheng med andelen pasienter som fikk PET-CT i løpet av utredningsforløpet.

3.3.3 Antall invasive diagnostiske undersøkelser per pasient

Det har vært en nedgang i gjennomsnittlig antall invasive diagnostiske undersøkelser per pasient for St. Olavs Hospital fra 1,5 i 2008 til 1,2 i 2018. For Sykehuset Levanger har det også vært en nedgang fra 1,8 til 1,3 (Tabell 3.3).

I 2018 er det langt færre pasienter som får utført mer enn én invasiv diagnostisk undersøkelse sammenliknet med 2008, både ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital. I 2008 lå andelen som fikk flere enn én invasiv undersøkelse på 54% for Sykehuset Levanger og 41% for St. Olavs. I 2018 har denne andelen sunket til hhv. 30% og 24%.



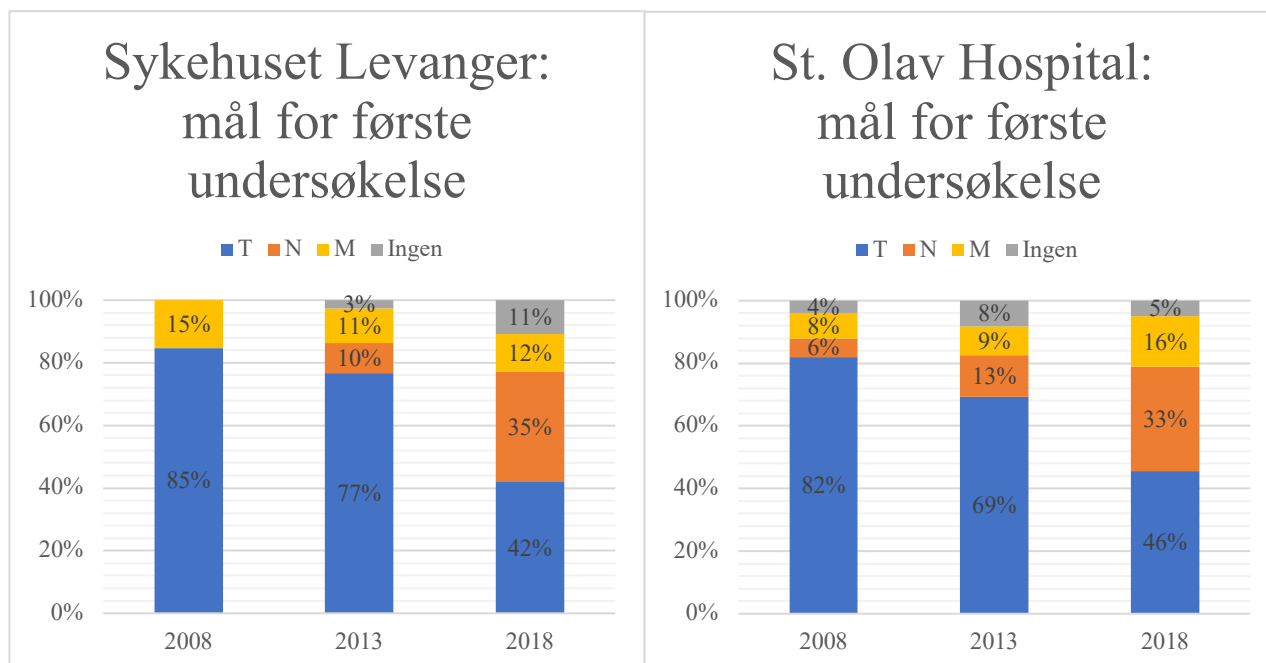
Figur 3.22 og 3.23: Andelen pasienter som fikk 0-1 invasiv diagnostisk undersøkelse og >1 invasiv diagnostisk undersøkelse.

3.3.4 Mål for første undersøkelse

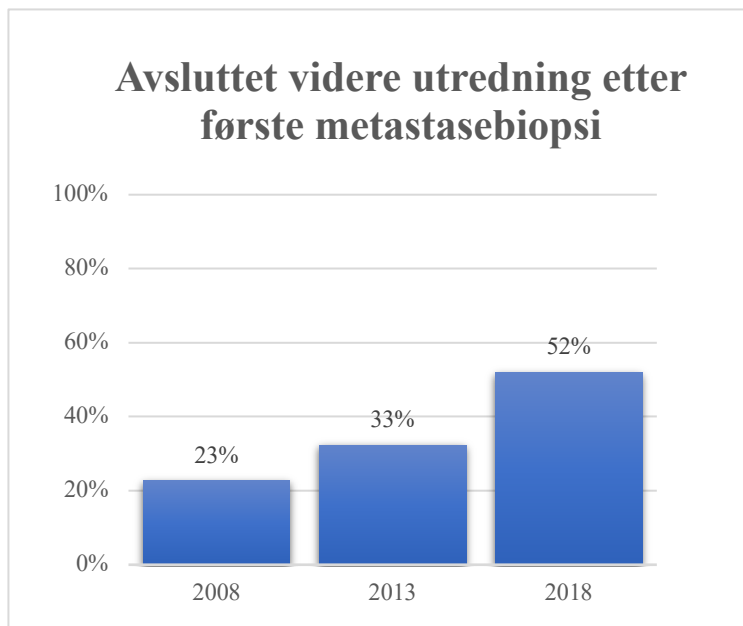
Figur 3.24 og 3.25 illustrerer hvilken lesjon som er mål for første invasive diagnostiske undersøkelse: T (primærtumor i lungene), N (lymfeknuter i mediastinum) eller M (lymfeknuter utenfor mediastinum og fjernmetastaser til andre organer). «Ingen prøve» vil si at det ikke ble utført noen invasiv diagnostisk undersøkelse hos pasienten. Vi ser at andelen som fikk utført histologisk eller cytologisk prøve av primærtumor først er halvert fra 85% i 2008 til 42% i 2018 ved Sykehuset Levanger. Samtidig er det en økning av andelen pasienter der mål for første invasive diagnostiske undersøkelse er lymfeknuter i mediastinum, og pasienter som ikke får utført vevsdiagnostikk i løpet av utredningsperioden.

Ved St. Olavs Hospital har andelen pasienter som fikk tatt prøve av primærtumor først gått ned fra 82% i 2008 til 46% i 2018. Andelen som får utført prøvetaking fra lymfeknuter i mediastinum har økt fra 6% i 2008 til 33% i 2018, mens dobbelt så mange som i 2008 får tatt prøve fra fjernmetastaser.

Videre har vi sett på gruppen av pasienter som fikk utført vevsprøve fra fjernmetastase først, og kartlagt hvor ofte videre invasiv utredning kunne avsluttes etter første diagnostiske undersøkelse (Figur 3.26). Vi fant en dobling i andelen pasienter der man stoppet videre diagnostikk etter første undersøkelse av fjernmetastase i 2018 sammenliknet med 2008.



Figur 3.24 og 3.25: Mållesjon for første undersøkelse. T=primærtumor, N=lymfeknute i mediastinum, M=fjernmetastase.



Figur 3.26: Andelen pasienter der videre utredning ble avsluttet etter første metastasebiopsi. Pasienter fra begge sykehus er inkludert.

