



Det helsevitenskapelige fakultet

Behandlingsvalg hos lungekreftpasienter med NSCLC i tidlig stadium med fokus på komorbiditet og funksjonsstatus

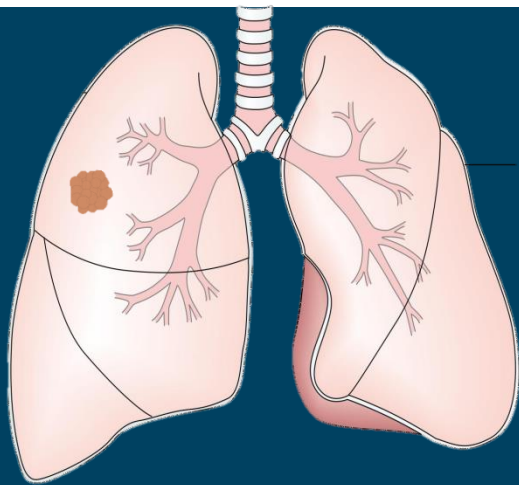
- En kvalitetsikringsstudie ved Universitetssykehuset Nord-Norge

Mariell Leinan og Marte Dalhaug, kull 15

MED-3950 Masteroppgave – august 2020

Profesjonsstudiet i medisin

Veileder: Trond-Eirik Strand



Forord

Til tross for at overlevelsen for lungekreft har forbedret seg de siste tiårene er kreftformen fortsatt den som tar flest liv nasjonalt og globalt. Tidligere var kurativ behandling begrenset til kirurgi og konvensjonell strålebehandling, men i dag kan pasienter også tilbys stereotaktisk strålebehandling, som betyr at flere pasienter er kandidater for kurativ behandling enn tidligere.

I vårt prosjekt har vi sett på hvilke pasienter med ikke-småcellet lungekreft som ble tilbudt de ulike behandlingsmodalitetene og hva avgjørelsen var basert på, som et kvalitetssikringsprosjekt for lungeavdelingen ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Oppgaven startet som en idé fra veileder, som har forsket mye på lungekreft. Det er hittil gjort få studier på komorbiditet ved lungekreft på nasjonalt nivå. I tillegg eksisterer det ingen klare retningslinjer for hvilke pasienter som skal tilbys de ulike behandlingene, slik at det er interessant å finne ut mer om hvordan denne beslutningen tas ved norske sykehus. Temaet fanget vår interesse og vi ble nysgjerrig på å finne ut mer om dette. Prosjektet ble godkjent av Personvernombudet ved UNN, Kreftregisteret og Helsedirektoratet. Lungelege Merethe Selnes Hansen har vært til god hjelp i forbindelse med datainnsamlingen og gitt oss informasjon om utredning og behandling av lungekreftpasienter ved UNN.

Dette prosjektet kunne vi ikke fått til uten god hjelp fra både Kreftregisteret, lungeavdelingen ved UNN og ikke minst veileder Trond-Eirik Stand. Vi ønsker derfor spesielt å rette en stor takk til Trond-Eirik for all inspirasjon, engasjement, innspill og hjelp med både søknader og selve oppgaven. Han har vært svært tilgjengelig for å svare på alle våre spørsmål, hjulpet oss med alt fra utforming av variabler til råd ved analyser og innspill i skriveprosessen. Det er ingen tvil om at han har lært oss veldig mye gjennom dette arbeidet, det verdsettes høyt og er noe vi kommer til å ha stor nytte av videre.

Mariell Leinan

Mariell Leinan
Tromsø, 30.08.2020

Marte Dalhaug

Marte Dalhaug
Bodø 30.08.2020

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	IV
Nøkkelord	V
1 Bakgrunn	1
1.1 Generelt om lungekreft.....	1
1.2 Diagnostikk og utredning:	2
1.3 Behandling:	7
1.4 Kreftregisteret	11
2 Formålet med studien	13
3 Materiale og metode	14
3.1 Studiepopulasjon	14
3.2 Arbeidsprosessen.....	14
3.3 Datagrunnlag	16
3.4 Statistiske analyser	18
3.5 Litteratur	19
3.6 Etske aspekter	19
4 Resultater	20
4.1 Beskrivelse av den totale studiepopulasjonen	20
4.2 Utredning	21
4.3 Behandling	25
5 Diskusjon	31
5.1 Utredningspraksis ved UNN	31
5.2 Komorbiditet i studiepopulasjonen	33
5.3 Diskusjon i MDT-møte	34
5.4 Behandlingsvalg	35
5.5 Registreringsavvik.....	39
5.6 Aspekter ved oppgaven	40
6 Konklusjon	43
7 Referanseliste	44
8 Tabell-, figur- og bildeliste	47
9 Kunnskapsevaluering	48

Sammendrag

Bakgrunn: Lungekreft er den kreftsykdommen som tar flest liv, likevel kan pasienter med tidlig stadium ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) ofte tilbys kurativ behandling og overlevelsen er betydelig bedret fra tidligere. Formålet med denne studien var å undersøke om pasienter har fått behandling i tråd med retningslinjene i Handlingsprogrammet for lungekreft, med særlig vekt på andel kurativ behandling. Dernest kartlegge pasientenes komorbiditet og funksjonsstatus, for å se i hvor stor grad disse variablene var assosiert med behandlingsvalg.

Material og metode: Det er gjort en retrospektiv deskriptiv kohortestudie for å kvalitetssikre behandlingen for pasienter med NSCLC T1-2, N0 diagnostisert ved UNN i 2015-2017. Studien er basert på materiale fra Kreftregisteret, supplert med relevante opplysninger fra pasientjournalene om utredning, funksjonsstatus og behandling. Det er benyttet deskriptiv statistikk, kji-kvadrattester og logistisk regresjon.

Resultater: I vår studie fikk 58 av 63 pasienter 92% kurativ behandling. Av disse fikk 36 (57%) kirurgi, 19 (30%) stereotaktisk strålebehandling (SRT) og 3 (5%) konvensjonell strålebehandling. Univariate analyser indikerer at pasienter med høy lungefunksjon, lav ECOG-Performance Status (ECOG-PS) og lav alder oftere ble operert, mens logistisk regresjon viste sammenheng mellom økende verdier av ECOG-PS og alder, som var knyttet til valg av SRT ($p < 0,05$). Gjennomsnittlig skår ved Charlsons komorbiditetsindeks (CCI) og ECOG-PS for pasientene som fikk kirurgi var betydelig lavere enn for de som fikk SRT, hhv. 0,59 og 1,09 verdier lavere. Multidisiplinært teammøte (MDT) har blitt journalført i 81% av lungekrefttilfellene. I flere journaler er det lite beskrivelser av årsak til behandlingsvalg og funksjonsstatus samt noen registreringsavvik fra det som er rapportert til Kreftregisteret.

Konklusjon: Andelen pasienter som får kurativ behandling for tidlig stadium NSCLC ved UNN er høy og i de 5 av 63 pasienttilfellene det ikke ble gitt kurativ behandling var årsaken velbegrunnet. Lav alder og ECOG-PS, samt høy lungefunksjon, er assosiert med kirurgi. Vi finner forbedringspotensial for tidligere utfylling av klinisk melding til Kreftregisteret med opplysninger i samsvar til journal, mer utfyllende begrunnelse for valg av behandling og tydeligere journalføring av pasientenes funksjonsstatus.

Nøkkelord

- CCI** – Charlsons komorbiditetsindeks
- CPET** – Cardiopulmonal belastningstest
- DLCO** – Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid
- EUS** – Endoskopisk ultralydundersøkelse
- EBUS** – Endoskopisk bronkial ultralydundersøkelse
- ECOG-PS** – Verktøy klinikere bruker for å vurdere pasientens evne til å tolerere behandling ved alvorlig sykdom. Pasientene vurderes på en skala fra 0 til 5, hvor 0 er en fullt aktiv pasient uten fysiske restriksjoner og 5 er død pasient. Selve forkortelsen står for *Eastern Cooperative Oncology Group*, som er en av de største kliniske kreftforsknings-organisasjonene i USA og PS står for *Performance status*
- FEV1%** – Forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund
- MDT** – Multidisiplinært team
- NSCLC** – Ikke-småcellet lungekreft
- RATS** – Robot-assistert torakoskopisk kirurgi
- SCLC** – Småcellet lungekreft
- SRT** – Stereotaktisk strålebehandling
- TNM** – Klassifisering for å beskrive kreftens utredelse; *Tumor, Node, Metastase*
- UNN** – Universitetssykehuset Nord-Norge
- VATS** – Video-assistert torakoskopisk kirurgi
- VO₂ maks** – Maksimalt oksygenopptak under tilnærmet maksimal fysisk anstrengelse, oppgis i milliliter oksygen per kilo kroppsvekt per minutt
- IASLC** – *International association for the study of lung cancer*

1 Bakgrunn

1.1 Generelt om lungekreft

Den vanligste kreftformen i verden i dag er lungekreft hos kvinner og menn sammenlagt, det er også den ledende dødsårsaken (1). Dette gjenspeiles i Norge hvor lungekreft er den nest hyppigste krefttypen hos både kvinner og menn, og ca. 10 % av alle nye tilfeller av kreft kan tilskrives lungekreft. De siste fem årene har det blitt registrert ca. 3 000 nye tilfeller årlig, som er en betraktelig økning fra årene før (2).

Omtrent 80 – 90 % av tilfellene med lungekreft kan tilskrives røyking, mens andre årsaker kan være yrkeseksponering for asbest og andre karsinogener, luftforurensning og radon (3). I dag er det færre som røyker enn tidligere spesielt i den yngre generasjonen, men likevel fortsetter lungekreftinsidensen å øke. Ifølge Folkehelseinstituttet var Finnmark i perioden 2013 - 2017 det fylket som hadde størst andel røykere med sine 27 %, fylket har også en stor andel unge røykere (4). Det er flere årsaker til at lungekreftinsidensen øker, blant annet har levealderen økt og lungekreft rammer oftest de over 50 år. I tillegg vil røykevaner fra tidligere år gi utslag senere siden det tar tid å utvikle lungekreft. Insidensen hos menn har stabilisert seg, mens andelen kvinner med lungekreft er økende og bidrar dermed til å opprettholde en økende insidens av lungekreft (2).

Lungekreftmortaliteten er høy, forholdsvis 1191 for menn og 1043 for kvinner i Norge i 2016. Likevel ser man at overlevelsen har blitt bedre. Hvis man sammenligner perioden 2008-2012 med 2013 - 2017 har overlevelsen økt fra 14 % til 18 % hos menn og fra 20 % til 24 % hos kvinner (5). Det er flere årsaker til økt overlevelse. Blant annet forbedring i diagnostikken, slik at flere krefttilfeller oppdages tidligere i forløpet. I tillegg har det vært en økning i andelen pasienter som får kurativ behandling, samt bedre kvalitet på behandlingstilbudet de senere årene (6). Daglig tobakksrøyking i befolkningen er også redusert, som igjen kan redusere komplikasjoner relatert til behandling og overlevelse, samt ha en gunstig effekt på komorbiditet (7).

I gjennomsnitt for årene 2009 - 2013 var det 118 antall nye kvinner som fikk lungekreft i Nord-Norge, mens tilsvarende antall nye tilfeller blant menn var på 173 (8). Bostedsfylker med økt forekomst av lungekreft har historisk sett hatt en høy prevalens av røyking, som dermed trolig er en viktig faktor for forskjeller i insidens (7). Insidensen av lungekreft i Finnmark har alltid ligget høyere enn den nasjonale forekomsten. Man ser i årsrapporten for lungekreft fra 2017 klare forskjeller i insidens av lungekreft etter

bostedsfylke. Aldersstandardiserte insidensrater viser at Finnmark har høyest insidensrate blant kvinner og blant de høyeste hos menn. Hos menn i både Troms og Nordland er lungekreftinsidensen middels, mens insidensraten er lav blant kvinner i Troms og høy i Nordland (2).

Nord-Norge er en region der mange pasienter har lang reisevei til sykehus, noe som gjerne skaper ekstra utfordringer for å få gjort utredning og behandling på en mest mulig effektiv og pasientvennlig måte. Kreftregisteret har påvist at det er forskjell i behandlingstilbudet til lungekreftpasienter i de ulike regionene i landet (9). I rapportene til registeret er det derfor også resultater presentert med pasientens bosted, slik at man kan avdekke eventuelle forskjeller i helsetilbudet. I Regional kreftplan for 2014 - 2021 utgitt av Helse Nord i 2013 belyses det flere utfordringer for lungekreft i region nord; blant annet en kapasitetsutfordring for både UNN og NLSH å følge opp utredning startet opp ved lokalsykehuset, uakseptabel lang ventetid for å få tatt bildeundersøkelser av lungene og landets laveste lungelegedekning i helseregion nord (10).

1.2 Diagnostikk og utredning:

Pakkeforløpet for lungekreft

Pakkeforløpet for lungekreft ble innført i 2015 (11). Formålet med pakkeforløpet er å sikre et helhetlig tilbud til pasienter og hindre unødvendige forsinkelser. Pasienter med mistenkt lungekreft skal henvises til dette pakkeforløpet, som har følgende forløpstider som rettesnor; maksimalt syv dager fra henvisningen er mottatt til første fremmøte i utredende avdeling og 21 kalenderdager fra første fremmøte til avsluttet utredning/beslutning tas. Dersom behandlingen som skal gis er kirurgi eller strålebehandling er det ønskelig å ikke overgå 14 kalenderdager fra utredning til start på behandlingen, eller evt. syv dager dersom medikamentell behandling og null dager dersom palliativ behandling. Totalt gir det for kirurgi og strålebehandling en anbefaling om maksimalt 42 kalenderdager fra henvisningen er mottatt til behandling er startet (3).

Utredning av lungekreft i nord

Pasienter med sentral lungekreft kan utredes primært ved lokalsykehus som har lungemedisinsk kompetanse til å gjøre bronkoskopi og mulighet til å gjøre CT-undersøkelse. Dersom det er behov for tilleggsundersøkelser utover dette, som for eksempel EBUS (endoskopisk bronkial ultralydundersøkelse), mediastinoskopi eller CT-veiledet biopsi, gjøres

dette fortrinnsvis ved NLSH Bodø eller UNN Tromsø. EUS (endoskopisk ultralydundersøkelse) og PET-CT er undersøkelser som foreløpig kun tilbys i Tromsø (10).

«Lungepakken»

«Lungepakken» er et standardisert pasientforløp ved UNN som utløses ved mistanke om malign sykdom i lungene (10). Dette var et av de første pasientforløpsprosjektene til sykehuset da det ble implementert i 2009, og formålet med «lungepakken» var å forkorte tiden fra henvisning til avsluttet behandling (12).

Videre utredning av bekreftet lungekreft

I Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, fra nå kun omtalt som det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft, er det anbefalt å gjøre en radiologisk utredning, ta laboratorieprøver, bronkoskopi, prøvetaking til histopatologisk diagnostikk, i tillegg til lungefunksjonstester. Ved behov gjøres det også hjertemedisinsk utredning (3). Ved bekreftet malign sykdom må det avgjøres om pasienten skal ha kurativ eller palliativ behandling. Dersom kurativ behandling er målet vil en utvidet utredning være viktig for å kunne stadfeste sykdommens utbredelse, pasientens helsetilstand og hvilke behandlinger som kan tilbys (13).

Radiologi

Dersom det er radiologisk mistanke om lungekreft og mulig indikasjon for kurativ behandling bør det tas en PET-CT av pasienten. Både CT og PET-CT er viktige undersøkelser for å fastsette stadium (3).

Histopatologisk diagnostikk og stadiuminndeling

Før kurativ behandling kan initieres bør kreftdiagnosen bekreftes cytologisk og histologisk etter den radiologiske utredningen. Dette gjøres ved bruk av bronkoskopi for sentrale tumorer, og da suppleres biopsien med finnålsaspirasjon og/eller børsteprøve. Ved perifere tumorer kan det gjøres en CT/UL-veiledet biopsi, eventuelt pleurapunksjon med cytologi. EBUS gjøres dersom man har mistanke om malignitet i lymfeknuter (3).

Histologisk inndeling av lungekreft er et nokså komplekst system med mange undergrupper. Det er viktig å klassifisere i rett gruppe fordi det har betydning for behandlingsvalg.

Klassifiseringen gjøres ved biopsi/cytologi av svulstvev som undersøkes i lysmikroskop, i tillegg til immunhistokjemisk undersøkelse og molekylær testing for å bedre skille undergruppene fra hverandre (2). Grovt deles lungekreft inn i småcellet lungekreft (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). SCLC forekommer ikke like hyppig som NSCLC og er en mer aggressiv form for lungekreft med dårligere prognose (14). NSCLC består av flere subtyper, den vanligste er adenokarsinom, etterfulgt av plateepitelkarsinom og storcellet karsinom (3, 15). Alle subtypene er assosiert med røyking, men adenokarsinom er den typen som forekommer oftest hos aldri-røykere (15).

Stadiuminndeling for kreft gjøres ved bruk av TNM, som står for tumorstørrelse, lymfeknutemetastase og fjernmetastase. Denne inndelingen er blant annet viktig for å vurdere hvilken behandling som kan tilbys pasienten og for å predikere prognose. Stadieinndelingen for NSCLC er presentert av *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* (16). Tabell 1-1 viser stadieinndelingen ved lungekreft, og den er basert på IASLCs inndeling. T1 tumorer er begrenset til ≤ 3 cm og omringet av visceral pleura. Ved T2 tumorer er størrelsen over 3 cm, men ≤ 5 cm. T2 inkluderer også tumorer som invaderer visceral pleura, tumorer som involverer hovedbronkus > 2 cm distalt for carina og tumorer som fører til atelektase eller obstruktiv pneumoni som ekstenderer til hilum (16).

Tabell 1-1:

T/M	Subgrupper	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1	M1a/1b	IV	IV	IV	IV

Vurdering av operabilitet

Lungefunksjon:

Pasienter med lungekreft som skal vurderes til kirurgi bør gjøre lungefunksjonstester, både spirometri med reversibilitetstest og diffusjonskapasitet (DLCO) anbefales. Ved en verdi på

over eller lik 80% av forventet både ved forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund (FEV1%) og DLCO, samt ingen symptomer/tegn på redusert lungefunksjon, anses ofte pasienten operabel. Ved kirurgi utover pneumonektomi skal det gjøres en utvidet lungefunksjonsutredning. Dersom en eller begge tester har en verdi under 80% av forventet bør det gjøres en cardiopulmonal belastningstest (CPET) for å vurdere maksimalt oksygenopptak (VO₂ maks). Predikert postoperativ FEV1%, DLCO og VO₂ maks bør beregnes og suppleres med en lavteknologisk belastningstest. En lavteknologisk belastningstest kan for eksempel være en trappetest over 4 etasjer, en intervall-test over 10 meters strekning som gjentas med økende hastighet eller 6 minutters gangtest. CPET skal også utføres hos de med DLCO og/eller FEV1% under 40 % av forventet (3).

Funksjonsstatus:

Funksjonsstatus sier noe om pasientens aktivitetsnivå i løpet av dagen og muligheten til å klare seg på egenhånd. Hos kreftpasienter er funksjonsstatus en viktig indikator på morbiditet og mortalitet. Både i klinikk og forskningssammenheng er funksjonsstatus relevant, og det spiller en viktig rolle for predikering av sykdomsprogresjon, behandlingsvalg hos pasient, utfall av behandling og prognose (17).

Det har blitt utviklet ulike verktøy for å måle funksjonsstatus hos pasienter, de mest brukte er *Karnofsky Performance Status* (KPS) og *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS). ECOG-PS er enklere å bruke enn KPS og vurderes til å ha en bedre prognostisk kapasitet. Tabell 1-2 viser definisjonen for de ulike funksjonsgradene for ECOG-PS (17). ECOG-PS er en verdi
Kreftregistret etterspør i sine kreftmeldinger. Pasienter med verdi høyere enn 2 er i utgangspunktet ikke kandidater for kurativ behandling (2).

Tabell 1-2:

Grad	ECOG – Performance status
0	I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning.
1	Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid.
2	Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid.
3	Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid.
4	Helt hjelpetrengende; klarer ikke noe egenpleie; helt bundet til seng eller stol.
5	Død

Komorbiditet:

Komorbiditet defineres som tilstedeværelsen av en eller flere tilleggssykdommer samtidig med en indekssykdom hos et individ. Begrepet komorbiditet brukes for å formidle byrden av sykdom og eventuelt også sykdommenes alvorlighetsgrad, dette gjøres gjerne ved bruk av et måleverktøy som Charlsons komorbiditetsindeks (CCI) (18). Metoden ble utviklet og publisert i 1987 etter 1-års og 10-års oppfølging av kreftpasienter med komorbiditet (19). Det ble oppdaget at desto flere tilleggssykdommer pasienten hadde, jo større risiko for tidlig død. Sykdom blir også gradert ulikt alt etter alvorlighetsgrad, da det viste seg at ulike sykdommer har forskjellig påvirkning på 1-års mortaliteten. I studien er det 19 sykdommer med signifikant innvirkning på overlevelse som er satt i et poengsystem etter alvorlighetsgrad, men har i en senere studie blitt modifisert til å gjelde 17 sykdommer (19, 20).

For den enkelte pasient beregnes antallet -og alvorligheten av komorbiditet. For poengverdier se tabell 3-1. Pasienten ender opp med en totalsum som predikerer risiko for død der et høyt tall viser til økt risiko for død, og motsatt øker sannsynligheten for overlevelse. CCI har gjort det enklere å utføre longitudinale studier med større studiepopulasjoner og med mulighet for generalisering og randomisering (19).

I det Nasjonale handlingsprogrammet fra Helsedirektoratet nevnes komorbiditet og viktigheten av å avklare pasientens komorbiditet allerede i starten av pakkeforløpet, for å kunne vurdere og eventuelt behandle andre sykdommer dersom nødvendig (3). Dette kan ha betydning for pasientens utredning, behandling og rehabilitering ved kreftsykdom. Artikkelen «Comorbidities and Charlson score in

resected stage I nonsmall cell lung cancer» har funn som viser at komorbiditet har en signifikant innvirkning på overlevelse etter kirurgisk reseksjon hos pasienter med stadium I NSCLC (21).

Studien til Moro-Sibilot *et al.* (21) konkluderer med at en rekke kreftstudier har skjulte bias relatert til komorbiditet, da dette gjerne har en innvirkning for blant annet utredning og behandling for kreftsykdommen da komorbiditet i mange tilfeller ikke har blitt vurdert. Pasienter som får lungekreft er ofte eldre pasienter med mer komorbiditet, likevel blir ofte pasienter med mye komorbiditet ekskludert fra studier (22). Moro-Sibilot *et al.* anbefaler derfor videre bruk av validerte komorbiditetsskalaer, for eksempel CCI. En av fordelene med CCI er muligheten til å evaluere pasientens preoperative status for å forhindre mortalitet (19).

MDT møte:

Pasienter tiltenkt kurativ behandling bør diskuteres i MDT-møte. Ved UNN omtales disse tverrfaglige møtene både muntlig og i journal som thoraxmøte. Til stede på slike møter er leger med relevant legespesialitet og kompetanse, forløpskoordinator samt annet helsepersonell ved behov. MDT-møte er en del av pakkeforløpet for lungekreft og formålet er å diskutere pasientens behandlingsoalternativer og komme med en anbefaling om hva som kan tilbys. Endelig beslutning om behandling bør tas sammen med pasienten. MDT-møter kan også være nyttig ved beslutning om diagnose og sykdomsstadium, samt for å eniges om hvilken enhet som har ansvar for pasientens behandling. Møtet bør gjennomføres, men hvis det er nødvendig å ta beslutninger utenom møtet er dette også mulig. I begge tilfeller skal beslutninger som er gjort journalføres og kode registreres (23).

1.3 Behandling:

«Det er til nå ikke etablert klare kriterier for når en pasient skal få tilbud om enten kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling. Det blir interessant å følge utviklingen i bruk av strålebehandling, og særlig stereotaktisk strålebehandling, i årene som kommer» ifølge det Nasjonale kvalitetsregisteret for lungekreft (2), s. 43.

Både kirurgi og stråleterapi er behandlingsmetoder som kan gi kurasjon ved tidlig stadium NSCLC. Kurativ stråleterapi innebærer SRT eller kurativ konvensjonell strålebehandling, sammen med sistnevnte

gis ofte kjemoterapi. Ifølge det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft er det kirurgi som skal anbefales til de av pasientene som vurderes til å være teknisk og medisinsk operable (3). Bakgrunnen for dette er studier som viser at langtidsoverlevelsen er bedre for pasienter som får kirurgi, men at 1-års overlevelsen er tilnærmet lik for både kirurgi og SRT. De pasientene som anses inoperable, samt de som ikke ønsker kirurgi, kan få tilbud om strålebehandling (24).

Ved stadium I anbefales gjerne kirurgi eller strålebehandling alene, mens det ved stadium II kan tilbys enten kirurgi eller SRT som primærbehandling, med mulighet for adjuvant kjemoterapi for pasienter under 70 år. Stadium III NSCLC er en svært heterogen gruppe pasienter, og i noen tilfeller kan også pasienter i denne gruppen tilbys kurativ behandling (3).

Andel pasienter med kurativ behandlingsintensjon

Rostad presenterte i en studie publisert i 2002 at andelen pasienter som får tilbud om kirurgi burde økes (25). I studien ble det konkludert med at det for utredning og behandling av pasienter med lungekreft er behov for kvalitetssikring for at tilbudet skal være ensartet og ikke avhengig av bosted. En viktig kvalitetsindikator som blant annet oppgis i årsrapporter for lungekreft er hvor stor andel av pasientene som mottar behandling med kurativt formål og hvor mange som har fått de ulike formene for behandling, ved de ulike sykehusene. En viktig forutsetning for at disse tallene skal kunne vurderes korrekt er god rapporteringsgrad til Kreftregisteret (2).

I årsrapporten fra 2017 var anbefalingen fra Referansegruppen for Lungekreftregisteret at andelen pasienter som får kurativ behandling for både SCLC og NSCLC bør ligge på 35 % og over 22 % for kirurgi (2). I samme årsrapport ser man at det er store variasjoner mellom helseforetakene når det kommer til andelen pasienter som har fått de ulike behandlingstypene. Ved sykehusene i Nord-Norge i 2017 ble det gitt kirurgi til 22 %, SRT til 11 % og kurativ konvensjonell strålebehandling til 10 %, som gir en høy grad av måloppnåelse med en total på 43 % av lungekreftpasienter som fikk kurativ behandlingsintensjon. Dette var noe bedre enn landsgjennomsnittet som lå på hhv. 22 %, 8 % og 8 %, med en total andel pasienter med kurativt formål på 38 %. Det var for opptaksområdet til UNN HF høyest andel bestrålte i 2017 blant alle helseforetakene i landet. En positiv trend som ses i årsrapportene er at til tross for en økning i SRT ses det fortsatt en økning i andelen pasienter som får kirurgi (2, 6, 9).

Kirurgi:

Kirurgi er som beskrevet ovenfor både den anbefalte og vanligste formen for helbredende behandling ved NSCLC i stadium I og II, og de pasientene som anses operabel vil kunne få tilbud om kirurgisk reseksjon (3).

Ulike kirurgiske metoder

Lobektomier eller bilobektomier utgjør flesteparten av reseksjonene og har vært kirurgisk standardprosedyre siden 1970-tallet (3, 26). Kilereseksjon og segmentektomi regnes som lungefunksjonssparende kirurgi. Disse sublobære reseksjonsmetodene kan vurderes dersom det er et mål om å spare mest mulig lungeparenkym grunnet lungefunksjon som i utgangspunktet er lav. Hos disse pasientene har det i større grad blitt sett residiv lokalt og høyere mortalitet, slik at SRT kan være en alternativ form for behandling. Ved pneumonektomi fjernes hele lungen, og dette kan være nødvendig dersom tumor har innvekst i samtlige lapper eller ved affeksjon av hovedbronkus. En slik operasjon har vist høyere andel komplikasjoner sammenlignet med lobektomier og gir som regel betydelig innskrenkning i lungefunksjon. Derfor anbefaler Helsedirektoratet mer parenkymsparende inngrep også hos de som etter beregninger postoperativt kan klare seg med kun en lunge (3).

VATS (Video-assistert torakoskopisk kirurgi) har blitt brukt systematisk ved UNN Tromsø siden 2013 (26), og denne metoden regnes som et godt alternativ for lungekreft i tidlig stadium og ved små, perifere svulster uten lymfeknuteaffeksjon. Metoden har fordelen av å redusere perioperative komplikasjoner, postoperativ lungefunksjon og smerte, samt fører til mindre immobilisering enn åpen kirurgi (3). Robot-assistert torakoskopisk kirurgi (RATS) blir benyttet i økende grad også på dette feltet (26).

Lungekirurgi praksis lokalt og nasjonalt

Ifølge det Norske Lungekirurgiregisteret ble det i 2017 utført 703 lungekreftoperasjoner i Norge, og av disse var 579 (82 %) lobektomier (27). I nord foregår lungekreftkirurgien både ved NLSH Bodø og UNN Tromsø, og lungekreftregisteret presenterer at det i 2017 ble gjort 46 lungekreftoperasjoner ved UNN og 27 operasjoner ved NLSH Bodø. NLSH kommer best ut og UNN på andreplass over lavest 30 dagers postoperativ dødelighet blant alle sykehus som bedriver lungekreftkirurgi, dette med hhv. 0,0 % og 0,8 %, i tillegg har UNN best ettårig relativ overlevelse med hele 94 % (2). Segmentektomi ble første gang gjennomført i Norge i 2008 og den første ved UNN i 2019 ifølge UNNs egen

publikasjon Pingvinavisa (26).

Kurativ strålebehandling:

Pasienter i stadium III eller lavere som blir vurdert til å være inoperable enten grunnet komorbiditet, svulstens utilgjengelige lokalisasjon eller som ikke ønsker å opereres anses som kandidater for kurativ strålebehandling. Strålebehandlingen deles ofte opp i en serie av strålefraksjoner. Praksisen rundt gjennomføringen av strålebehandling har variert, da det er stor usikkerhet knyttet til hva som anses å være optimal dose for strålebehandling mot NSCLC med kurativ hensikt og hvilke doser som regnes som toksiske, men nyere behandling gir lavere toksisitet (28).