3.4 Utredningstider

Median utredningstid har gått opp ved St. Olavs Hospital både når det gjelder tid fra henvisning mottatt til endelig diagnose /behandlingsvedtak fattet, og fra endelig diagnose til oppstart tumorrettet behandling. Ved Sykehuset Levanger er tid fra henvisning mottatt til diagnose satt redusert frem til 2018, mens tid fra endelig diagnose til oppstart tumorrettet behandling har økt (Tabell 3.4 og 3.5).

Tid fra henvisning mottatt til diagnose satt eller behandlingsvedtak fattet						
	Levanger			St. Olavs		
	2008	2013	2018	2008	2013	2018
Median	19	19	17,5	15	18	22
Min	4	2	5	1	2	1
Maks	108	155	101	313	105	90

Tabell 3.4: Median tid og spredning i dager fra henvisning mottatt til diagnose foreligger eller behandlingsvedtak er fattet.

Tid fra diagnose satt eller behandlingsvedtak fattet til tumorrettet behandling startet						
	Levanger			St. Olavs		
	2008	2013	2018	2008	2013	2018
Median	18,5	19,5	22	15	16	20
Min	1	1	2	0	-1	-8
Maks	56	76	87	74	93	56

Tabell 3.5: Median tid og spredning i dager fra diagnose satt eller behandlingsvedtak fattet til tumorrettet behandling startet.

3.5 Signifikanstabell

Resultat	Signifikans
Komplikasjonsrate	Tabell 3.2, figur 3.8 og 3.9 St. Olavs: Bronkoskopi: 08 til 18, $p = 0,371$ CT-veiledet: 08 til 18, $p = 0,899$ Levanger: Bronkoskopi: 08 til 18, $p = 0,317$ CT-veiledet biopsi: 08 til 18, $p = 0,177$
Endelig diagnose etter 1. bronkoskopi	Figur 3.10 og 3.11 St. Olavs: 08 til 18, $p = 0,102$ Levanger: 08 til 18, $p = 0,044$
CT-veiledet biopsi eller bronkoskopi	Figur 3.15 og 3.16. St. Olavs: CT-veiledet biopsi: 08 til 18, $p < 0,001$ Bronkoskopi: 08 til 18, $p < 0,001$ Levanger: CT-veiledet biopsi: 08 til 18, $p = 0,005$ Bronkoskopi: 08 til 18, $p = 0,005$
Mål for første undersøkelse	Tabell 3.3, figur 3.24 og 3.25 St. Olavs: T: 08 til 18, $p < 0,001$ N: 08 til 18, $p < 0,001$ M: 08 til 18, $p = 0,009$ Levanger: T: 08 til 18, $p < 0,001$ N: 08 til 18, $p < 0,001$ M: 08 til 18, $p = 1,000$
Avsluttet videre utredning etter første metastaseundersøkelse	Tabell 3.3, figur 3.26 08 til 18, $p = 0,007$

Tabell 3.6: Signifikansnivå for utvalgte resultater. Resterende p-verdier for statistiske tester som ble utført på deler av materialet finnes i tabell i appendix.

3.6 Litteraturgjennomgang

Internasjonalt finnes det flere studier som har sett på det diagnostiske utbyttet av bronkoskopi i lungekreftutredning. Schreiber et al. publiserte en artikkel i 2003 med gjennomgang av artikler på representativitet av bronkoskopi ved lungekreftutredning (48). Rivera et al. gjennomførte en liknende gjennomgang som gjaldt til og med 2004 (49). Kjetil Roth sitt doktorgradsarbeid fra 2011 utvidet gjennomgangen av litteratur fra 2000 til og med 2010 når det gjelder bronkoskopisk utbytte av bronkoskopisk synlige og bronkoskopisk ikke-synlige svulster (50). I de siste evidensbaserte retningslinjene fra ACCP ble gjennomgangen oppdatert nok en gang, frem til og med juli 2011 (41). Av disse litteraturgjennomgangene ser man at det er stor variasjon i utbyttet ved bronkoskopisk lungekreftdiagnostikk. Eksempelvis varierer utbyttet fra ca. 60% til 100% for endobronkialt synlige svulster, og ca. 9% til ca. 93% for perifere svulster (50).

Årsakene til variasjonen man ser i representativitet er mange. Egenskaper ved kreftsvulsten slik som størrelse, lokalisasjon og synlighet endoskopisk er eksempler på faktorer som i stor grad påvirker utbyttet (50). Videre vil ulike kombinasjoner av bronkoskopisk teknikk, for eksempel børste, BAL, tang og TBNA, også føre til høyere eller lavere diagnostisk utbytte (50). Andre faktorer som kan spille inn på det diagnostiske utbyttet er bronkoskopørens erfaring, og hvorvidt prosedyren utføres på våken pasient eller pasient i narkose.

Bortsett fra Roth et al sin gjennomgang av utbytte ved bronkoskopisk lungekreftdiagnostikk finnes det få slike publisert i Norge. I Midt-Norge er ingen sammenliknbare data publisert. Når det gjelder gjennomgang av lungekreftutredning og forløpstider i Norge ble det nylig avlagt doktorgradsavhandling innenfor dette emnet med tittelen «Timelines in lung cancer diagnostic work up» (51). I tillegg publiseres det hvert år en kvalitetsrapport med resultater fra utredning og behandling av lungekreft (4). Utover dette finnes det få sammenliknbare studier i Norge som ser på lungekreftutredningen som helhet.

4. Diskusjon

4.1 Hovedresultater

4.1.1 Demografi

Vi har sett at andelen kvinner diagnostisert med lungekreft har økt i perioden 2008-2018 (Tabell 3.1). I 2008 og 2013 er det en overvekt av menn som ble utredet for lungekreft, mens det i 2018 er flest kvinner. Tendensen med økende andel kvinner som får lungekreft har vært tydelig i Norge og andre vestlige land de siste 30 år. I 2018 er det på landbasis en 50/50 fordeling av kjønn når det gjelder insidens av lungekreft (1). Den mest plausible forklaringen er at kvinner i et historisk perspektiv startet å røyke senere enn menn. Fram til 1990-tallet var prevalensen av menn som røyket høyere enn for kvinner, men fra ca. midten av 1990-tallet har prevalensen vært omtrent den samme (52). Ut fra statistikken ser vi at insidensen i lungekreft hos menn har vært synkende de siste 10 år, mens for kvinner har vi ikke sikkert nådd toppen. I tillegg øker andelen lungekrefttilfeller blant aldri-røykere, og i denne gruppen er kvinner overrepresentert (7, 53).

Når det gjelder fordeling av stadier ser vi av figur 3.1 at flest pasienter var i klinisk stadium IV (utbredt sykdom), deretter stadium I+II (begrenset sykdom), og færrest pasienter i stadium III (lokalavansert). Klinisk TNM-stadium ved slutten av lungekreftutredningen har størst betydning for behandlingsvalget. For øvrig ser vi at fordelingen stemmer relativt godt overens med Kreftregistrets tall fra Helse Midt-Norge i perioden 2014-2018 (1). Ulikhetene sammenliknet med Kreftregistrets tall gjelder først og fremst for begrenset sykdom. Dette kan skyldes ulik inndeling av stadier og at våre tall representerer kun de tre årene 2008, 2013 og 2018. Kreftregisterets tall gjelder for alle år i perioden 2014-2018.