Kurativ strålebehandling i helseregion nord er funksjonsfordelt til UNN Tromsø (2). Ved NLSH Bodø gis det hovedsakelig palliativ strålebehandling (10), mens det i enkelttilfeller kan gis kurativ konvensjonell strålebehandling etter avtale med UNN. Når en ser på de pasientene som har blitt behandlet med SRT og kurativ konvensjonell strålebehandling samlet, var det opptaksområdet til Helse Finnmark HF som hadde høyest andel bestrålte i 2018, mens Nordlandssykehuset HF var blant de helseforetakene med lavest andel kurativt bestrålte (2).

Stereotaktisk strålebehandling:

SRT er en type strålebehandling der man gir svulsten høyere dose stråling over færre behandlinger, såkalt ekstrem hypofraksjonering. Man kan ved slik behandling få en høy dose stråling konsentrert til tumor, samtidig som man begrenser stråleeffekten på resterende vev. Dette gjøres ved bruk av mange feltretninger og ikke-koplanare felt (3).

Vanligste SRT-regime gis i 3 fraksjoner med 15 Gy pr. gang og totaldose på 45 Gy. Kravet til slik behandling er ifølge det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft at svulsten må ha en størrelse på under 6 cm. Slik behandling kan begrenses til en uke, således er det pasientvennlig, i tillegg sparer det apparattid. Dette regimet er gunstig ved perifere svulster, og det har en biologisk effektiv totaldose tilsvarende over 100 Gy med konvensjonell fraksjonering. Alternative doser for perifere svulster er 16 og 18 Gy per fraksjonering med totaldose på hhv. 48 og 54 Gy. Dersom svulsten ligger nær sentrale strukturer eller thoraxvegg benytter man gjerne lavere dose og flere fraksjoner. Dette er blant annet for å unngå senskader som skade på hovedbronkus og øsofagus, med fare for fisteldannelse (3).

SRT er en forholdsvis ny behandlingsmetode og det er i de senere år Norge har tatt metoden i bruk med kurativ hensikt. SRT har siden 2008 vært et tilbud for norske lungekreftpasienter, mens de første pasientene ved UNN mottok slik behandling i 2014. De siste årene har man sett en stor økning i bruken av SRT (2).

Konvensjonell strålebehandling:

Konvensjonell strålebehandling kan enten gis med kurativ eller palliativ intensjon, og i hvilken intensjon strålingen gis skal være beskrevet i pasientjournalen. Pasienter som får denne behandlingen mottar stråling i lave doser, som gjerne gis daglig over flere uker og gir en høy totaldose. Alle feltretninger blir som oftest bestrålt hver gang. Konvensjonell strålebehandling mot NSCLC har blitt gitt som 1,8 - 2,0 Gy fraksjoner til total dose på 60 - 63 Gy siden 70-tallet (28). Flere studier har foreslått alternative doser og antall fraksjoner.

Kombinert behandling

Kombinert behandling kan være aktuelt for pasienter ved stadium II og IIIA under 70 år, som kombinasjon både med kirurgi eller strålebehandling. Strålebehandling gitt sammen med cellegift kalles konkomitant behandling, mens cellegift gitt etter strålebehandling eller kirurgi omtales som adjuvant behandling (3).

1.4 Kreftregisteret

Kreftregisteret har siden 1993 registrert utfyllende informasjon om pasienter som har blitt operert for lungekreft og de er databehandlingsansvarlig for Kvalitetsregisteret for lungekreft. Sistnevnte fikk fra 2013 status som nasjonalt register og har som formål å gi grunnlag for ny forskning om lungekreftens årsak, forløp, diagnostikk og effekt av ulike typer behandling (11).

Utredningsmelding og rapportering om behandling

KREMT er Kreftregistrets Elektroniske Meldetjeneste, det er her helseinstitusjoner melder inn klinisk informasjon til Kreftregisteret. Opplysningene rapporteres inn på flere tidspunkt i sykdomsforløpet, dette

er blant annet for å sikre datakvaliteten i registeret, i tillegg til at opplysninger innhentes fra ulike kilder.

Kreftregisteret besitter flere opplysninger om pasientens kreftsykdom, og denne informasjonen sendes inn i kliniske meldinger fra pasientens behandler. Det er lovpålagt å rapportere om kreftsykdom ifølge Kreftregisterforskriften § 2-1. Samtidig har Kreftregisteret krav på å levere ut aidentifiserte opplysninger til definerte formål § 3-3 (29).

I årsrapporter for lungekreft angis det rapporteringsgrad fra de ulike helseforetakene, for utredningsmelding, kirurgimelding og strålemelding. I 2017 hadde UNN ifølge Kvalitetsregisteret for lungekreft kun en rapporteringsgrad for utredningsmelding på 35 %, sammenlignet med den nasjonale rapporteringsgraden på 65 % (2). Det er sykehuset som foretar utredningen av pasienten som skal melde inn opplysninger i utredningsmeldingen. Dersom flere sykehus har vært involvert i utredningen er det sykehuset som tar behandlingsbeslutningen som skal sende inn utredningsmeldingen.

2 Formålet med studien

Det er stort fokus på at helsesektoren skal drive kontinuerlig forbedring og redusere uønsket variasjon. Det er derfor viktig å gjennomgå behandlingen som tilbys pasientene for å vurdere denne opp mot anbefalingene. For lungekreft eksisterer det et Nasjonalt kvalitetsregister som publiserer overordnede resultater, men resultatene er ikke detaljerte nok til å forklare flere av de forskjellene som påvises mellom regionene. For å undersøke nærmere hvilken behandling som er gitt til potensielt kurative pasienter ved UNN har vi gjennomført et lokalt og internt kvalitetssikringsarbeid.

Studiens hovedformål var å kvalitetssikre at pasienter med NSCLC T1-2, N0 ved lungeavdelingen på UNN har fått primærbehandling som anbefalt i det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft. Samtidig ønsket vi beskrive årsak til eventuelle avvik og kartlegge pasientenes komorbiditet og funksjonsstatus, for å se om dette hadde en avgjørende rolle for behandlingsvalget. Det bør tilstrebes å behandle pasienter med tidlig stadium NSCLC med kurativ intensjon. Kirurgi er fortsatt gullstandard for kurativ behandling, mens SRT foreløpig hovedsakelig tilbys de pasientene som vurderes inoperabel. Det er fram til nå ingen klare kriterier på hvem som bør få kirurgi og hvem som skal ha SRT, derfor ønsket vi å kartlegge pasientens komorbiditet og funksjonsstatus for å se om det har påvirket hvilken behandling som ble tilbudt.

3 Materiale og metode

Dette er en retrospektiv, deskriptiv pasientserie for å kvalitetssikre kurativ behandling for lungekreft på et enkelt behandlingssted. Behandlingene vi har sett på er kirurgi, SRT og konvensjonell strålebehandling. I tillegg har vi sett nærmere på om det er noen pasienter som ikke har fått behandling, og hva eventuelt årsaken til dette har vært.

3.1 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen består av pasienter med NSCLC T1-2, N0 som fikk diagnosen i 2015-2017 ved UNN, og kun de pasientene som sykehuset har rapportert til Kreftregisteret er inkludert. Tidsperioden valgte vi basert på oppstart av SRT ved UNN i 2014. Vi fikk fra Kvalitetsregisteret for lungekreft, som er underordnet Kreftregisteret, tilsendt et materiale inneholdende 67 lungekrefttilfeller. Til våre analyser har vi valgt å ekskludere fire pasienter; to pasienter ble ekskludert grunnet SCLC, en pasient grunnet tumor som var en kombinasjon mellom SLCL og NSCLC og en pasient med stadium T3N2MX. Disse pasientene fylte ikke våre kriterier om NSCLC T1-2, N0.

Etter eksklusjon sto vi igjen med 63 tilfeller NSCLC som vi inkluderte i analysene våre. Blant disse var det to pasienter som hadde to lungetumorer som begge ble beregnet som primær lungekreft. Disse tilfellene har blitt regnet som to uavhengige tilfeller med tanke på valg av behandling, slik at materialet vårt består av 63 lungekrefttilfeller fordelt på 61 pasienter.

3.2 Arbeidsprosessen

3.2.1 Tidsplan:

Vi startet prosjektet i oktober 2018. Prosjektplanen ble levert inn i januar 2019, og påfølgende vår ble brukt til planlegging prosjektet samt innsending og godkjenning av søknader til Personvernombudet ved UNN og Helsedirektoratet. Gjennomgang av journaler ble gjort høsten 2019, analysering og skriving av oppgaven har blitt gjort på våren og sommeren 2020.

3.2.2 Søknader og godkjenning av prosjektet

For å kunne gjennomføre prosjektet søkte veileder til Personvernombudet ved UNN og fikk godkjent prosjektet som et kvalitetsforbedrende arbeid. Veileder sendte også søknad til dataautleveringsenheten ved Kreftregisteret for å få identifisert og tilsendt opplysninger om de aktuelle pasientene. Da formålet med studien er kvalitetssikring var det ikke nødvendig å innhente samtykke fra pasientene, men prosjektet måtte godkjennes av Helsedirektoratet og pasientene informeres om prosjektet. Sistnevnte ble gjort ved å sende informasjonsbrev til alle pasientene i studien som fortsatt var i live høsten 2019.

3.2.3 Bidrag fra UNN

Prosjektleder ved UNN var lungelege Merethe Selnes Hansen. I starten av journalgjennomgangen gikk hun gjennom noen pasientjournaler med studentene, slik at videre oppslag i pasientjournaler ble gjort på en mest mulig sikker og praktisk måte. I tillegg har lungelege Hansen på vegne av UNN bidratt med informasjon om hvordan deres behandlingstilbud er og har utviklet seg over de siste årene.

3.2.4 Arbeidsfordeling og loggføring av arbeid

Denne studien er skrevet av to studenter, som hver har lagt ned over 14 ukers arbeid. Gjennomgangen av journaler og analyser har vi gjort i fellesskap med diskusjon underveis. I skrivearbeidet har vi hatt ulike ansvarsområder; i innledningen har Mariell hatt hovedansvaret for lungekreftens epidemiologi og utredning, mens Marte har skrevet om de ulike behandlingsmetodene ved lungekreft. De resterende delene i oppgaven har vi i stor grad samarbeidet om. Under kunnskapshåndtering bakerst i dokumentet ligger åtte gradede artikler, av disse har vi gradet fire artikler hver.

Veileder har vært mye involvert i både oppstartsfasen av prosjektet, hjulpet til med råd i analyseringsfasen og gitt gode tilbakemeldinger i det avsluttende skrivearbeidet med oppgaven. Han har også hatt alt ansvaret for formelle søknader om godkjenning av prosjektet.

3.3 Datagrunnlag

3.3.1 Kreftregisteret

Fra Kreftregisteret fikk vi utlevert enkle demografiske data og sykdomsvariabler; alder, kjønn, bostedsfylke, diagnose, diagnosedato, diagnosens basis og sikkerhet, stadium, morfologi, enkelte utredningsvariabler, ECOG-PS og gitt lungekreftbehandling. Vi mottok fra Kreftregisteret også opplysning om antall dager fra diagnose ble satt til behandlingsbeslutning og behandlingsstart.

3.3.2 DIPS

Fra UNNs journalsystem DIPS har vi hentet ut opplysninger om pasientens komorbiditet, funksjonsstatus oppgitt i ECOG-PS, lungefunksjon som FEV1% og DLCO, om det ble avholdt MDT-møte, behandling gitt og årsak til behandlingsvalg. I tillegg innhentet vi fra journal tilsvarende opplysninger som ble tilsendt fra Kreftregisteret, for å sjekke om det var samsvar.

3.3.3 Registrering av variabler

Vi har benyttet Excel i arbeidet med registrering av variabler. Pasientdata ble sammenstilt i en slik fil på UNNs nettverk.

3.3.4 Spesifisering av noen utvalgte variabler

Stadiuminndeling

Vi har brukt 7.utgave for stadieinndelingen av lungekreft presentert av IASLC (16), vist i tabell 1-1. Inkludert i vår studie er T1-2, N0.

Beregning av komorbiditet

Komorbiditet en viktig faktor for å måle morbiditets byrde og påvirkning på utfall av behandling. Til dette har vi brukt CCI, som er et prognostisk verktøy som beregner risiko for tidlig død ved en eller flere komorbiditeter. Den brukes ofte som et mål i mange studier for å se på komorbiditet og overlevelse.

Alder har vist seg også å være en viktig prediktor for død forårsaket av komorbide lidelser. Ved alder over 40 år vil sannsynligheten for død grunnet komorbiditet øke, dette er løst ved å gi ekstra poeng for hvert tiår i en kombinert alder og komorbiditets score kalt aldersjustert CCI (19, 20). Vi har valgt å bruke CCI uten aldersjustering i vår studie, slik at vi ser på faktorene alder og komorbiditet hver for seg. For å beregne CCI har vi brukt en online kalkulator fra nettsiden MD+ Calc, men valgt å ekskludere alderspoengene (30). Tabell 3-1 viser hvordan de ulike tilstandene i CCI vektlegges.

Tabell 3-1:

Charlsons komorbiditetsindeks (CCI)	
<u>Poeng</u>	<u>Tilstand</u>
1	Hjerteinfarkt Kongestiv hjertesvikt KOLS Peptisk ulcussykdom Perifer karsykdom Mild leversykdom Cerebrovaskulær sykdom Bindevevssykdom Diabetes Demens
2	Hemiplegi Moderat til alvorlig nyresykdom Diabetes med ende-organskade Lokalisert tumor Leukemi Lymfom
3	Moderat til alvorlig leversykdom
6	Metastatisk solid tumor AIDS

Det er også sykdommene i tabell 3-1 vi har tatt utgangspunkt i ved kvantifisering av komorbiditet, men da har vi også valgt å inkludere noen andre tilstander som psykiske lidelser, annen lungesykdom og annen hjertepatologi som vi har vurdert potensielt kunne vært medvirkende til behandlingsvalg.

I studien har det blitt gjort en inndeling av CCI-verdier i grupper med CCI 0, CCI 1-2, CCI 3-4 og $CCI \geq 5$. Samme inndeling ble brukt både i artikkelen «A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation» skrevet av Charlson *et al.* (19) og i «Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer» av Moro-Sibilot *et al.* (21). Vi har i tillegg gjort univariat analyse med inndelingen CCI 0-1 og ≥ 2 .

3.3.5 Aidentifisering av opplysninger

Analyse og bearbeiding av datamaterialet er gjort på en kryptert minnepenn med aidentifisert data hentet ut fra UNNs nettverk. Videre er filen overført fra Excel til SPSS, for å gjøre analyser.