Median tumorstørrelse viser en ikke-signifikant nedadgående tendens (Tabell 3.1). Dette tror vi kan skyldes økt oppmerksomhet rundt lungekreft, innføring av lungekreftforløp og hyppigere bruk av radiologiske undersøkelser i befolkningen. Dette bidrar til at lungekreft kan oppdages på et tidligere stadium der primærtumor er mindre. Grunnen til manglende statistisk signifikans kan være det begrensede antallet pasienter i undersøkelsen vår.

Figur 3.3 illustrerer fordelingen av tumor i lungelappene. 65% av primærsvulstene er lokalisert i overlappene, og høyre overlapp alene står for 41%. Dette stemmer godt overens med annet materiale som tar for seg dette, blant annet i en studie fra 1984 (54).

Vi mener disse utvalgte pasient- og sykdomskarakteristika stemmer godt overens med den generelle lungekreftpasient, og at resultatene våre derfor i stor grad er overførbart til andre pasientpopulasjoner når det gjelder lungekreftutredning.

Videre ser vi en økning av andelen lungekreftpasienter som får tilbudt kirurgisk behandling (Figur 3.4 og 3.5). For St. Olavs Hospital er det en signifikant økning fra 26% i 2008 til over 40% i 2018. Når det gjelder Sykehuset Levanger ses det også her en økning fra 23% til 37%, men denne økningen er ikke signifikant. Helse Midt-Norge er ifølge Nasjonalt Kvalitetsregister for Lungekreft den regionen som tilbyr flest pasienter kurativ behandling (4). Andel opererte er også høyere enn i flere andre land (3, 55).

4.1.2 Historisk suksess og kvalitet

Ved lungekreftutredning er presis diagnostikk viktig for å kunne stille rett diagnose, velge riktig behandling utfra faktisk sykdomsutbredelse, og gi behandling til rett tid.

Prøvetakingsmetode med høyest mulig treffsikkerhet gjør at en unngår ytterligere invasive undersøkelser som kan være skadelig for pasienten og føre til unødvendig tidsbruk før oppstart av behandling iverksettes. Vi har i denne oppgaven hovedsakelig valgt å fokusere på diagnostisk treffsikkerhet ved tradisjonell bronkoskopi og CT-veiledet biopsi. Treffsikkerhet ved EBUS ble undersøkt ved St. Olavs hospital i perioden 2008-2013 (56).

Når det gjelder bronkoskopi har dette tradisjonelt vært en svært viktig del av lungekreftutredningen. Systematiske oversikter gjort av Schreiber, Roth og Riviera viser at den historiske treffsikkerheten har vært lav, spesielt for små, perifere lungesvulster (41, 48-50). I vårt materiale har vi valgt å dele inn primærtumor i lungene etter om de er bronkoskopisk synlige eller ikke. Også ved St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger har suksessraten ved ikke-synlige svulster vært svært lav, men trenden vi ser i vårt materiale er en bedring til henholdsvis 30% og 50% i 2018 (Figur 3.6 og 3.7). Siden antall pasienter er svært lavt kan likevel disse andelenes være misvisende, og ikke representere den egentlige treffsikkerheten.

Suksessraten ved biopsi fra svulster som var synlige ved bronkoskopi var lavere i 2018 sammenliknet med 2008 og 2013. Disse tallene må imidlertid tolkes med forsiktighet da antallet (n) i 2018 er lavt også her.

Vi har funnet at det har vært store endringer i framgangsmåte ved lungekreftutredning mellom 2008 og 2018. Mens det i 2008 som regel ble gjort et forsøk på bronkoskopi nærmest uavhengig av tumorlokalisasjon og sykdomsutbredelse, blir små svulster i perifere lungeavsnitt nå i langt høyere grad sendt direkte til CT-veiledet biopsi (Figur 3.17 og 3.18). I tillegg gjøres det oftere enn tidligere EBUS-TBNA som primærundersøkelse, selv ved sentrale tumorer. Dette bidrar til at utvalget av tumorer man forsøker å diagnostisere bronkoskopisk har endret seg. Konsekvensen av dette kan være at det blir vanskeligere å tolke og sammenlikne treffsikkerheten i 2018 med 2008 og 2013. I tillegg fører dette til at antallet pasienter som kun har fått utført tradisjonell bronkoskopi (ekskludert EBUS) blir lavt, og øker risikoen for tilfeldige variasjoner.

Sammenliknet med bronkoskopi er CT-veiledet biopsi en betydelig mer treffsikker diagnostisk undersøkelse for små, perifere svulster som ikke er synlig endoskopisk (40, 41). I vårt materiale er den diagnostiske treffsikkerheten ved CT-veiledet biopsi på hele 89% ved Sykehuset Levanger og 96% ved St. Olavs Hospital i 2018 (Figur 3.6 og 3.7).

Komplikasjonsratene er imidlertid klart høyere for denne undersøkelsen sammenliknet med bronkoskopi. I 2018 fikk opp mot 15% av pasientene en alvorlig komplikasjon som enten medførte ekstra medisinske tiltak eller innleggelse, og som i verste fall kan få store og varige konsekvenser for pasientene. For øvrig er det verdt å merke seg at komplikasjonsratene har gått ned fra 2008 til 2018 både for CT-veiledet biopsi og bronkoskopi (Figur 3.8 og 3.9). Disse endringene er ikke signifikante.

For CT-veiledet biopsi kan våre observasjoner skyldes et høyere antall undersøkelser totalt de siste årene, der intervensjonsradiologene får bedre trening. I tillegg kan endringen i strategi når det gjelder bruk av CT-veiledet biopsi føre til at svulstene er enklere å treffe. Pasientene sendes hyppigere enn tidligere direkte til CT-veiledet biopsi i stedet for at det først gjøres flere forsøk med bronkoskopi, før de aller vanskeligste sendes til CT-veiledet biopsi. At de

vanskeligst tilgjengelige svulstene nå sendes til CT-veiledet biopsi kan også forklare bedringen av komplikasjonsrater for bronkoskopi.

Økt bruk av CT-veiledet biopsi fører til økt ressursbruk fordi dette er en dyrere undersøkelse å få utført og det er en høyere komplikasjonsrate ved denne undersøkelsen. I tillegg har ikke alle lokalsykehus tilgang på denne prøvetakingsmetoden, og derfor kan en slik undersøkelse føre til forsinkelser i utredningsforløpet dersom pasientene må sendes til et annet sykehus for å få gjennomført prøvetakingen.

Figur 3.10 og 3.11 viser at flere pasienter fikk en endelig diagnose etter første invasive undersøkelse i de tilfellene der bronkoskopi ble utført som første undersøkelse i 2018 sammenliknet med 2008. Ved både Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital fikk 3 av 4 pasienter i 2018 endelig diagnose etter første bronkoskopi. Dette kan tyde på at seleksjonen av pasienter til bronkoskopi har blitt bedre enn tidligere. Dessuten bidrar EBUS til flere diagnostiske muligheter enn tidligere. PET-CT kan også bidra ved å øke mulighetene for mer detaljert og nøyaktig planlegging, og dermed riktigere selektering av de pasientene og tumorene som best egner seg til bronkoskopisk diagnostikk. Vi må riktignok huske på at dette er et noe selektert materiale, da pasienter som allerede har fått stilt diagnosen på andre måter, for eksempel ved en metastasebiopsi, er unntatt fra dette materialet.

En av problemstillingene vi ønsket å undersøke var om bronkoskopisk teknikk (bronkialbiopsi, transbronkialbiopsi, nålecytologi, børstecytologi, bronkoalveolær lavage) påvirket den diagnostiske treffsikkerheten. Vi observerte imidlertid at det totalt sett var brukt mange ulike prøvetakingsteknikker, noe som gjør at antallet (n) blir svært lite i mange av kategoriene. Dette fører til stor grad av usikkerhet og økt risiko for tilfeldige variasjoner. Vi vurderte det derfor lite hensiktsmessig å inkludere disse tallene i oppgaven.

4.1.3 Utredningsstrategi

Bronkoskopi har som nevnt tradisjonelt vært den viktigste prosedyren for vevsdiagnostikk av primærtumor i lungene. I vårt materiale ser vi en klar endring fra 2008 til 2018 ved begge sykehus, når det gjelder diagnostikk av primærtumor. I den pasientgruppen der man forsøkte prøve fra primærtumor først ser vi at det mye oftere ble utført CT-veiledet biopsi

sammenliknet med bronkoskopi (Figur 3.15 og 3.16). Økningen var enda større hos pasienter der primærtumor var liten, perifer og uten spredningsmistanke, definert som T1N0M0 (Figur 3.17 og 3.18). Det kan være flere årsaker til disse endringene. Bedret tilgang på CT-maskiner, økt radiologisk kompetanse og positive erfaringer regionalt (færre komplikasjoner og bedre diagnostisk treffsikkerhet) kan være noe av forklaringen. Innføring av pakkeforløp kan også ha bidratt, med økt fokus på forløpstider og rask diagnostikk. Dette kan føre til at man prioriterer CT-veiledet biopsi, med høy diagnostisk treffsikkerhet, spesielt ved små, perifere svulster der bronkoskopisk diagnostikk har lav treffsikkerhet.

PET ble satt i drift ved St. Olavs Hospital i 2013. Før dette måtte pasientene sendes til Oslo eller Bergen for en slik undersøkelse. Dette har naturlig nok gjort terskelen lavere for å rekvirere PET, slik at økt bruk av PET-CT mellom 2008 og 2013 er en forventet observasjon. Samtidig er rollen til PET-CT i lungekreftutredningen enda mer tydeliggjort i oppdaterte kliniske retningslinjer. I vårt materiale illustreres dette ved en ytterligere økning i bruken av PET fra 2013 til 2018.

Selv om PET først ble introdusert i Trondheim høsten 2013 fikk så mange som 49% av pasientene ved St. Olavs hospital PET dette året. En lavere andel av pasientene fikk PET ved Levanger enn i Trondheim, både i 2013 og 2018 (Figur 3.19). Denne forskjellen har vi ikke funnet en åpenbar forklaring på i vårt materiale. Mulige årsaker kan blant annet være fordelingen av sykdomsstadium ved de to sykehusene. I vårt materiale var en høyere andel pasienter i stadium IV ved Sykehuset Levanger enn ved St. Olavs Hospital (40% i 2013 og 48% i 2018 mot 37% og 35%). I tillegg ser vi også at median FEV1 i 2018 er noe lavere for pasientene ved Sykehuset Levanger. Lavere FEV1 kan vitne om større grad av komorbiditet slik at kurative alternativer slik som stråleterapi og kirurgi ikke er aktuelt, og dermed vil PET heller ikke være indisert. For øvrig ser vi at andelen som fikk tilbud om kirurgi er noe høyere for pasientene ved St. Olavs enn ved Levanger, både i 2013 og 2018. Dette kan også være en del av forklaringen når det gjelder ulikheter i andelen som fikk gjennomført PET i løpet av utredningsforløpet. Likevel ser vi at PET ved begge sykehus kun er noen få prosentpoeng høyere enn andelen pasienter som fikk tilbud om behandling med kurativ intensjon (kirurgi eller radiokjemoterapi), slik at bruken av PET virker godt tilpasset endringene man ser i behandlingsvalg.

Både ved Sykehuset Levanger og St. Olavs hospital gjøres det færre diagnostiske undersøkelser, med hensikt å skaffe vevsprøve, per pasient i 2018 enn tidligere. Av figur 3.22 og 3.23 ser vi en økning i andelen pasienter som fikk gjennomført ingen eller kun én invasiv undersøkelse. Dette vitner om en mer målrettet og effektiv diagnostisk tilnærming, og er i tråd med nasjonale anbefalinger.

Vi ser en klar endring i vårt materiale når det gjelder hvilken malignitetssuspekt lesjon i kroppen en velger å ta prøve fra først. I 2018 ser vi en nedgang i andelen pasienter der det ble tatt histologisk eller cytologisk prøve av primærtumor først (Figur 3.24 og 3.25). Samtidig ser vi en økning i andelen der det tas prøve fra lymfeknuter i mediastinum og fjerne metastaser først. Endringene er til stede for begge sykehus, men i 2008 var ikke EBUS tilgjengelig på Sykehuset Levanger. Dette gjør naturligvis andelen der det ble tatt prøve fra fjerne metastase først ganske høy dette året. Likevel ser vi at i 2018 er denne andelen omtrent på det samme nivået som i 2008. Disse endringene er i tråd med endringene i både nasjonale og internasjonale retningslinjer de siste årene der man i større grad ønsker prøver fra den lesjonen som gir høyest sykdomsstadium basert på TNM-klassifiseringen. I praksis vil dette bety at man i større grad enn tidligere bør etterstrebe prøve fra spredning til lymfeknuter (N-stadium) og fjerne metastaser (M-stadium) først dersom suspekte funn oppdages på CT og eventuelt PET-CT. En slik strategi vil i mange tilfeller kunne spare pasientene for unødvendige, invasive undersøkelser av primærtumor, men likevel gi diagnostisk avklaring og grunnlag for behandlingsvalg. I tillegg til at denne endringen er mer skånsom for pasientene vil det også sannsynligvis føre til kortere tid til behandling startes fordi man unngår flere undersøkelser hos samme pasient før diagnose settes.

Videre ser vi at andelen pasienter der videre utredning ble avsluttet etter første metastasebiopsi har økt betydelig, fra 23% i 2008 til 52% i 2018 (Figur 3.26). Disse tallene må likevel tolkes med forsiktighet da antallet pasienter er lavt. For øvrig kan det være flere årsaker til at man likevel må gå videre med diagnostikk etter første metastasebiopsi. For eksempel kan biopsien være mislykket, eller det kan være at man ikke får fullstendig svar fra første biopsi. Ved biopsitaking av blant annet skjelettmetastaser kan man ikke gjennomføre analyser for alle genetiske markører. Dette var viktigere i 2018, i og med stadig flere målrettede medikamentelle behandlingsmuligheter.

4.1.4 Utrednings- og behandlingstider

Lungekreftforløpet, «pakkeforløp» for lungekreft, ble innført som et prøveprosjekt ved St. Olavs hospital i 2013, og videre innført nasjonalt fra 2015. Dette forløpet setter klare krav til hurtig utredning og rask igangsatt behandling. Utfra nasjonale tall har Midt-Norge hatt en negativ utvikling på tidsbruk siden innføringen av pakkeforløp. Ifølge tall fra Norsk Pasientregister ses det imidlertid en bedring av forløpstider både ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital i løpet av siste kvartal i 2019 (57).