3.3.6 Inndeling og sammenslåing i grupper

Vi har lest gjennom alle legeskrevne journalnotater, inkludert notater fra MDT-møte, i en periode fra henvisningstidspunktet til avsluttet primærbehandling, og basert på dette har vi laget en gruppering på hva årsak til behandlingsvalg har vært. Flere variabler ble omgjort fra kontinuerlige til kategoriske variabler og sammenslått til større grupper for å forbedre analysene, følgende gjelder hovedsakelig for alder, CCI og ECOG-PS.

3.4 Statistiske analyser

SPSS versjon 26 ble brukt for bearbeiding og analysing av data. Vi brukte deskriptiv statistikk, Fischers eksakte test og bivariat logistisk regresjon for å sammenligne behandlingsgrupper for ulike variabler. P-verdier $< 0,05$ ble regnet som statistisk signifikant. Fishers eksakte test ble benyttet grunnet liten studiepopulasjon med forventning om små frekvenser ved alle variabler, foruten kjønn, fylke og affisert lunge der kji-kvadrat test ble brukt.

Multivariat logistisk regresjon ble kun brukt på undergruppene av pasienter som fikk kirurgi eller SRT. Behandling var definert som avhengig variabel, mens CCI, ECOG, alder og kjønn som uavhengige (forklarings)variabler. Kirurgi ble satt som referansegruppe og kodet 0, mens

SRT ble kodet 1. Alle de uavhengige variablene ble kodet hhv. 0 og 1 for alder delt inn i grupper med pasienter < 70 og ≥ 70 år, kjønn med kvinner/menn og ECOG-PS samt CCI som begge ble kategorisert etter verdiene 0-1 og ≥ 2 .

3.5 Litteratur

Vi har brukt litteratur fra PubMed, med søkeord som «Lung cancer», «Stereotactic radiotherapy», «Surgery», «Treatment», «NSCLC», «Early stage» og «Comorbidity». «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom» (3) har vært studiens hovedkilde, i tillegg til årsrapporter fra Kvalitetsregisteret for lungekreft (2, 6, 9) og Regional kreftplan 2014-2021 utgitt av Helse Nord HF (10).

3.6 Etiske aspekter

Denne studien er en kvalitetsikringsstudie og dermed dekket av helsepersonelloven § 29 b og pasientenes helseopplysninger kan gis ut (31). Formålet med oppgaven kan ha gevinst for fremtidige lungekreftpasienter og er dermed av interesse for samfunnet, i tillegg ivaretar vi pasientenes interesse ved å kvalitetssikre den behandlingen de har fått. Et annet etisk aspekt ved denne oppgaven er hva vi skulle gjort dersom vi hadde funnet avvik ved Lungekreftbehandlingen ved UNN. Utover dette er det ingen andre kjente etiske utfordringer ved studien og vi anser prosjektet uten interessekonflikter.

Gjennom arbeidet med oppgaven har vi fått økt forståelse for personvernmessige aspekter og hvor viktig det er å sikre at prosjektet gjøres innenfor juridiske og etiske rammer.

4 Resultater

4.1 Beskrivelse av den totale studiepopulasjonen

Tabell 4-1 beskriver studiepopulasjonen vår som består av totalt 63 lungekrefttilfeller tidlig stadium NSCLC diagnostisert ved lungeavdelingen på UNN i perioden 2015-2017.

Tabell 4-1:

Karakteristika for studiepopulasjonen				
	Total studiepopulasjon	Kirurgi	SRT	P-verdi
Antall	63	36 (57%)	19 (30%)	
<u>Kjønn:</u>				0,162
Kvinner	30 (48%)	15	12	
Menn	33 (52%)	21	7	
<u>Alder:</u>				0,038
40-49 år	1 (2%)	1	0	
50-59 år	4 (6%)	3	0	
60-69 år	24 (38%)	14	5	
70-79 år	23 (37%)	15	6	
≥80 år	11 (18%)	3	8	
<u>Fylke:</u>				0,139
Nordland	10 (16 %)	8	2	
Troms	32 (51 %)	20	8	
Finnmark	21 (33 %)	8	9	
<u>ECOG:</u>	50 (79%)			0,000
1	25 (40%)	21	2	
2	17 (27%)	5	11	
3	6 (10%)	0	3	
4	2 (3%)	0	2	
<u>CCI:</u>				0,007
0	9 (14%)	9	0	
1-2	32 (51%)	17	12	
3-4	17 (27%)	10	4	
≥ 5	5 (8%)	0	3	

<u>Lungesvulstens karakteristika</u>				
<u>Stadium:</u>				0,451
I	43 (68%)		23	16
II	11 (18%)		7	2
Ukjent	9 (14 %)			
<hr/>				
Størrelse på tumor, angitt i mm:	50			
<hr/>				
<u>Lokalisasjon</u>				0,404
Høyre lunge	28 (46%)		18	7
Venstre lunge	32 (52%)		18	12
Bilateralt	1 (2%)			
<hr/>				
Hovedbronkie	1 (2%)			0,617
Overlapp	35 (56%)		21	9
Midtlapp	3 (5%)		1	1
Underlapp	24 (38%)		14	9

Gjennomsnittsalderen for den totale studiepopulasjonen var på 70 år. Pasientene var i aldersgruppen 44 til 85 år, der det kun var en pasient i aldersgruppen 40-49 år og flest mellom 60-69 år. Fordelingen av pasienten i stadium I og II ved NSCLC var hhv. 68 % og 18 %, mens 14 % hadde et ukjent stadium. Blant de 50 pasientene som hadde oppgitt tumorstørrelse var det et gjennomsnitt på 25 mm, og variasjonsbredden var 9 til 49 mm.

4.2 Utredning

Lungefunksjonstester

En viktig utredning i forbindelse med valg av behandling er lungefunksjonstest med hovedfokus på FEV1% og DLCO. Våre data viser at 87 % av pasientene hadde utført FEV1% og DLCO var oppgitt hos 73 % av pasientene, vist i tabell 4-2. De fleste pasientene hadde en FEV1% på over eller lik 80 % (43 %), ved DLCO hadde flertallet en verdi mellom 50 - 79 % (41 %).

Tabell 4-2:

Utredningsvariabler			
	Total studiepopulasjon	Kirurgi	SRT
Antall	63	36	19
<u>FEV1%:</u>	<u>55 (87 %)</u>		
≥ 80 %	27 (43 %)	24	3
50-79 %	17 (27 %)	8	7
30-49 %	8 (13 %)	2	5
< 30 %	3 (5 %)	0	2
<u>DLCO:</u>	<u>46 (73 %)</u>		
≥ 80 %	12 (19 %)	11	1
50-79 %	26 (41 %)	18	5
< 50 %	8 (13 %)	2	5
Ergospirometri	8 (13 %)	7	1
Gangtest	2 (3 %)	1	1
PET	46 (73 %)	29	13
Bronkoskopi	32 (51 %)	18	10
EBUS	7 (11 %)	5	1
<u>Biopsi:</u>			
Ingen biopsi	5 (8 %)	1	2
CT-veiledet	50 (79 %)	30	16
Ved bronkoskopi	5 (8 %)	4	0
Begge deler	3 (5 %)	1	1
<u>Journalført MDT-møte:</u>			
Ja	51 (81 %)	29	16
Nei	12 (19 %)	7	3

Ergospirometri

Til sammen åtte pasienter ble tilbudt ergospirometri, men to av disse måtte avslutte testen tidligere på grunn av smerter og for en av disse pasientene finnes det ikke noe testresultat i journal. I fire journaler var det beskrevet at ergospirometri var ønskelig å få gjennomført, men at det av følgende årsaker ikke ble gjort; ikke fungerende ergospirometri, pasientens eget ønske om ikke å bli operert, lokal vurdering om at pasienten er ansett som operabel og dårlig kapasitet på ergospirometritesting. I tilfellet med dårlig kapasitet fikk pasienten likevel

operasjon og i tilfellet der ergospirometri ikke fungerte ble det gjort gangtest. FEV1% hos pasientene som fikk gjort ergospirometri hadde en variasjonsbredde fra 44 % til 87 % og DLCO en variasjonsbredde på 0,51 til 0,74. Pasienten som hadde enn FEV1% på 87 % fikk et lavt resultat på både ergospirometri og gangtest, og det er beskrevet at behandlingsvalget falt på SRT grunnet alder og komorbiditet. Resterende sju pasienter som fikk gjennomført ergospirometri ble regnet som operabel og fikk derfor kirurgi. Totalt fem pasienter i studiepopulasjonen fikk gjort en 6 minutters gangtest, kun fire av disse fullførte testen. Det er ikke beskrevet i journalen at noen pasienter har utført trappetest.

Svulstspesifikk utredning

Av pasientene fikk 46 gjennomført PET-CT som radiologisk bildemodalitet i forbindelse med utredningen (73%). Vi testet ved univariat analyse PET-CT opp mot pasients bostedsfylke, som viste ingen signifikant forskjell ved kji-kvadrat test. Som vist i tabell 4-2 ble biopsi utført hos 58 av pasientene, dermed var det fem pasienter som ikke fikk tatt biopsi av svulsten. Hos to pasienter var årsaken uttalt emfysem med fare for lungepunksjon, i ett tilfelle lokalisasjon og i et annet tilfelle kunne antikoagulasjon ikke seponeres grunnet ferske koronarstenter. I ett tilfelle er det ingen begrunnelse for hvorfor pasienten ikke fikk biopsi, denne pasienten var multimorbid og fikk ingen primærbehandling. Vanligste biopsimetode var CT-veiledet biopsi (79%).

Vurdering av pasientens funksjonsstatus, med fokus på ECOG-PS

Det er svært varierende hvordan pasientens funksjonsstatus er beskrevet i journal, fra ikke nevnt til beskrivelse av hvor anstrengende fysisk aktivitet pasienten tolererer. I journal er ECOG-PS beskrevet i fire tilfeller, og i to av disse tilfellene er verdi kun oppgitt i journal og ikke rapportert til Kreftregisteret, mens det i de resterende tilfellene ikke var samsvar mellom verdi journalført og meldt til Kreftregisteret.

Fra Kreftregisteret fikk vi tre ulike variabler for ECOG-PS; ved behandlingsbeslutning, før oppstart av stråling og før kirurgi. Gjennomsnittlig ECOG-PS rapportert til Kreftregisteret var på 1.70 hos totalt 50 pasienter, mens variasjonsbredden for samme verdier var fra 1 til 4, noe overraskende hadde ingen pasienter verdi 0.

Total komorbiditet i studiepopulasjonen

Viser til tabell 4-3, der man ser at kols var den vanligste komorbiditeten i studiepopulasjonen, etterfulgt av tidligere kreftsykdom og koronarsykdom. Av de 25 pasientene som hadde hatt en form for kreft tidligere, var nyrekreft og tarmkreft vanligst med fire tilfeller hver, etterfulgt av lungekreft og blærekreft med tre tilfeller hver.

Gjennomsnittlig CCI for den totale studiepopulasjonen var på 2,17. 18 pasienter hadde verdien 2, som var den hyppigst forekommende. Ni pasienter hadde CCI 0, og alle disse fikk kirurgi. Høyeste skår var 8, dette gjaldt kun en pasient og vedkommende fikk ingen behandling. Fire pasienter hadde CCI 5 som var nest høyeste skår, av disse fikk en pasient ingen behandling og de resterende fikk SRT.

MDT-møte

MDT-møte er blitt avholdt og journalført hos 51 pasienter (81% av tilfellene). Hos tre pasienter er det nevnt at behandling skal diskuteres i et slikt møte, men man finner ingen notater eller andre bekræftelser på at møtet faktisk er avholdt. Av de tolv pasientene som det ikke har blitt avholdt MDT-møte for, var det sju som gikk direkte til kirurgi, tre som fikk SRT, de resterende to fikk konvensjonell strålebehandling eller ingen behandling.

I flere tilfeller var det ikke samsvar om MDT-møte ble avholdt eller ikke mellom det som var rapportert til Kreftregisteret og det som var journalført. Mens det i journal var registrert som avholdt møte i 51 tilfeller var det til Kreftregisteret bare meldt om at 45 pasienter hadde blitt diskutert på MDT-møte. Totalt fikk Kreftregisteret meldt MDT møte i 50 tilfeller, men i fem tilfeller var det meldt om ingen møte. Av den totale studiepopulasjonen manglet Kreftregisteret opplysninger om møtet i 13 tilfeller.

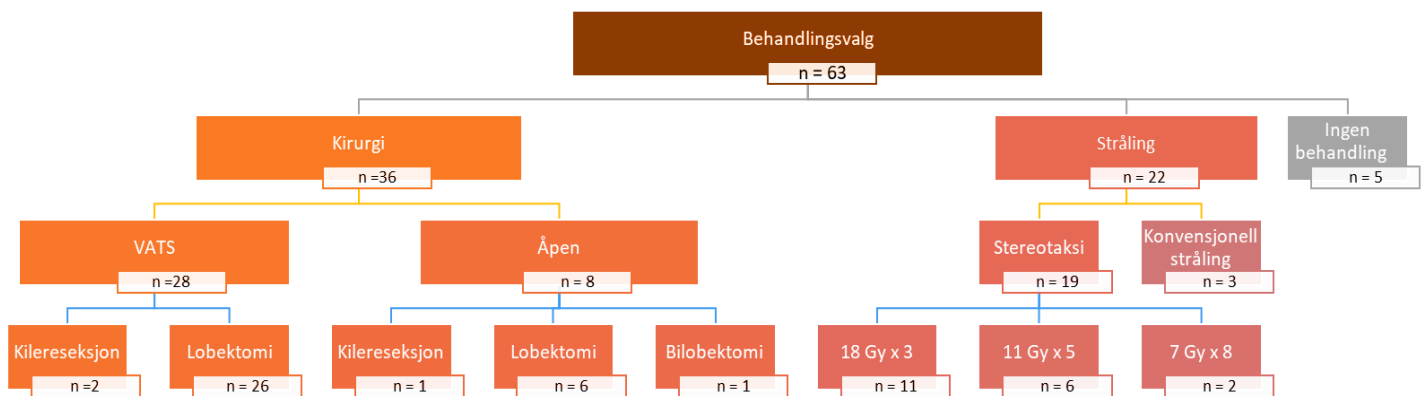
I sju tilfeller ble det registrert hos Kreftregisteret at MDT-møte var avholdt. Blant disse fant vi to tilfeller i journal med opplysning om at pasienten hadde gått direkte til kirurgi, tre tilfeller der møte kun ble nevnt, men ikke journalført og i de to siste tilfellene var ingen møte nevnt i

journalen. I tolv tilfeller var det journalført MDT-møte, men ikke rapportert til Kreftregisteret om møte var avholdt eller ikke.

4.3 Behandling

Figur 4-1 viser en oversikt over behandlingen til pasientene inkludert i studien, der 92 % er behandlet med kurativ intensjon. De fleste pasientene fikk kirurgi, herunder var lobektomier gjort ved VATS vanligst; andelen VATS-operasjoner var på 78 % og lobektomier på 89 %. Det vanligste stråleregimet ved stereotaksi var 18 Gy x 3.

Figur 4-1:



Sammenligning av pasientgruppene som fikk kirurgi og SRT

Vi ønsket i denne studien spesielt å se nærmere på hva som kjenner de pasientene som har fått enten kirurgi eller SRT. I avsnittet under er det gjort analyser kun med pasienter som fikk kirurgi eller stereotaksi (n = 55), for å kunne se nærmere på om det var noen signifikante forskjeller mellom subgruppene.