I vårt materiale ser vi tall som kan indikere tendens til økt tidsbruk. Tabell 3.4 og 3.5 viser at median tid fra henvisning mottas til diagnose settes eller behandlingsvedtak fattes har økt ved St. Olavs Hospital, mens den har gått noe ned ved Sykehuset Levanger. Tabellene viser også at median tid fra diagnose settes eller behandlingsvedtak fattes til behandling startes har gått opp ved begge sykehus.

Vi ser trender som kan trekke i begge retninger med tanke på tidsbruk. Undersøkelsene har blitt mer målrettet, med økt bruk av CT-veiledet biopsi, diagnostikk av lymfeknuter og metastasebiopsi som første undersøkelse, samt. færre diagnostiske inngrep per pasient. Forventet effekt av disse faktorene vil være redusert total utredningstid. På den annen side får flere og flere pasienter utført PET-CT, noe som kan forlenge utredningstiden. I tillegg tilbys en større andel pasienter operasjon, noe som forutsetter en grundigere og trolig mer langvarig utredning med kartlegging av medisinsk operabilitet. Ventetider på operasjon kan også spille inn her. Det blir også høyere krav til kvalitet på og mengde av biopsimateriale, fordi det gjøres flere molekylær- og genanalyser som krever lengre tid før endelig histopatologisk diagnose kan fastsettes. Ved utbredt sykdom er det av avgjørende betydning at man får gjennomført disse analysene, slik at riktig medikamentell behandling kan gis.

4.3 Studiens styrker

- Mange pasienter inkludert, noe som reduserer risikoen for tilfeldige feil.
- Både universitets- og lokalsykehus er inkludert.
- Mange variabler er registrert. Dette danner et godt bilde av lungekreftutredningen som helhet.
- Kun én person har gjennomgått journaler. Dette reduserer muligheten for interobserver-variasjon.
- Kvalitetssikring av data er gjort opp mot Kreftregisterets offisielle statistikk.

4.4 Studiens svakheter

- Kun én person som har gjennomgått journaler. Dette øker sjansen for tilfeldige feil i registreringen.
- Selv om de fleste variablene er veldefinerte og kategoriske kan subjektivitet spille en viss rolle her, spesielt fordi student med mindre kompetanse/erfaring har stått for journalgjennomgangen. Det kan derfor være en viss sjanse for feilregistrering, spesielt i de tilfellene der det er åpent for tolkning i journalene. Dette er forsøkt redusert ved plenumsdiskusjon av tvilstilfeller. Diskusjonen er gjennomført med tre veiledere som alle har klinisk erfaring i lungekreftutredning, samt. god kjennskap til kvalitetsmarkører og både historisk og aktuell klinisk praksis i Midt-Norge.
- Oppgaven ser kun på årene 2008, 2013 og 2018, og utgjør således et tverrsnitt av perioden 2008-2018. Endringer i utredning andre år vil ikke komme frem i vårt materiale.
- Til tross for mange inkluderte pasienter totalt i studien kan utredningsforløpet være svært ulikt fra pasient til pasient. Dette fører til at antallet pasienter blir svært lavt i noen av delanalysene vi har utført på vårt materiale. Dette øker sjansen for tilfeldige variasjoner, og utsagnsverdien blir derfor lav.
- Retrospektiv studie i seg selv utgjør en svakhet. Samtidig er et slikt studiedesign nødvendig når man søker historiske data og trender.

4.5 Resultatenes kliniske relevans

I denne oppgaven valgte vi å gjennomgå journaler fra pasienter som var blitt utredet og behandlet for lungekreft i årene 2008, 2013 og 2018. Vi definerte på forhånd mange ulike variabler for å dekke flere aspekter ved hver enkelt pasient. For å vise endringer innen invasiv

diagnostikk fokuserte vi først og fremst på to av de viktigste prøvetakingsmetodene ved lungekreft: bronkoskopi og CT-veiledet biopsi. For å vise endringer innen utredningsstrategi generelt fokuserte vi på bruken av PET-CT, antall invasive diagnostiske undersøkelser per pasient og mållesjon for første invasive undersøkelse. Dette er sentrale elementer innen lungekreftutredning, og vi mener endringene vi har påvist her gir et godt bilde av utviklingen innen utredningsstrategi ved lungekreft.

Vi valgte som sagt å trekke ut årene 2008, 2013 og 2018 i perioden 2008-2018, og se på hvordan lungekreftutredningen ble gjort disse tre årene. Dette mener vi er tilstrekkelig for å gi en god oversikt over de aller viktigste endringene innen lungekreftutredning. For å øke resultatenes pålitelighet ytterligere ville vi gjennomgått data for hvert år i hele 10-årsperioden, i stedet for kun et tverrsnitt i 2008, 2013 og 2018. På grunn av premissene satt for denne oppgaven med blant annet tidsperspektiv var ikke dette mulig å gjennomføre. Vi mener likevel at våre data illustrerer de viktigste utviklingstrendene innen lungekreftutredningen ved Sykehuset Levanger og St. Olavs Hospital, særlig siden perioden omfatter data både før og etter at systematisk bruk av PET-CT var mulig i vår region.

Våre epidemiologiske data stemmer godt overens med Kreftregisterets tall (1, 4). Trendene vi ser i våre resultater reflekterer endringer i nasjonale retningslinjer, som er anbefalinger til alle sykehus i Norge. Derfor mener vi at våre resultater er overførbart til andre sykehus i Norge der lungekreftutredning er en del av den kliniske praksisen. Når dette er sagt kan lokale og regionale forskjeller ha stor innvirkning på utredning, og dermed i mindre grad gjøre våre resultater direkte overførbart. Blant annet kan ulik grad av tilgang til spesialister (lungespesialister, radiologer og intervensjonsradiologer) og utstyr (CT, PET-CT, ulike bronkoskopiske teknikker og ulike bildeveiledningsteknikker) føre til store forskjeller i utredningspraksis fra sykehus til sykehus. Videre vil økonomi, helsepolitikk og ny medisinsk teknologi også føre til ytterligere forskjeller når det gjelder utredningspraksis.

5. Konklusjon

Den diagnostiske treffsikkerheten ved tradisjonell bronkoskopi har historisk sett vært lav, men det har vært en økning i 2018. Videre har vi sett store endringer i utredning av lungekreft fra 2008 til 2018, en utvikling som samsvarer med endringer i nasjonale og internasjonale kliniske retningslinjer. Ved både St. Olavs Hospital og Sykehuset Levanger gjør man nå en mer målrettet undersøkelse av pasientene, der biopsi av fjernmetastaser og mediastinale lymfeknuter prioriteres framfor biopsi av primærtumor. Dette har ført til at antall diagnostiske undersøkelser per pasient har sunket betraktelig, da en og samme invasive prosedyre kan fastslå både vevsdiagnose og klinisk stadium. Samtidig ser vi økt bruk av CT-veiledet biopsi framfor bronkoskopi ved diagnostikk av primærtumor, mest uttalt ved små svulster uten mistanke om metastasering. Denne utviklingen fører til økt ressursbehov. Bruken av PET-CT har naturlig nok økt i regionen etter at undersøkelsen ble tilgjengelig i Trondheim i 2013. PET-CT bidrar til en mer rasjonell og målrettet diagnostisk prosess enn tidligere, men fører også til økt ressursbehov. Vurdert ut fra komplikasjonsrisiko burde nok en høyere andel av primærtumorer vært diagnostisert bronkoskopisk framfor CT-veiledet, som er et argument for innføring av nye bronkoskopiske teknikker som moderne bildeveiledningsmetoder.

Endringene i utredningsstrategi vi ser i vårt materiale har blant annet vært drevet av innføringen av pakkeforløp, som har klare krav til utredningstid. Dette gjør at man i større grad må prioritere undersøkelser, og velge den undersøkelsen som totalt sett har størst sjanse for å være vellykket, samtidig som den skal være trygg for pasienten.

Det finnes fortsatt forbedringspotensiale når det gjelder prioritering av undersøkelser generelt og invasiv diagnostikk spesielt ved lungekreftutredning. Innføring av ny medisinsk teknologi vil mest sannsynlig kunne påvirke dette i stor grad. For å holde tritt med denne utviklingen, og kunne gi pasientene rask og målrettet utredning, er kontinuerlig diskusjon og revurdering av utredningspraksis essensielt.

6. Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2019.
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2008 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2009.
3. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res.* 2019;11:943-53.
4. Krefregisteret. Årsrapport 2018 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt Kvalitetsregister for Lungekreft. Oslo: Krefregisteret, 2019.
5. O’Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8:e021611. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021611
6. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):649-56.
7. Helland A., Brustugun O.T. Lungekreft hos røykere og aldri-røykere. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009;129:1859-62.
8. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;122(1):155-64.
9. Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust N Z J Public Health.* 2001;25(3):203-11.
10. Wang A, Kubo J, Luo J, Desai M, Hedlin H, Henderson M, et al. Active and passive smoking in relation to lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study prospective cohort. *Ann Oncol.* 2015;26(1):221-30.
11. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):561-70.
12. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1299-311.
13. Hassfjell CS, Grimsrud TK, Standring WJF, Tretli S. Lung cancer incidence associated with radon exposure in Norwegian homes. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017;137(14-15).
14. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(3):494-503.
15. van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, Goldbohm RA, Kremer AM, van den Brandt PA. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med.* 1997;54(11):817-24.
16. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, Morris HC, Hall N, Mills K, et al. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer.* 2015;112 Suppl 1:S6-13.
17. Hyde L, Hyde CI. Clinical Manifestations of Lung Cancer. *Chest.* 1974;65(3):299-306.
18. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer.* 2015;87(2):193-200.
19. Shim J, Brindle L, Simon M, George S. A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer. *Fam Pract.* 2014;31(2):137-48.
20. 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.
21. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013;81(2):288-93.
 22. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):181-7.
 23. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, Gemba K, Bessho A, Segawa Y, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;43(3):301-7.
 24. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4(8):1191-8.
 25. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: A retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer*. 2010;68(1):111-4.
 26. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(9):764-7.
 27. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001.
 28. McLean A, Barnes D, Troy L. Diagnosing Lung Cancer: The Complexities of Obtaining a Tissue Diagnosis in the Era of Minimally Invasive and Personalised Medicine *Journal of Clinical Medicine* [elektronisk artikkel]. 2018 Jun 29. [hentet 2019-12-15];7(7):163. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.3390/jcm7070163>.
 29. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *The TNM classification of malignant tumours*. 8th edition. Oxford: Wiley Blackwell; 2017
 30. Shirakawa T, Becker H. The Dawn of Bronchoscopy. *Journal of Bronchology*. 2002;9:59-64.
 31. Miyazawa T. History of the flexible bronchoscope. In: Bolliger CT, Mathur PN, editors. *Progress in respiration research, Vol. 30: Interventional bronchoscopy*. Basel, Switzerland: Karger; 2000, pp. 16–21.
 32. Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG, Jr. TRANSBRONCHOSCOPIC LUNG BIOPSY IN DIFFUSE PULMONARY DISEASE. *Dis Chest*. 1965;48:187-92.
 33. Andersen HA, Fontana RS. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases: technique and results in 450 cases. *Chest*. 1972;62(2):125-8.
 34. Becker HD. [Endobronchial ultrasound--a new perspective in bronchology]. *Ultraschall Med*. 1996;17(3):106-12.
 35. Herth F, Becker HD. Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2000;55(1):36-44.
 36. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*. 2004;125(1):322-5.
 37. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet, 2019 okt [2019-11-13]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft>.
 38. Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, Leh F, Eagan TM. Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques. *BMC pulmonary medicine*. 2008;8:2.

39. Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, Leh F, Eagan TM. Cost minimization analysis for combinations of sampling techniques in bronchoscopy of endobronchial lesions. *Respiratory medicine*. 2009;103(6):888-94.
40. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):89s-96s.
41. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-e65S.
42. Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro. Nationellt vårdprogram Lungcancer. April 2019. Hentet fra: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/varprogram/nationellt-varprogram-lungcancer.pdf>
43. Dansk Lunge Cancer Gruppe, DLCCG, Lungekræft, Visitation, Diagnostik, Stadie, Operabilitet. Juni 2018. Hentet fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/01/Klinisk-Retningslinje-for-Lungecancer_Udredning_Adm.Godkendt-110718_version-1.1.pdf
44. NICE Guideline Updates Team (UK). Lung cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Mar. (NICE Guideline, No. 122.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542463/>
45. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
46. Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019;30(2):171-210.
47. Fruh M, De Ruyscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi99-105.
48. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. 2003;123(1):115-128.
49. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3):131-148.
50. Roth K. Bronchoscopy of Lesions Suspicious of Malignancy: Predictors of a Higher Diagnostic Yield, the Optimal Combination of Sampling Techniques, and Evaluation of Endobronchial Ultrasound with a Rotating Miniprobe [doktoravhandling]. Bergen: Universitetet i Bergen; 2011.
51. Stokstad T. Timelines in lung cancer diagnostic workup [doktoravhandling]. Trondheim: Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet; 2019.
52. Lund KE, Lund M, and Bryhni A. Fordeling av det totale tobakkskonsumet på kvinner og menn i perioden 1927-2007." *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009;18(129):1871-4
53. Pelosof L, Ahn C, Gao A, Horn L, Madrigales A, Cox J, et al. Proportion of Never-Smoker Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(7).
54. Byers TE, Vena JE, Rzepka TF. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. *J Natl Cancer Inst*. 1984;72(6):1271-5.

55. National Cancer Registration & Analysis Service and Cancer Research UK: “Chemotherapy, Radiotherapy and Tumour Resections in England: 2013-2014” workbook. London: NCRAS; 2017.
56. Sorhaug S, Hjelde H, Hatlen P, Leira HO, Salarinejad M, Nesvik B, et al. Learning endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration - a 6-year experience at a single institution. Clin Respir J. 2018;12(1):40-7.
57. Helsedirektoratet. Statistikk fra Norsk Pasientregister. Pakkeforløp for Kreft [Internett]. Oslo; 11. april 2019. [Oppdateres månedlig, sist desember 2019; hentet 9. januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/statistikk/statistikk-fra-npr/pakkeforlop-for-kreft-indikatorer-for-aktivitet-og-forlopstid>.