Viser til deler av tabell 4-1, der det kommer fram spesifikk karakteristika for pasientene i subgruppene kirurgi og SRT. Blant de 63 inkluderte tilfellene hadde 36 (57 %) fått kirurgi og 19 (30 %) SRT. Hele 50 % i både aldersgruppen < 70 år og ≥ 70 år fikk kirurgisk behandling, mens blant alle som fikk SRT var 74 % ≥ 70år. I aldersfordelingen < 70 år fikk 78 % kirurgi

og 22 % SRT, sammenlignet med ≥ 70 år med 56 % og 44 %.

Pasientene som fikk kirurgi hadde en gjennomsnittsalder på 68 år, med en variasjonsbredde på 44 til 84 år. I 2015 var det elleve pasienter som fikk kirurgi, i 2016 14 pasienter og i 2017 elleve pasienter. FEV1% blant pasienter som fikk kirurgisk behandling var i gjennomsnitt 88 %, DLCO 0,74 og BMI 26. Gjennomsnittlig ECOG-PS på 1,19 og CCI med et gjennomsnitt på 1,78.

Dette var betydelig forskjellig fra pasientene som mottok SRT, der alder var mellom 62 og 85 år, og gjennomsnittsalderen på 76 år. Sju pasienter fikk SRT i 2015, åtte i 2016 og fire i 2017. FEV1% blant pasienter som fikk SRT var i gjennomsnitt 57 %, DLCO i gjennomsnitt 0,53 og BMI 24. Gjennomsnittlig ECOG-PS og CCI hhv. 2,28 og 2,37.

ECOG-PS i de to subgruppene

Gjennomsnittlig verdi av ECOG-PS før SRT på 2,60 og før kirurgi 1,54. Hos tre pasienter var ECOG-PS verken registrert til Kreftregisteret eller journalført i DIPS. ECOG-PS ved behandlingsbeslutning og før stråling samsvarte i stor grad, da kun 1 av 9 verdier var ulik. Det var større forskjell i registrering av ECOG-PS mellom behandlingsbeslutning og før kirurgi. Hos sistnevnte var det i ett tilfelle et avvik på to verdier der det var høyest verdi før kirurgi, og i ti tilfeller et avvik på en verdi. Her forekommer høyere ECOG-PS før kirurgi i sju tilfeller, mens det i tre tilfeller er rapportert en lavere verdi før kirurgi enn ved behandlingsbeslutning.

Komorbiditet i de to subgruppene

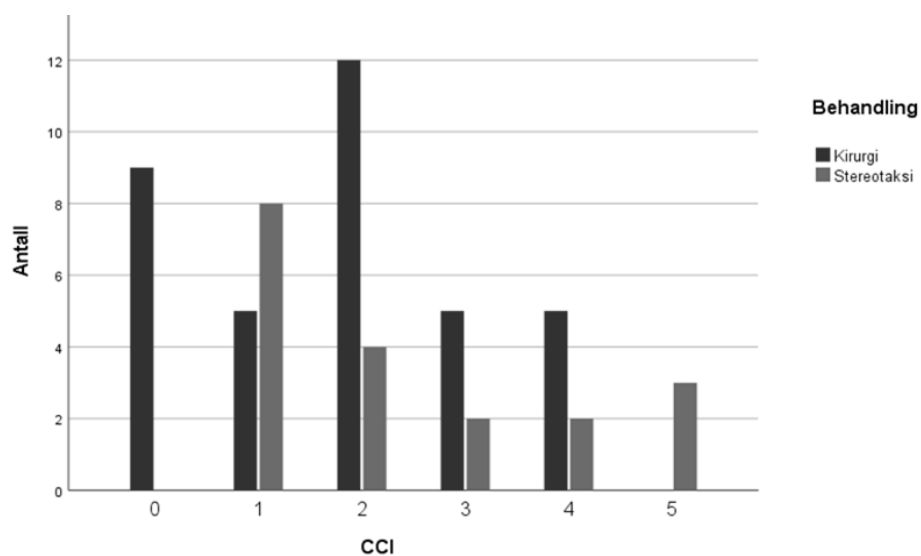
Viser til tabell 4-3, der man ser at det i kirurgigruppa var ti pasienter med kols sammenlignet med 14 tilfeller blant de som fikk SRT. Det var hos noen pasienter definert hvilken alvorlighetsgrad av kols, med da dette kun gjaldt noen av pasientene har vi valgt å ikke skille noe mellom de ulike gradene av kols. Av de som fikk kirurgisk behandling hadde 15 pasienter tidligere annen kreftsykdom, sammenlignet med fem pasienter i den andre gruppa. Det var flest blærekreft- og tarmkreft-tilfeller blant pasientene som fikk kirurgi og flest nyrekrefttilfeller blant de som fikk SRT.

Tabell 4-3:

Kombiditet i studiepopulasjonen				
	<u>Alle pasienter</u>	<u>Kirurgi</u>	<u>Stereotaksi</u>	<u>p-verdi</u>
Kols	30 (48 %)	10	14	0,002
Tidligere kreftsykdom	25 (40 %)	15	5	0,378
Koronarsykdom	17 (27 %)	9	5	1,000
Astma	15 (24 %)	8	2	0,465
Annen hjertepatologi	14 (22 %)	7	5	0,733
Cerebral hendelse	11 (18 %)	8	3	0,730
Perifer karsykdom	10 (16 %)	6	4	0,723
Diabetes	7 (11 %)	2	4	0,167
Peptisk ulcussykdom	7 (11 %)	4	3	0,682
Psykisk lidelse	5 (7,9 %)	1	2	0,272
Annen lungesykdom	5 (7,9 %)	3	1	1,000
Hjertesvikt	4 (6,3 %)	2	2	0,602
Nyresykdom	3 (4,8 %)	1	1	1,000
Lever sykdom	2 (3,2 %)	0	0	0

Figur 4-2 viser hvordan CCI-skår fordeler seg for hhv. pasientene som fikk kirurgi i svart farge og for de som fikk SRT i grå farge.

Figur 4-2:



Univariat analyse med kirurgi og SRT

Aldersfordeling i grupper på tiår var signifikant forskjellig for behandlingsvalgene kirurgi og stereotaksi (p-verdi = 0,038). Ved Fishers eksakte test ble det også statistisk signifikante forskjell mellom behandlingsgruppene og FEV1% (0,001), DLCO (0,015) og ECOG-PS (0,000). Analyser med CCI ble gjennomført med og uten inndeling i grupper. CCI med inndeling i gruppene 0, 1-2, 3-4 og 5 ga en p-verdi på 0,007, uten inndeling i grupper p-verdi på 0,006, mens inndeling i 0-1 og ≥ 2 ga en ikke signifikant p-verdi på 0,548.

For kjønn, fylke, diagnoseår, stadium, BMI og avholdt MDT-møte var det ikke signifikant p-verdi ved test basert på de to behandlingsvalgene.

Logistisk regresjon

Vi har utført en multivariat logistisk regresjonsanalyse for å se om det er en sammenheng mellom den avhengige variabelen behandling (kirurgi og stereotaksi) opp mot de uavhengige variablene alder, kjønn, CCI og ECOG-PS. Til sammen 44 pasienter er inkludert i analysen, der 26 fikk kirurgi og de resterende 18 fikk SRT, mens totalt elleve pasienter er ikke inkludert i analysen på grunn av ikke angitt ECOG-PS. Hosmer and Lemeshows test har en signifikans på 0,961 som tyder på en god modelltilpasning. Fra tabell 4-4 ser vi av effektstørrelsene (OR) at ECOG-PS har hatt mest å si for valg av behandling. Alder hadde også en signifikant påvirkning.

Tabell 4-4:

Logistisk regresjon med behandlingsvalg som uavhengig variabel (kirurgi / SRT)

Variabler	95% K.I.			
	OR	Sig.	Nedre	Øvre
Kjønn (1)	0.71	0.738	0.094	5.35
Alder (1)	11.18	0.038	1.15	109.17
CCI (1)	.15	0.131	0.013	1.76
ECOG (1)	112.54	0.001	7.49	1690.49
Konstant	0.035	0.006		

OR – Odds ratio, Sig – Signifikans, K.I. – Konfidens intervall

Test for multikolaritet gir VIF < 10 for alle variablene.

Beskrivelse av årsak til behandlingsvalg

I studien vår ønsket vi blant annet å se nærmere på hva som er blitt lagt til grunn for behandlingsvalget. Vi har brukt journalførte notater fra blant annet MDT-møter og forsøkt å kategorisere hva som har ført til at de har endt på spesifikk behandlingstype.

Behandlingsvalget var i de fleste tilfellene basert på mer enn en årsak.

Funksjonsstatus har i de fleste tilfellene vært avgjørende for behandlingsvalg (68 %), her inngår både ECOG-PS og lungefunksjon. Deretter følger komorbiditet (29 %), lokalisasjon og type svulst (18 %), ingen komorbiditet (10 %), pasientens eget ønske (10 %) og til slutt alder (3 %). Ved funksjonsstatus var det 30 som fikk behandlingsvalg basert på god funksjonsstatus og fikk kirurgi, mens det i 13 tilfeller var basert på dårlig funksjonsstatus som førte til at ti av disse fikk SRT, to fikk konvensjonell strålebehandling og en pasient fikk ingen primærbehandling.

I seks tilfeller var det beskrevet at behandlingsvalget var basert på pasientens eget ønske, av disse ønsket tre kirurgi, to SRT og en ønsket først ikke behandling, men godtok etter lengre tid palliativ strålebehandling. I ett tilfelle var det svært lite dokumentert behandlingsvalg og i to tilfeller var det ikke beskrevet noe i journal om hva årsaken til behandlingsvalget var, men alle disse tre pasientene fikk kirurgi.

Karakteristika av pasientene som fikk konvensjonell strålebehandling

Det var kun tre pasienter i studien som fikk konvensjonell strålebehandling, i stor grad var behandlingsvalget for disse basert på redusert lungefunksjon og sentral lokalisasjon. CCI var i gjennomsnitt 5 for pasientene, mens ECOG-PS kun var angitt for to pasienter med et gjennomsnitt på 2. Alle pasientene som fikk konvensjonell stråling ble diagnostisert og behandlet i 2015. MDT-møte var avholdt for 2 av 3 pasienter.

Karakteristika av pasientene som ikke fikk primærbehandling

Til sammen var det fem pasienter i studien som ikke fikk kurativ behandling. Tre av disse pasientene hadde allerede lungekreft eller annen type kreft som fikk konsekvenser for valg av

behandling for den nydiagnostiserte lungekreften. Tre av pasientene hadde fått testet lungefunksjon med FEV1% og DLCO etter det man kunne finne i journalen. En pasient nektet i første omgang behandling, men flere måneder senere gikk vedkommende med på å få palliativ strålebehandling. Den siste av pasientene var multimorbid, som gjorde at vedkommende ble ansett i for dårlig allmenntilstand til å kunne motta kurativ behandling. MDT-møte var avholdt for fire av pasientene, mens den siste pasienten kun ble diskutert mellom lungeleger.

Fylkesspesifikke forskjeller

Analysene våre viste at lungefunksjonen til pasientene fra Finnmark var betydelig lavere sammenlignet med pasientene fra Nordland og Troms. Mens pasientene fra Finnmark hhv. hadde gjennomsnittlig FEV1% og DLCO på 62 % og 0,63, pasientene fra Troms hadde 84 % og 0,69, og pasientene fra Nordland 81 % og 0,70. Pasientene fra Finnmark hadde høyere andel komorbiditet med en CCI på 2,81 som gjennomsnitt, sammenlignet med 1,90 for Nordland og 1,84 for Troms. ECOG-PS var også høyere på 1,89, sammenlignet med 1,50 og 1,61 for de samme fylkene.

Kun 38 % av pasientene fra Finnmark fikk kirurgi, mens tilsvarende for Troms og Nordland var på 63 % og 80 %. For SRT var det hhv. 20 %, 25 % og 43 % av pasientene fra Nordland, Troms og Finnmark som fikk denne typen behandling. I Finnmark var det i større prosentandel enn de andre fylkene beskrevet i journal at behandlingsvalget var basert på dårlig funksjonsstatus og komorbiditet.

Dager fra diagnosedato til behandlingsstart

Data utlevert fra Kreftregisteret viste at det for studiepopulasjonen vår ved UNN tok gjennomsnittlig 12 dager fra diagnosedato til behandlingsbeslutning hos 47 av pasientene. Vi manglet data fra 16 pasienter, som dermed ikke er tatt med i beregningen. Diagnosedato til strålebehandling var gjennomsnittlig 31 dager fordelt på 21 pasienter, likeledes var det gjennomsnittlig 32 dager fra diagnosedato til kirurgi hos 36 pasienter.

5 Diskusjon

Gjennom identifisering fra Kreftregisteret har vi gjennomgått behandlingsvalget til samtlige 63 tilfeller med NSCLC registrert fra UNN i stadium T1-2, N0 for perioden 2015 - 2017. Pasienter i nevnte stadier bør i all hovedsak kunne tilbys kurativ behandling. Hele 92 % av pasientene fikk kurativ behandling og 8 % fikk ingen primærbehandling. Over halvparten av studiepopulasjonen fikk kirurgisk behandling (57%), dernest SRT (30%) og kurativ konvensjonell stråling (5%). Det var dokumentert vurdering for samtlige som ikke fikk kurativ behandling, men av disse var ikke alle diskutert i MDT-møte. De fleste pasientene ble utredet i henhold til det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft, men vi ser potensiale for at flere kunne fått gjennomført lungefunksjonstester og dokumentert funksjonsstatus. Alder, ECOG-PS og CCI for var i gjennomsnitt høyere for de som fikk SRT enn de som fikk kirurgi, samtidig funn av lavere lungefunksjon i pasientgruppen som fikk SRT. Den vanligste komorbide tilstanden i hele pasientgruppen var kols, og det var kun denne sykdommen som hadde sammenheng med behandlingsvalg blant pasientene som fikk enten kirurgi eller SRT ved univariat analyse. Det er potensiale for forbedring på flere områder, det bør tilstrebes å diskutere alle pasienter som vurderes til kurativ behandling ved MDT-møte, ECOG-PS bør journalføres og innrapportering til Kreftregisteret bør forbedres.

5.1 Utredningspraksis ved UNN

Lungefunksjonstesting

Ifølge det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft bør både spirometri og DLCO gjøres dersom pasienten vurderes til kirurgi (3). En stor andel av pasientene ved UNN hadde målt FEV1% (87%) og noen færre DLCO (73%). Det ble utført tester med FEV1% hos 34 og DLCO hos 31 av de 36 som fikk kirurgisk behandling, med et gjennomsnitt på hhv. 88 % og 0,74. I analysene framkommer det at de som fikk SRT hadde en dårligere gjennomsnittsverdi for FEV1% på 57 % og DLCO på 0,53, noe som var et forventet resultat ut fra viten om at kirurgi foreløpig er gullstandard og stereotaksi anses som et alternativ for pasienter med nedsatt lungefunksjon.