7. Appendix

Tabellen nedenfor viser alle variablene som ble brukt under datainnhentingene:

Variabel	Beskrivelse av variabel
PasientID	Den enkelte pasient sitt unike PID-nummer i elektronisk pasientjournal
Kjønn	Mann eller kvinne
Diagnose_DATO	Dato for histologisvar/cytologisvar eller dato for behandlingsvedtak fattet
Diagnose_TID	Tid i dager fra henvisning mottatt til prøvesvar foreligger eller behandlingsvedtak er fattet
TNM_CT	Pasientens prelimnære TNM-stadium basert på CT-bilder
TNM_c	Klinisk TNM-stadium (cTNM)
TNM_p	Patologisk TNM-stadium etter evt. Operasjon (pTNM)
Stadium	Pasientens sykdomsstadium basert på cTNM, fordelt i stadium I+II, III og IV
Spirometri1_FEV1	FEV1, absoluttmåling (pasientens beste måling)
Spirometri2_FEV1%Pred	FEV1 i prosent av forventet verdi (pasientens beste måling)
Spirometri3_DATO	Dato for når spirometri ble tatt
Tumor_STR	
• Aksial_DIA	Største diameter i aksialsnitt
• Aksial_TVERR	Største tverrmål i aksialsnitt
• Aksial_LENGDE	Lengde i aksialsnitt
• Lengde_STØRSTE	Største lengde
Tumor_LOKALISASJON	Tumors lokalisasjon i relasjon til lungenes lapper.
Tumor_SYNLIG	Tumor synlig endoskopisk ja/nei
Prøve_PRIMÆR	Prøve av primærsvulst først ja/nei
Prøve_Primær_DATO	Prøve av primærsvulst dato
Prøve_Lymfeknute	Prøve lymfeknute i mediastinum først ja/nei
Prøve_Lymfeknute_DATO	Prøve lymfeknute i mediastinum dato
Prøve_Metastase	Prøve metastase først ja/nei
• Prøve_Metastase_EKSTRATHORAKAL	Prøve av ekstrathorakal metastase ja/nei
• Prøve_Metastase_INTRATHORAKAL	Prøve av intrathorakal metastase ja/nei

Prøve_Metastase_DATO	Prøve metastase dato
CT_THO_ABD	Foreligger CT Thorax/Abdomen før bronkoskopi ja/nei
CT_Tho_Abd_DATO	CT Thorax/abdomen dato
PET_CT	Foreligger PET-CT i løpet av utredningsforløpet ja/nei
PET_CT_DATO	PET-CT Dato
Bronko_FØRST	Bronkoskopi som første undersøkelse ja/nei
Bronko1 <ul style="list-style-type: none"> • Bronko1_DATO • Bronko1_TANG • Bronko1_Tang_REPR • Bronko1_Tang_KOMPL • Bronko1_BØRSTE • Bronko1_Børste_REPR • Bronko1_Børste_KOMPL • Bronko1_SKYLLING • Bronko1_Skylling_REPR • Bronko1_Skylling_KOMPL • Bronko1_TRANSBRONKIAL • Bronko1_Transbronkial_REPR • Bronko1_Transbronkial_KOMPL • Bronko1_EBUS • Bronko1_EBUS_REPR • Bronko1_EBUS_KOMPL • Bronko1_GJENNOMLYSNING • Bronko1_Gjennomlysning_REPR • Bronko1_Gjennomlysning_KOMPL 	Bronkoskopi nr. 1 gjennomført ja/nei <ul style="list-style-type: none"> • Dato for første bronkoskopi • Tang benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • Børste benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • Skylling benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • Transbronkial biopsi benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • EBUS benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • Gjennomlysning benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei
Bronko1_REPR	Representativ prøve fra første bronkoskopi (totalt) ja/nei
Bronko1_KOMPL	Komplikasjoner etter første bronkoskopi (totalt) ja/nei
Bronko1_ENDELIG	Endelig diagnose satt etter 1. bronkoskopi ja/nei

Bronko2 <ul style="list-style-type: none"> • Bronko2_DATO • Bronko2_TANG • Bronko2_Tang_REPR • Bronko2_Tang_KOMPL • Bronko2_BØRSTE • Bronko2_Børste_REPR • Bronko2_Børste_KOMPL • Bronko2_SKYLLING • Bronko2_Skylling_REPR • Bronko2_Skylling_KOMPL • Bronko2_TRANSBRONKIAL • Bronko2_Transbronkial_REPR • Bronko2_Transbronkial_KOMPL • Bronko2_EBUS • Bronko2_EBUS_REPR • Bronko2_EBUS_KOMPL • Bronko2_GJENNOMLYSNING • Bronko2_Gjennomlysning_REPR • Bronko2_Gjennomlysning_KOMPL 	Bronkoskopi nr. 2 gjennomført ja/nei <ul style="list-style-type: none"> • Dato for andre bronkoskopi • Tang benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • Børste benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • Skylling benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • Transbronkial biopsi benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • EBUS benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei • Gjennomlysning benyttet ja/nei • Representativ prøve ja/nei • Komplikasjoner ja/nei
Bronko2_REPR	Representativ prøve fra andre bronkoskopi (totalt) ja/nei
Bronko2_KOMPL	Komplikasjoner etter andre bronkoskopi (totalt) ja/nei
Bronko2_ENDELIG	Endelig diagnose satt etter 2. bronkoskopi ja/nei
Bronko3	3. bronkoskopi ja/nei + fritekst
Bronko4	4. bronkoskopi ja/nei + fritekst
Bronko_ANTALL	Totalt antall bronkoskopier gjennomført
CT_FØRST	CT-veiledet biopsi gjennomført som første undersøkelse ja/nei
CT_Bronko_ETTER	CT-veiledet biopsi etter bronkoskopi ja/nei
CT1	CT-veiledet biopsi nr. 1 gjennomført ja/nei
CT1_DATO	CT-veiledet biopsi nr. 1 dato
CT1_REPR	Representativ prøve etter første CT-veilede biopsi ja/nei
CT1_KOMPL	Komplikasjoner etter første CT-veilede biopsi ja/nei
CT1_ENDELIG	Endelig diagnose satt etter første CT-veiledet biopsi ja/nei

CT2	CT-veiledet biopsi nr. 2 gjennomført ja/nei
CT2_DATO	CT-veiledet biopsi nr. 2 dato
CT2_REPR	Representativ prøve etter andre CT-veilede biopsi ja/nei
CT2_KOMPL	Komplikasjoner etter andre CT-veilede biopsi ja/nei
CT2_ENDELIG	Endelig diagnose satt etter andre CT-veiledet biopsi ja/nei
Prøvetaking_ANNEN	Annen prøvetaking ja/nei
Prøvetaking_Annen_DATO	Annen prøvetaking dato
Mediastinoskopi	Mediastinoskopi ja/nei
Mediastinoskopi_DATO	Mediastinoskopi dato
Mediastinoskopi_KOMPL	Mediastinoskopi komplikasjoner ja/nei
UL_FNAC	UL-veiledet finnål ja/nei
UL_FNAC_DATO	UL-veiledet biopsi dato
UL_FNAC_REPR	Representativ prøve ja/nei
UL_FNAC_KOMPL	UL-veiledet biopsi komplikasjoner ja/nei
UL_GROVNÅL	UL-veiledet grovnål ja/nei
UL_grovnål_DATO	UL-veiledet grovnål dato
UL_grovnål_REPR	UL-veiledet grovnål representativ ja/nei
UL_grovnål_KOMPL	UL-veiledet grovnål komplikasjoner ja/nei
TTNA	Trans-thorakal-needle aspiration ja/nei
TTNA_DATO	Trans-thorakal-needle-aspiration dato
TTNA_REPR	
TTNA_KOMPL	Trans-thorakal-needle-aspiration komplikasjoner ja/nei
Biopsi_ANNEN_DATO	Biopsi fra andre deler av kroppen ja/nei + fritekst
PLEURAVÆSKE	Prøvetaking av pleuravæske ja/nei
Pleuravæske_DATO	Dato for prøvetaking av pleuravæske
Pleuravæske_REPR	Representativ prøve fra pleuravæske ja/nei
Pleuravæske_KOMPL	Komplikasjon ifm. Prøvetaking av pleuravæske ja/nei
US_VIDERE	Videre undersøkelser/prøvetaking ja/nei + fritekst
Prøvetaking_REKKEFØLGE	Rekkefølgen av de ulike undersøkelsene

BEHANDLING	Behandling startet ja/nei
Behandling_DATO	Behandlingsstart dato
Behandling_TYPE	Kirurgi, radio, kjemo, radiokjemo eller immunterapi
Behandling_TID	Tid fra diagnose satt eller behandlingsvedtak fattet til behandling ble startet

Tabellen nedenfor viser signifikansnivå med p-verdier for alle gruppene som ble undersøkt:

Resultat	Signifikans
Tumorstørrelse	Tabell 3.1 St. Olavs: 08 til 13, p = 0,780 08 til 18, p = 0,513 13 til 18, p = 0,620 Levanger: 08 til 13, p = 0,432 08 til 18, p = 0,545 13 til 18, p = 0,112
Behandling	Figur 3.4 og 3.5 St. Olavs: Kirurgi: 08 til 13, p = 0,246 08 til 18, p = 0,001 13 til 18, p = 0,036 Medikamentell: 08 til 13, p = 0,104 08 til 18, p = 0,055 13 til 18, p = 0,792 Kjemoradio: 08 til 13, p = 0,004 08 til 18, p = 0,481 13 til 18, p = 0,020 Ingen: 08 til 13, p = 0,035 08 til 18, p = 0,036 13 til 18, p = 0,952 Levanger: Kirurgi: 08 til 13, p = 0,550 08 til 18, p = 0,152 13 til 18, p = 0,297 Medikamentell: 08 til 13, p = 0,082 08 til 18, p = 0,780

	<p>13 til 18, $p = 0,057$ Kjemoradio: 08 til 13, $p = \mathbf{0,002}$ 08 til 18, $p = 0,070$ 13 til 18, $p = 0,118$ Ingen: 08 til 13, $p = 0,113$ 08 til 18, $p = 0,619$ 13 til 18, $p = 0,151$</p>
Diagnostisk treffsikkerhet	<p>Tabell 3.3 Figur 3.6 og 3.7 St. Olavs: Bronko, ikke-synlig: 08 til 13, $p = 0,185$ 08 til 18, $p = 0,815$ 13 til 18, $p = 0,269$ Bronko, synlig: 08 til 13, $p = 0,719$ 08 til 18, $p = 0,307$ 13 til 18, $p = 0,444$ CT-veiledet: 08 til 13, $p = 0,382$ 08 til 18, $p = 0,250$ 13 til 18, $p = \mathbf{0,022}$ Levanger: Bronko, ikke-synlig: 08 til 13, $p = 0,268$ 08 til 18, $p = 0,683$ 13 til 18, $p = 0,326$ Bronko, synlig: 08 til 13, $p = 0,582$ 08 til 18, $p = 0,302$ 13 til 18, $p = 0,505$ CT-veiledet: 08 til 13, $p = 0,317$ 08 til 18, $p = 0,818$ 13 til 18, $p = 0,289$</p>
Komplikasjonsrate	<p>Tabell 3.3 Figur 3.8 og 3.9 St. Olavs: Bronkoskopi: 08 til 18, $p = 0,371$ CT-veiledet: 08 til 18, $p = 0,899$ Levanger: Bronkoskopi: 08 til 18, $p = 0,317$ CT-veiledet biopsi:</p>

	08 til 18, $p = 0,177$
Endelig diagnose etter 1. bronkoskopi	Figur 3.10 og 3.11 St. Olavs: 08 til 13, $p = 0,705$ 08 til 18, $p = 0,102$ 13 til 18, $p = 0,047$ Levanger: 08 til 13, $p = 0,431$ 08 til 18, $p = 0,044$ 13 til 18, $p = 0,156$
Rebronkoskopi eller CT-veiledet biopsi etter første bronkoskopi	Figur 3.12. 08 til 13, $p = 0,425$ 08 til 18, $p = 0,099$ 13 til 18, $p = 0,015$
CT-veiledet biopsi eller bronkoskopi som første undersøkelse	Tabell 3.3 Figur 3.15 og 3.16. St. Olavs: CT-veiledet biopsi: 08 til 13, $p = 0,537$ 08 til 18, $p < 0,001$ 13 til 18, $p < 0,001$ Bronkoskopi: 08 til 13, $p = 0,537$ 08 til 18, $p < 0,001$ 13 til 18, $p < 0,001$ Levanger: CT-veiledet biopsi: 08 til 13, $p = 0,257$ 08 til 18, $p = 0,005$ 13 til 18, $p = 0,023$ Bronkoskopi: 08 til 13, $p = 0,257$ 08 til 18, $p = 0,005$ 13 til 18, $p = 0,023$
Andel PET	Tabell 3.3 Figur 3.19 St. Olavs: 08 til 13, $p < 0,001$ 08 til 18, $p < 0,001$ 13 til 18, $p = 0,002$ Levanger: 08 til 13, $p < 0,001$ 08 til 18, $p < 0,001$ 13 til 18, $p = 0,054$
Antall invasive diagnostiske undersøkelser per pasient	Tabell 3.3 Figur 3.22 og 3.23 St. Olavs: 08 til 13, $p = 0,494$ 08 til 18, $p = 0,002$

	<p>13 til 18, p < 0,001</p> <p>Levanger: 08 til 13, p = 0,312 08 til 18, p = 0,012 13 til 18, p = 0,076</p>
Mål for første undersøkelse	<p>Tabell 3.3 Figur 3.26 og 3.27</p> <p>St. Olavs: T: 08 til 13, p = 0,033 08 til 18, p < 0,001 13 til 18, p < 0,001 N: 08 til 13, p = 0,024 08 til 18, p < 0,001 13 til 18, p < 0,001 M: 08 til 13, p = 0,582 08 til 18, p = 0,009 13 til 18, p = 0,037</p> <p>Levanger: T: 08 til 13, p = 0,464 08 til 18, p < 0,001 13 til 18, p < 0,001 N: 08 til 13, p = 0,05 08 til 18, p < 0,001 13 til 18, p < 0,001 M: 08 til 13, p = 0,535 08 til 18, p = 1,000 13 til 18, p = 0,361</p>
Avsluttet videre utredning etter første metastaseundersøkelse	<p>Tabell 3.3 Figur 3.28</p> <p>08 til 13, p = 0,353 08 til 18, p = 0,007 13 til 18, p = 0,065</p>