Det var en signifikant sammenheng mellom behandling med kirurgi eller SRT og FEV1% og DLCO hhv. signifikant på 0,001 og 0,015 ved univariat analyse, noe som tilsier at pasienter i

denne studiepopulasjonen med bedre lungefunksjon oftere får kirurgisk behandling. Lignende resultater er funnet i studien av Schonewolf *et al.* der man blant de 186 inkluderte pasientene så at det jevnt over var bedre FEV1% og DLCO hos de operable pasientene sammenlignet med de inoperable, dog var de fleste inoperable i studien (82%) (24).

Pasienter med FEV1% og/eller DLCO $\geq 80\%$ regnes for å ha tilstrekkelig lungefunksjon til å tåle en pneumonektomi. For andelen pasienter med lungefunksjonsverdier $< 80\%$ og som vurderes som kandidater for kirurgisk behandling er det ønskelig å få supplert med PET (3). På UNN var det åtte pasienter som fikk gjort ergospirometri, og utenom dette var det ytterligere 18 pasienter som hadde en FEV1% eller DLCO mellom 40 og 80 % som kunne fått gjort ergospirometri. Om dette kunne ha påvirket om pasienten fikk kirurgi eller ikke er imidlertid usikkert, da det er flere medvirkende faktorer til behandlingsvalg.

Vurdering av funksjonsstatus gjennom ECOG-PS

Ifølge det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft skal pasientens funksjonsstatus beskrives i henhold til et standardisert klassifikasjonssystem (3). I kreftmeldingene til Kreftregisteret bes det om at funksjonsstatus rapporteres gjennom ECOG-PS. Det var ved behandlingsbeslutning angitt ECOG-PS for totalt 50 pasienter til Kreftregisteret, og disse hadde gjennomsnittsverdi på 1,70. Gjennomsnittsverdien av ECOG-PS før stråling var på 2,60 og før kirurgi på 1,54, noe som viser at pasientene som fikk kirurgi hadde bedre funksjonsstatus enn de som fikk SRT. Sammenhengen mellom ECOG-PS og behandling med kirurgi eller SRT støttes av både univariate og multivariate analyser. Lignende funn gjenfinnes i studien av Rjiken *et al.* med pasienter i stadium I-II NSCLC, der univariat analyse viser signifikant assosiasjon mellom ECOG-PS og behandling, men Odds Ratio var ikke signifikant ved multivariat analyse (32).

I Kreftregisterets årsrapport for lungekreft fra 2017 (2) står det beskrevet at pasienter med ECOG-PS høyere enn 2 ikke er kandidater for kurativ behandling, dette samstemmer med våre funn der alle pasientene som har fått kirurgi er meldt med en verdi på 2 eller lavere. ECOG-PS som er meldt til Kreftregisteret er den funksjonsstatusen pasienten har ved behandlingsbeslutningen, men det er vanlig at kreftmeldinger sendes inn en stund etter behandlingsslutt (2). Dermed er det ikke usannsynlig at ECOG har blitt en konstruert variabel.

ECOG-PS var kun journalført hos fire pasienter, til tross for at funksjonsstatus var beskrevet som den hyppigste årsaken til behandlingsvalg i journalnotat/MDT-møte. Grunnet få journalførte ECOG-PS er det lite mulighet for å kvalitetssikre at verdiene til Kreftregisteret stemmer med pasientens faktiske funksjonsstatus, som reiser spørsmål om registeringsbias. Dårlig registrering av PS i pasientjournal har også vært problematisert i en studie fra Nederland, dog fant de her ut at verdien ikke hadde hatt en sentral rolle i valg av behandling (32).

ECOG-PS er et subjektivt mål som også kan være en svakhet da ulike behandlere kan vurdere en pasient ulikt. Likevel er ECOG-PS ett nyttig verktøy å ha i pasientjournal, derfor anbefaler vi at det journalføres og at dette gjøres fortløpende for å tilstrebe en mest mulig korrekt estimering av verdi.

5.2 Komorbiditet i studiepopulasjonen

I studiepopulasjon vår var kols (68%), tidligere kreftsykdom (40%), koronarsykdom (27%), astma (24%) og annen hjertepatologi (22%) de fem vanligste komorbide tilstandene, men det var kun kols som hadde en signifikant sammenheng ved den univariate analysen. De vanligste komorbide tilstandene varierer, men kols går ofte igjen som den vanligste ved NSCLC i flere studier (21, 33). En engelsk studie har vist sterk evidens for at tilstandene hjertesvikt, cerebrovaskulær sykdom og kols reduserte muligheten for kirurgi blant pasienter med tidlig stadium NSCLC (34).

Blant hele pasientgruppen var den gjennomsnittlige CCI-skåren på 2.17, laveste skår 0 og høyeste skår 8. Alle med CCI verdi 0 har fått kirurgi og ingen med CCI verdi ≥ 5 har fått kirurgi, sammenlignet med SRT der tre pasienter har CCI verdi 5. Univariat analyse ga varierende sammenheng mellom behandling og CCI etter hvilken inndeling som ble brukt, mens den multivariate analysen viste ingen sammenheng. Studien av Janssen- Heijnen *et al.* (35) viste at reseksjonsraten ble redusert ved økt komorbiditet, for pasienter < 70 år (p-verdi = 0,001) og ≥ 70 år (p-verdi = 0,04), og funnet støttes av en annen studie som viser til at komorbiditet påvirket valg av behandling ved NSCLC i tidlig stadium (32).

Ifølge studien «Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with

non-small cell lung cancer» av Janssen-Heijnen *et al.* (36) er prevalensen av rapportert komorbiditet mulig angitt høyere for studiepopulasjonen som har mottatt kirurgi grunnet grundigere preoperativ vurdering, og dette er en faktor som også kan være reell i vår studie.

5.3 Diskusjon i MDT-møte

MDT-møte er avholdt for 81% av tilfellene våre med T1-2, N0 ved UNN, sammenlignet med 85% på nasjonalt nivå hos pasienter i stadium I-III og ECOG-PS ≤ 2 . Ifølge årsrapporten for lungekreft fra 2017 regnes avholdt møte for under 90 % av pasientene som lav måloppnåelse. Det er ingen tydelige svar på årsaken til lav måloppnåelse, men årsrapporten foreslår mulige årsaker som mangelfull utfylling av utredningsmelding til Kreftregisteret blant pasienter som det har blitt avholdt møte for, at sykehuset har for dårlige rutiner for å avholde MDT-møter eller ulik vurdering av hvilke pasienter som anses som kandidater for kurativ behandling. Høy alder, dårlig lungefunksjon eller komorbiditet er mulige årsaker til at pasienten ikke meldes til MDT-møte (2).

I 19% av tilfellene er det trolig ikke avholdt MDT-møte ved UNN da det ikke er journalført. Av de tolv pasientene som ikke ble diskutert tverrfaglig, var det sju som gikk rett til kirurgi og fem som var vurdert inoperable. Blant de inoperable pasientene var komorbiditet en gjentakende årsak, og i ett tilfelle var årsaken redusert lungefunksjon. To av disse inoperable pasientene manglet lungefunksjonstester i journalen. Det tyder på at det for disse pasientene har blitt gjort en vurdering på at det ikke har vært nødvendig med MDT-møte, men likevel er noe av hensikten med slike møter å gi pasientene en likestilt vurdering. MDT-møtene kan brukes som en kvalitetssikring av utredningen og vurdering av pasientens behandlingsoptimaliteter. Slike møter kan øke sannsynligheten for at pasienten får behandling med kurativ intensjon og det bør tilstrebes å diskutere alle pasienter som kan være kurative i MDT. Diskusjon av pasienter i MDT-møte er også et område der fagmiljøene ønsker forbedring (2).

Dokumentasjon av årsak til behandlingsvalg i notatene fra MDT-møte kan oppfattes som utilstrekkelig i flere journaler. I to tilfeller er behandlingsvalg ikke dokumentert, men begge pasientene fikk kirurgi. Et mål for forbedring kan være å skrive mer utdypende begrunnelser for behandlingsvalg i notatene fra MDT-møte, spesielt i de tilfellene hvor pasienten vurderes

til å ikke tåle kirurgi.

5.4 Behandlingsvalg

Basert på våre resultater vurderer vi det til at behandlingsvalgene som er gjort ved UNN på vår studiepopulasjon følger det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft. Der pasienten ikke har fått kurativ behandling er dette dokumentert i journal med en utfyllende begrunnelse. Likevel var det noen av pasientene som ikke fikk kirurgi som ikke ble diskutert i MDT. Selv om pasienter i tidlig stadium NSCLC kan tilbys kirurgisk behandling kan det være risikofaktorer, eksempelvis komorbiditet og funksjonsstatus, som tilsier at kirurgi kan ha en negativ påvirkning på pasientens overlevelse på kort sikt. Pasientsikkerhet innebærer at pasienter ikke skal utsettes for unødig skade som følge av behandling, men heller ikke som følge av mangel på behandling (37). Det fremstår som at dette er lagt til grunn i de tilfellene der pasienten har blitt vurdert inoperabel eller ikke i stand til å motta behandling.

All behandling med konvensjonell stråling ble gjort i 2015. Trolig er slik behandling ikke gjort i ettertid ved UNN da SRT har erstattet konvensjonell stråling som kurativ behandling hos de inoperable lungekreftpasientene, fordi det har vist seg å ha en bedre langtidsoverlevelse (38). Muligens kunne disse pasientene fått SRT dersom denne behandlingen ikke hadde vært i startfasen på dette tidspunktet.

Pasienter som ikke har fått kurativ behandling

I Norge var det 13 % som ikke mottok kurativ behandling i 2015-2016 for NSCLC i stadium I, og sammenlignet med Englands 26 % ikke-kurative pasienter hadde Norge et godt resultat (39). I vår studiepopulasjon var det fem pasienter som ikke fikk kurativ behandling, karakterisert med høyere CCI og lavere lungefunksjon enn de andre behandlingsformene. Det fremstår som at det ble gjort velbegrunnede valg for hvorfor disse pasientene ikke fikk kurativ behandling.

Kirurgi versus SRT

Av totalt 63 pasienter var det 57 % som fikk kirurgi og 30 % som fikk SRT. I en upublisert studie fra 2015-2016 på alle pasienter med NSCLC stadium I i Norge ble det vist at pasientene oftest fikk kirurgi (55 %) mens SRT (29 %) var nest vanligste behandlingsmodalitet (39). Disse funnene viser at kirurgi fortsatt er den vanligste kurative behandlingen i Norge, men bruken av SRT til pasienter som vurderes inoperabel er klart økende (2).

Schonewolf *et al.* finner at pasienter med lunge eller hjerte-karsykdom (hhv. 36 % og 12 %), lav lungefunksjon (p-verdi = 0,003), høyere CCI, tumor i øvre venstre lobus (p-verdi < 0,05) og høyere PS (7,5 %) er årsaker til at pasienter blir vurdert inoperabel (24). Fra vår studiepopulasjon på UNN fant vi liknende funn; kols, lav lungefunksjon, høyere alder og høyere ECOG-PS var forbundet med SRT.

Per i dag er det ikke fastsatt klare kriterier for hvem som skal få kirurgi og hvem som skal få SRT. SRT har i flere studier vist lovende prognoser, blant annet kortsiktig overlevelse på høyde med kirurgi som kan bidra til at pasienter får en større reel valgmulighet i behandlingsvalg uten at det påvirker prognose i betydelig grad (24, 40). Likevel viser en metaanalyse av Hui Li *et al.* at kirurgi har en bedre *overall survival* og *distant control* for tidlig stadium NSCLC, men ingen forskjell ble funnet mellom kirurgi og SRT på overlevelse ved ett og tre års sykdomsfrihet (41). Det mangler fortsatt randomiserte studier på studier som sammenligner kirurgi og SRT, tre slike studier ble avsluttet tidlig grunnet lav tilslutning (42). En japansk studie publisert nylig viste at SRT kan være et alternativt behandlingsvalg for pasienter over 80 år, uavhengig om de anses som medisinsk operabel eller ikke, da resultater av denne behandlingen viste høy residiv-fri overlevelse og *overall survival* med minimal høygradig toksisitet ved tidlig-stadium NSCLC (43). Det er ikke alltid pasienten selv ønsker kirurgi, og i disse tilfellene kan SRT være et godt alternativ.

Multivariat regresjonsanalyse med subgruppene kirurgi og SRT

Alder, ECOG-PS og CCI viste seg å ha en signifikant sammenheng med behandling i univariate analyser. For å se om dette også var tilfellet etter justering av ulike faktorer ble det gjennomført multivariat regresjonsanalyse. Her finner vi at pasienter med høy ECOG-PS (OR

112,537) og høy alder (OR 11,181) har høyere odds for å få SRT enn de med lavere ECOG-PS og lavere alder (p-verdi hhv. 0,001 og 0,038) (Tabell 4-4). Det ble ikke funnet assosiasjon mellom komorbiditet, alder og valg av behandling (p-verdi = 0,131 og 0,708). En liknende studie fant i multivariat analyse en sammenheng der høy alder og høyere antall komorbiditet førte til at flere ikke fikk behandling etter retningslinjene (32). Vårt funn viser derimot at pasientene fikk behandling etter retningslinjene, da både ECOG-PS, lungefunksjon og komorbiditet er viktige faktorer i utredning og vurdering av operabilitet som nevnt i handlingsprogrammet for lungekreft. Denne analysen er basert på en liten studiepopulasjon (n = 44) og resultatet kunne vært styrket om utvalget hadde vært større.

Vi hadde forventet en tydelig sammenheng mellom behandling og CCI, men den logistiske regresjonsanalysen vår ga ingen holdepunkt for dette når vi justerte for andre faktorer. Univariat analyser viste at den kontinuerlige skalaen og den grupperte skalaen for CCI var signifikant, i motsetning til den dikotomiserte. Likevel synes det som komorbiditet har vært en medvirkende faktor ved valg av behandling ut fra journalførte notater.

En logistisk regresjonsanalyse kan bidra til å måle sammenhenger mellom et utfall og en forklaringsvariabel samtidig som den kontrollerer for effekten av andre variabler. Vårt materiale har begrenset størrelse med bare 44 pasienter inkludert i regresjonsanalysen slik at det er begrenset med styrke om gruppene blir for små. Vi valgte derfor en gruppeinndeling som er grov, og bare to kategorier. Det gjør at vi mister en del av informasjonen som finnes i dataene. Eksempelvis alder skulle gjerne vært brukt som en kontinuerlig variabel men grunndataene våre klassifiserte alder i 10-års aldersgrupper av personvern hensyn.

Andre utfordringer som kan påvirke regresjonsmodellen er at det kan se ut som at det er en mulighet for at ECOG data som registrert til Krefregisteret er tilpasset situasjonen i ettertid. Vi baserer det på at ECOG ikke ble gjenfunnet i journalen og at Kreftmeldinger normalt sett fylles ut i ettertid. Vi fant eksempelvis støtte gjennom journalnotater for at komorbiditet hadde en betydning for behandlingsvalg, det var signifikant i noen univariate analyser og ikke i multivariate. Selv om ikke modellen bekrefter det som en faktor av betydning er vi åpne for at modelltilpasningen ikke er optimal. Effekten av ECOG var betydelig kraftig og en overestimert av den, på bakgrunn av mulig informasjonsbias, som igjen kan være årsaken til at en reel effekt av CCI forsvinner i modellen.

Alder som faktor for behandlingsvalg

I vår studie var den gjennomsnittlige alderen for hele studiepopulasjonen 70 år, som er nokså lik den nasjonale mediane alderen på 71 år ved diagnosetidspunkt (2). De ≥ 70 år har fått kirurgi i 56 % av tilfellene og SRT i 44 % av tilfellene, sammenliknet med aldersgruppen < 70 år som fikk behandling med kirurgi i 78 % og SRT 22 % av tilfellene. Kun 5 % av pasienter som ble operert for lungekreft var 80 år eller eldre i Norge i 2017 (27). I vår studie fant vi at 8 % av opererte pasienter var 80 år eller eldre. Disse to studiene er ikke helt sammenlignbare grunnet ulike definisjoner for stadium og ulike tidsperioder. Ved å dele alder i tiår fra 40-80 år så vi en signifikant sammenheng mellom alder og behandling, p-verdi på 0,032 ved univariat analyse. Regresjonsanalysen underbygger denne sammenheng med en signifikant p-verdi på 0,038.

I en artikkel av Janssen-Heijnen *et al.* med tidlig stadium NSCLC er alder assosiert med kirurgi, med justert p-verdi på 0,0001 (35). Samme funn gjøres både av Hillner *et al.* (44), Driessen *et al.* (45) og den upubliserte studien av Damhuis *et al.* (39), men her må også andre faktorer tas med i betraktning da eldre ofte har mer komorbiditet og dårligere funksjonsstatus (32). Ifølge en annen studie av Janssen-Heijnen *et al.* så det ut til at alder, spesielt hos pasienter med lokalisert sykdom, var en faktor som hadde større påvirkning på behandlingsvalg enn komorbiditet (36).

Kirurgi har vist seg å ha god overlevelse også hos eldre, men risiko for postoperative komplikasjoner er høyere og derfor kan SRT være foretrukket hos noen pasienter. Likevel har Norge en høy reseksjonsrate og trolig får flere skrøpelige eldre kirurgi i Norge sammenliknet med tilsvarende pasienter i Nederland og England (39). Ifølge flere studier får eldre pasienter med lungekreft sjeldnere aktiv behandling grunnet kronologisk alder og det bør tilstrebes å gi behandling etter biologisk alder (32, 33).

Samvalg

Basert på journalnotater fikk pasienter medbestemmelse i behandlingsvalget i seks tilfeller, men det er mulig dette gjelder flere som ikke er journalført. I artikkelen av Mokhles *et al.* kommer det fram at pasienter ofte ønsker å være involvert i valg av behandling, noe som 74 % av pasienten i studien fikk (40). Samme artikkel presenterte også at en betydelig andel pasienter føler seg ikke tilstrekkelig informert, og rundt 40 % opplevde konflikter i

forbindelse med behandlingsvalget. Informasjon til pasienten om fordeler og ulemper med behandlingen og inkludering i behandlingsvalget bør vektlegges for å øke pasientens kunnskap og tillit til legens avgjørelser.

Behandlingsvalg for pasienter sett opp mot bostedsfylke

Det var færre pasienter fra Finnmark som fikk kirurgi. I studien vår så vi at pasientene herfra hadde betydelig høyere komorbiditet og lavere funksjonsstatus enn pasientene fra Nordland og Troms, som kan forklare i hvert fall delvis årsaken til at færre pasienter vurderes som operabel. Studier har tidligere vist at andelen røykere er høyere i Finnmark og at det generelt er mer komorbiditet blant pasientene her, slik at funnene vi har stemmer godt overens med tidligere studier (4).

5.5 Registreringsavvik

Det var flere variabler tilsendt fra Krefregisteret vi kunne sammenligne med opplysninger hentet fra pasientjournaler ved UNN, men vi valgte å fokusere på MDT-møte og ECOG-PS. Ved sammenligning av data fra Krefregisteret og pasientjournaler ved UNN observerte vi flere registreringsavvik. Studiepopulasjonen var definert ut fra pasienter innmeldt i gitte lave stadier til Krefregisteret og vi vet fra dekningsgraden at UNN ikke har registrert alle pasientene, men det er usikkert hvor god dekningsgraden til slutt er fordi UNN ble informert om hvilke pasienter som manglet og ble oppfordret til å melde dem inn i forkant av dette prosjektet.

Registrering av MDT-møter samsvarer delvis med det som er avholdt og journalført. Det er journalført og avholdt i 51 tilfeller, men kun 45 av disse er meldt avholdt til Krefregisteret. I sju tilfeller har sykehuset meldt om avholdt møte, men etter gjennomgang av journaler finnes det ingen notater fra MDT-møte. Dette er registreringsavvik som lett kan unngås dersom det innføres bedre rutiner for utfylling av kreftmeldingene.

ECOG-PS er registrert til Krefregisteret for en stor andel pasienter, men gjenfinnes kun i fire pasientjournaler, der to ikke samsvarer med Krefregisteret og de siste ikke er meldt inn til Krefregisteret. De tre variablene for ECOG-PS fra Krefregisteret samsvarte i stor grad, men i totalt åtte tilfeller var verdien større før kirurgi enn ved behandlingsbeslutning og redusert i

tre tilfeller. ECOG-PS før strålebehandling var kun avvikende i ett tilfelle. Det er ikke usannsynlig at verdiene er svingende da pasienten kan ha hatt en forverring eller forbedring i sin helsetilstand, men det er snakk om dager fra behandlingsbeslutning til behandlingsstart, slik at store endringer i funksjonsstatus er mindre sannsynlig. Registrering til kreftregisteret bør gjøres så tidlig som mulig i pasientforløpet for å tilstrebe mest mulig korrekt registrering.

5.6 Aspekter ved oppgaven

Styrker

Materialet studien er basert på er tilsendt data fra Kreftregisteret og innhentede opplysninger fra pasientens journal. Styrken ved dette er at man for flere av variablene får opplysninger fra to ulike kilder om hvilken type behandling pasienten har fått, om det er avholdt MDT-møte og informasjon om pasientens funksjonsstatus. Vi er to studenter som har innhentet opplysningene fra journal sammen, dermed har vi diskutert mye underveis og sjekket opp flere ganger underveis at registreringene våre samsvarer med opplysningene i journal. Arbeidet med å hente ut opplysninger har vi gjort grundig, vi har fått utfyllende opplysninger om hvilken utredning pasienten har gått gjennom og lest i alle legenotater der det har kunnet stå opplysninger relevant for på hvilket grunnlag behandlingsvalget er tatt.

For å kontrollere for effekten av de ulike variablene, både med tanke på interaksjoner og konfundering, ble det kjørt en multivariat analyse med flere av de viktigste variablene. Som et utgangspunkt skulle det være en styrke med studien vår, men av forhold nevnt under multivariat regresjonsanalyse tidligere i diskusjonsdelen kan vi ikke legge for mye vekt på denne.

Svakheter

Det er flere svake sider med denne studien, blant annet en liten studiepopulasjon på 63 inkluderte tilfeller med tidlig stadium NSCLC. I vår studie får vi ikke undersøkt alle pasientene i valgte stadier ved UNN da vi ikke vet hvor stor andel av pasientene i våre inkluderte stadier som er rapportert om til Kreftregisteret, noe som reduserer studien validitet.

Bias kan forekomme i alle faser av en studie. Vi anser vår studie uten seleksjonsbias, men har flere informasjonsbias og konfunderende faktorer.

Informasjonsbias

Studien vår er en retrospektiv pasientserie. Da vi har valgt dette studiedesignet må vi gå ut fra at alt er ført korrekt i pasientens journal når det kommer til utredning og behandling. Vi har fått erfare at det i flere journaler mangler informasjon om for eksempel utredning. Dersom sykdomstilstander ikke er nevnt i innkomstjournalen eller i journalnotater har vi ikke registrert tilstanden og heller ikke tatt den med i CCI-skåren, slik at om vi faktisk har fått med all relevant komorbiditet er usikkert. Ved uthenting av opplysninger har vi vært nødt til å gjøre flere egne tolkninger fra journalnotater med beskrivelse av behandlingsvalg. Her har det imidlertid vært en fordel at vi har vært to personer som sammen har diskutert registreringen av variablene. Overnevnte faktorer kunne vi hatt bedre kontroll over ved et prospektivt studiedesign.

Dette har vært en omfattende studie der vi har jobbet selvstendig med å innhente og bearbeide materialet samt skrivearbeidet. Vi har gjennom vårt arbeid møtt på flere utfordringer, blant annet mangler vi i noen tilfeller klinisk kunnskap som kunne vært en fordel når vi har tolket kliniske beslutninger som er blitt tatt. Med det faktum at vi har jobbet så selvstendig med oppgaven kan også anses som en utfordring da det gir høyere risiko for informasjonsbias enn om det var spesialister som gjorde det samme arbeidet.

Konfunderende faktorer

Røykestatus var en parameter vi i utgangspunktet ønsket å ha med i studien da dette anses som en viktig risikofaktor for lungekreft og det mulig er en konfunderende faktor til behandlingsvalg. Fordi røyking regnes for å være en sensitiv personopplysning og vi ikke søkte spesifikt om å ha denne med til Personvernombudet og Helsedirektoratet, har vi ikke tatt denne med i studiens analyser. Sosioøkonomisk status er også en konfunderende faktor som det ikke er tatt hensyn til i denne studien. Dette er en variabel som ikke registreres til Kreftregisteret, og som dermed er vanskelig å få inkludert i studier på nåværende tidspunkt og ikke minst med et retrospektivt studiedesign.

Overføringsverdi til praksis

Dette er en kvalitetsikringsstudie ved lungeavdelingen på UNN Tromsø og dermed er endel av funnene begrenset til UNN og kan ikke generaliseres. Vi har en liten studiepopulasjon som

kan svekke våre resultater, men en god del av funnene våre på utfallsvariabler for behandling stemmer overens med liknende studier (32, 44, 45). I utgangspunktet ble det diskutert å gjøre dette prosjektet ved flere norske sykehus for å kunne sammenligne funn, noe som viste seg å bli for omfattende. Det kan med fordel gjøres liknende studier på de resterende sykehusene i Norge som tilbyr samme behandlinger, for å få en bedre oversikt på hvor mye CCI og funksjonsstatus påvirker behandlingsvalget for denne pasientgruppen og for å kunne sammenligne resultatene.

6 Konklusjon

Det fremstår som pasientene med NSCLC i stadium T1-2, N0 i vår pasientgruppe på UNN Tromsø har fått behandling etter retningslinjene. 92 % av pasientene fikk kurativ behandling, de resterende som ikke har fått kurativ behandling er redegjort for. Ved analyse med subgruppene kirurgi og SRT var lav alder og ECOG-PS samt høy FEV1% og DLCO faktorer assosiert med kirurgisk behandling. Noe overraskende hadde CCI ved multivariat analyse ikke en signifikant sammenheng med behandling.

I noen tilfeller ble det oppdaget registreringsavvik og manglende rapportering til Kreftregisteret. Det anbefales derfor videre at registrering til Kreftregisteret bør gjøres fortløpende, slik at kvaliteten på data som innrapporteres forbedres og at opplysningene samsvarer med journal. Videre bør det tilstrebes å diskutere alle pasienter som vurderes til kurativ behandling i MDT-møte og det bør i journal komme tydeligere fram begrunnelse for behandlingsvalg. ECOG-PS bør journalføres hos alle pasienter. Vårt studiedesign med en liten studiepopulasjon er en svakhet, og det bør i fremtiden gjøres større studier på flere sykehus for å se på effekten av disse variablene og sammenligne behandlingsvalg for denne pasientgruppen med tidlig stadium NSCLC.

7 Referanseliste

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Årsrapport 2017 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Rapport. Oslo: Krefregisteret; 2018. Contract No.: ISBN: 978-82-473-0063-3.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. Contract No.: IS-2924.
4. Utbredelse av sigarettøyking i Norge [Nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018 [oppdatert 19. juni 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/tobakk norge/bruk-av-tobakk/utbredelse-av-sigarettøyking-i-norge/>.
5. Cancer in Norway 2017 - cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Krefregisteret; 2018. Contract No.: ISSN: 0806-3621.
6. Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo: Krefregisteret; 2017. Contract No.: ISBN: 978-82-473-0049-7.
7. Nilssen Y, Strand TE, Fjellbirkeland L, Bartnes K, Moller B. Lung cancer survival in Norway, 1997-2011: from nihilism to optimism. *Eur Respir J*. 2016;47(1):275-87.
8. Larsen IK, Myklebust TÅ, Robsahm TE, Ursin G, Grimsrud TK, Skare BG, et al. Spesialnummer: Kref i Norges fylker 1954–2013. I *Cancer in Norway 2013 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo; Krefregisteret, 2015.
9. Årsrapport 2013-2014 fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo: Krefregisteret; 2015.
10. Regional kreftplan 2014-2021 [Nettdokument]. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2013 [oppdatert 2. september 2013]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20sentre%20og%20fagr%C3%A5d/Regionalt%20kompetansesenter%20for%20lindrende%20behandling/Regional%20kreftplan%202014-2021.pdf>.
11. Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft [Nettdokument]. Oslo: Krefregisteret; 2020 [oppdatert 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/Registrene/Kvalitetsregistrene/Kvalitetsregister-for-lungekreft/>.
12. Øvsthus KK. LEAN-metoden i diagnostisk pasientforløp hos lungekreftpasienter: en oppfølgingsstudie to år etter implementering [Mastergradsoppgave]. Tromsø: Universitet i Tromsø; 2013.
13. Helsedirektoratet. Kapittel 3: Utredning av lungekreft. 2017 10.desember 2014. I: *Pakkeforløp lungekreft* [Internet]. Oslo: Helsedirektoratet, [sitert 23.august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/lungekreft>.
14. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. In: Reckamp KL, editor. *Lung Cancer: Treatment and Research*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 301-22.
15. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1367-80.

16. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. In: Reckamp KL, editor. Lung Cancer: Treatment and Research. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 47-75.
17. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *European journal of cancer*. 1996;32(7):1135-41.
18. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *The Annals of Family Medicine*. 2009;7(4):357-63.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1987;40(5):373-83.
20. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(11):1245-51.
21. Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S, Lantuejoul S, Fournieret P, Brambilla E, et al. Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):480-6.
22. Duma N, Kothadia SM, Azam TU, Yadav S, Paludo J, Vera Aguilera J, et al. Characterization of Comorbidities Limiting the Recruitment of Patients in Early Phase Clinical Trials. *The Oncologist*. 2019;24(1):96-102.
23. Pakkeforløp på kreftområdet [Nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet; 2014 [oppdatert 2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/generell-informasjon-for-alle-pakkeforlovene-for-kreft/pakkeforlop-pa-kreftområdet>.
24. Schonewolf CA, Heskell M, Doucette A, Singhal S, Frick MA, Xanthopoulos EP, et al. Five-year Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Versus Medically Inoperable Stage I Non-small-cell Lung Cancer: Analysis by Operability, Fractionation Regimen, Tumor Size, and Tumor Location. *Clinical Lung Cancer*. 2018.
25. Rostad H, Naalsund A, Norstein J, Jacobsen R, Aalokken T. Er behandlingen av lungekreft i Norge god nok? *Tidsskr Nor Legeforen*. 2002;122(23):2258-62.
26. S. A. Store steg for lungekirurgien [Nettartikkel]. Tromsø: Pingvinavisa, Universitetssykehuset Nord-Norge; 2019 [oppdatert 5. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.pingvinavisa.no/store-steg-for-lungekirurgien/>.
27. Solberg S. Thoracic surgery in Norway 2017 Rikshospitalet, Oslo: Norwegian Association for Cardiothoracic Surgery; 2018 [oppdatert 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/Norsk-thoraxkirurgisk-forening/registre/lungekirurgiregisteret/>.
28. Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, Higgins GS, McGale P, Partridge M, et al. Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(4):736-47.
29. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Kreftregisteret (Kreftregisterforskriften), (2001).
30. Charlson Comorbidity Index (CCI) [Nettdokument]. MDcalc.com; 2005-2020. Tilgjengelig fra: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>.
31. Lov om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven), (1999).
32. De Rijke J, Schouten L, Ten Velde G, Wanders S, Bollen E, Lalisang R, et al. Influence of age, comorbidity and performance status on the choice of treatment for

- patients with non-small cell lung cancer; results of a population-based study. *Lung Cancer*. 2004;46(2):233-45.
33. Blanco JAG, Toste IS, Alvarez RF, Cuadrado GR, Gonzalvez AM, Martín IJG. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age and ageing*. 2008;37(6):715-8.
 34. Belot A, Fowler H, Njagi EN, Luque-Fernandez M-A, Maringe C, Magadi W, et al. Association between age, deprivation and specific comorbid conditions and the receipt of major surgery in patients with non-small cell lung cancer in England: A population-based study. *Thorax*. 2019;74(1):51-9.
 35. Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, Crommelin MA, Coebergh J-WW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung cancer*. 1998;21(2):105-13.
 36. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens V, Smeenk FW, Van Geffen H, Coebergh J. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004;59(7):602-7.
 37. Helsedirektoratet. Kapittel 1: Formål og virkeområde. 2017 21. mars 2017. In: *Ledelse og kvalitetsforbedring i helse- og omsorgstjenesten* [Internet]. Oslo: Helsedirektoratet, [sitert 10. juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/ledelse-og-kvalitetsforbedring-i-helse-og-omsorgstjenesten/formal-og-virkeomrade>.
 38. Simone CB, II JFD. Additional data in the debate on stage I non-small cell lung cancer: surgery versus stereotactic ablative radiotherapy. *Annals of translational medicine*. 2015;3(13).
 39. Damhuis R, Senan S, Khakwani A, Harden S, Helland A, Strand TE. Utilization rates of Stereotactic Body Radiation Therapy for the treatment of stage I NSCLC in three European countries. *Upublisert*. 2015-2016.
 40. Mokhles S, Nuyttens J, de Mol M, Aerts J, Maat A, Birim Ö, et al. Treatment selection of early stage non-small cell lung cancer: the role of the patient in clinical decision making. *BMC cancer*. 2018;18(1):79.
 41. Li H, Shen Y, Wu Y, Cai S, Zhu Y, Chen S, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgery for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Surgical Research*. 2019;243:346-53.
 42. Moghanaki D, Karas T. Surgery versus SABR for NSCLC. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):e490-e1.
 43. Bei Y, Murakami N, Nakayama Y, Okuma K, Kashihara T, Raturi VP, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer in octogenarians and older: an alternative treatment. *Journal of Radiation Research*. 2020.
 44. Hillner BE, McDonald MK, Desch CE, Smith TJ, Penberthy LT, Retchin SM. A comparison of patterns of care of nonsmall cell lung carcinoma patients in a younger and Medigap commercially insured cohort. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1998;83(9):1930-7.
 45. Driessen E, Detillon D, Bootsma G, De Ruyscher D, Veen E, Aarts M, et al. Population-based patterns of treatment and survival for patients with stage I and II non-small cell lung cancer aged 65-74 years and 75 years or older. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(4):547-54.

8 Tabell-, figur- og bildeliste

Forside:

Bilde fra <https://nhi.no/sykdommer/lunger/svulster/lungehamartom/> som utgangspunkt, blitt beskåret og lagt til en svulst ved redigering.

Tabeller:

Tabell 1-1: TNM-klassifiseringen for NSCLC

Vi har brukt 7. utgave for stadiuminndeling av NSCLC fra 2009 (16)

Tabell 1-2: ECOG-PS

Denne tabellen er basert på tabell s. 61 i det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft (3).

Tabell 3-1: Charlsons komorbiditetsindeks (CCI)

Tabellen er basert på kalkulatoren vi har brukt og viser hvordan de ulike tilstandene vektlegges. For nærmere definering av de ulike tilstandene viser vi til kilden (30).

Tabell 4-1: Karakteristika for studiepopulasjon og lungesvulst

Tabell 4-2: Utredningsvariabler

Tabell 4-3: Komorbiditet i studiepopulasjonen

Tabell 4-4: Logistisk regresjon for den uavhengige variabelen behandlingsvalg (kirurgi / SRT)

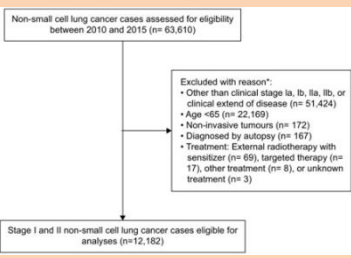
Figurer:

Figur 4-1: Behandlingsvalg

Figur 4-2: CCI-skår for pasienter som har fått kirurgi eller SRT

9 Kunnskapsevaluering

Referanse: Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S, Lantuejoul S, Fournere P, Brambilla E, et al. Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer. European Respiratory Journal. 2005;26(3):480-6.			Studiedesign: Pasientserie	
			Grade - kvalitet	Lav - middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Bestemme innvirkningen av komorbiditet på overlevelsen etter kirurgi for pasienter med stadium I ikke-småcellet lungekreft.	Populasjon 588 pasienter som fikk reseksjon av lungevev for patologisk stadium I ikke-småcellet lungekreft ved Hôpital Albert Michallon i Grenoble, Frankrike mellom 1. januar 1979 og 31. desember 2003.	De fem vanligste komorbiditetene funnet i studiepopulasjonen var kronisk lungesykdom (15,3 %), perifer karsykdom (13,4 %), koronararteriesykdom (12,7 %), ulcussykdom (10,7 %) og diabetes (6,6 %). De tre førstnevnte var assosiert med tobakksforbruk, mens de samme tre sykdommene i tillegg til diabetes og cerebrovaskulær sykdom var assosiert med alder. 26 pasienter (4,4 %) døde innen 30 dager etter reseksjonen. 27 pasienter (4,5 %) ble mistet under oppfølgingstiden og ved studiens slutt var 353 pasienter død. 2-, 3- og 5-års overlevelsen var henholdsvis 69 %, 62% og 50 %.	Sjekkliste:	
Konklusjon Komorbiditet har en signifikant innvirkning på overlevelse etter kirurgisk reseksjon hos pasienter med stadium I ikke-småcellet lungekreft. Bruken av en validert indeks for komorbiditet i prognostiske analyser av resektert ikke-småcellet lungekreft er anbefalt.	Metode Overlevedesdata ble innhentet fra hver pasient fra operasjonsdato, med en median oppfølgingstid på 104 måneder kalkulert ved bruk av « <i>Schemper og Smiths metode</i> ». Komorbiditeter ble analysert individuelt og total komorbiditet ble vurdert ved bruk av CCI. Viktige konfunderende faktorer var alder og røyking. Statistiske metoder Analyser for å sammenligne kategoriske variabler ble gjort ved bruk av Fishers eksakte test, mens det ved kontinuerlig data ble brukt uavhengig t-test.	Multivariable analyser viste at T-stadium, alder og en historie med moderat-til-alvorlig leversykdom, tidligere historie med kurert kreft, cerebrovaskulær sykdom og CCI var uavhengige prediktorer for overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? JA • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? JA • Var inklusjonskriteriene klart definert? JA • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? JA • Var responsraten høy nok? Alle pasienter fulgt opp til 5 år eller død. Frafallsanal. Ikke relevant. • Ble det brukt objektive kriterier for å validere endepunktene? JA • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? JA • Er prognostiske/konfunderende faktorer tatt hensyn til i design/analyse? JA • Var registreringen prospektiv? Blanding mellom retrospektiv og prospektiv. Var oppfølgingen lang nok! JA • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias). JA • Stoler du på resultatene? JA 	
Land	Frankrike			
År data innsamling	Retrospektiv datainnsamling av caser for 1988. Prospektiv registrering av caser fra 1988 til desember 2003.	Distribusjonen av total komorbiditet var som følgende: CCI 0 (47,1 %), CCI 1-2 (43,7 %), CCI 3-4 (8,3 %) og CCI ≥ 5 (0,8 %). Det var høy signifikant forskjell i overlevelse mellom CCI 1-2 og CCI 3-4 (<i>log rank test</i> , p = 0,002).	<ul style="list-style-type: none"> • Kan resultatene overføres til praksis? JA. Studien setter lys på at okkulte bias fra studier der pasienter med komorbiditet blir ekskludert. • Annen litteratur som støtter resultatene? Støttende resultater ikke nevnt, men presentasjon av motstridende resultatet fra andre studier • Diskusjon av studiens styrker eller svakheter? NEI • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA 	

Referanse:		Studiedesign: Kohortestudie	
Driessen E, Detillon D, Bootsma G, De Ruyscher D, Veen E, Aarts M, et al. Population-based patterns of treatment and survival for patients with stage I and II non-small cell lung cancer aged 65–74 years and 75 years or older. Journal of Geriatric Oncology. 2019;10(4):547-54.		Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Formålet med studien er å se på overlevelse og frekvensen av kirurgi, SRT (stereotaktisk radioterapi) og konvensjonell RT (konvensjonell radioterapi) hos eldre pasienter med ikke-småcellet lungecancer i stadium I og II</p> <p>Konklusjon</p> <p>Pasienter over eller lik 75 år hadde en dårligere overall survival (OS), fikk oftere SRT, konvensjonell RT og BSC (best supportive care) og sjeldnere kirurgi sammenlignet med pasienter i alderen 65-74 år. 1 års OS var lik for kirurgi og SRT, men langtids OS var bedre for de som fikk kirurgi.</p> <p>Land</p> <p>Nederland</p> <p>År datainnsamling</p> <p>2010-2015</p>	<p>Populasjon:</p>  <p>Hovedutfall:</p> <p>Overlevelse og behandlingsvalg hos eldre pasienter</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Bruk av SPSS statistics 24.0. Deskriptiv statistikk og OS ble sammenliknet mellom de to aldersgruppene og forskjellene analysert med X²-test for kategoriske variabler og Mann-whitney U test for kontinuerlige variabler. OS visualisert ved Kaplan-Meiers metode. Gjennomsnittlig oppfølging ble estimert ved revers Kaplan-Meier metode. Hazards Ratios (HRs) for mortalitet kalkulert ved bruk av Cox Proportional hazard regression analyse.</p>	<p>Pasienter i alderen 65-74 år fikk kirurgi oftere sammenliknet med de over eller lik 75 år (stadium I 55% vs. 27%; stadium II: 65% vs. 35%), de fikk sjeldnere SRT (I: 29% vs. 42%; II: 5% vs. 11%) og BSC som monoterapi enda sjeldnere (I: 8% vs. 19%; II: 9% vs. 25%).</p> <p>To eller flere komorbiditeter var sjeldnere hos de i alderen 65-74 år (66%) sammenliknet med de over eller lik 74 år (73%)</p> <p>Gjennomsnittlig oppfølging var 58 måneder. Blant de i alderen 65-74 år i både stadium I og II etter 2 år viser kirurgi (Både VATS og Torakotomi) en høyere OS sammenliknet med SRT og konvensjonell RT, det samme resultatet gjelder for de over eller lik 75 år ved stadium I. Derimot hos de i stadium II hadde VATS overlegent høyere OS etter 2 år. Innen 2 år hadde både SRT og VATS liknende OS, etter 3 år hadde både SRT og torakotomi lavere OS enn VATS.</p> <p>1 års OS var signifikant høyere hos pasienter i alderen 65-74 år sammenliknet med de over eller lik 75 år (I: 87% vs. 78%; II: 74% vs. 60%), det samme ved 5 års OS (I: 49% vs. 31%; II: 36% vs. 18%).</p> <p>Etter justering for kjønn, histologi, stadium, behandling og komorbiditet var HR for død høyere hos pasienter over eller lik 75 år sammenliknet med de i alderen 65-74 år (I: HR 1.3, 95% konfidensintervall (CI) 1.1-1.5; HR 1.3 95% CI 1.1-1.7).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? JA Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? NEI, ulik alder hos pasientene i de to gruppene Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? JA Er den som vurderte resultatene blindet for gruppetilhørighet? Ikke relevant Var studien prospektiv? Nei, retrospektiv Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA Er det utført frafallanalyser?: NEI Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? NEI Tror du på resultatene? JA Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? NEI, ikke relevant Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA, flere artikler som styrker resultatene Hva betyr resultatene for endring av praksis? Funnene i studien setter fokus på at behandlingsvalg hos eldre ikke kan baseres på alder alene, men andre faktorer må tas med i beslutningen <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> Stor nasjonal studiepopulasjon hvor behandling og overlevelse ikke er økonomisk påvirket grunnet gratis og lik helsehjelp til alle Høy kvalitet på datamaterialet, god tilgjengelighet på informasjon om komorbiditet og fullstendig informasjon om gitt behandling <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> Observasjonsstudie Informasjon om årsak til behandlingsvalg, performance status, stråledose, innleggelser, fullføring av behandling, lungefunksjon og komplikasjoner var ikke tilgjengelig. Kun 18% av pasientene hadde kjent komorbiditet, kun i sørostlige deler av Nederland

Referanse:		Studiedesign: Pasientserie	
Belot A, Fowler H, Njagi EN, Luque-Fernandez M-A, Maringe C, Magadi W, et al. Association between age, deprivation and specific comorbid conditions and the receipt of major surgery in patients with non-small cell lung cancer in England: A population-based study. Thorax. 2019;74(1):51-9.		Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke assosiasjonen mellom spesifikke komorbide tilstander opp mot hvem som har mottatt kirurgisk behandling blant pasienter med NSCLC, samt se om sosioøkonomisk ulikhet kan forklare hvilken behandling pasientene får.	<p>Populasjon Pasienter diagnostisert med NSCLC i England i 2012 (n = 31 351). Data er innhentet fra det nasjonale krefteregisteret og koblet til «Hospital Episode Statistics» (HES) og «National Lung Cancer Audit» sine data, med henholdsvis høyere enn 99 % og 83 % suksessfull kobling mellom pasientdataene. Det er innhentet informasjon om stadium, <i>performance status</i> (PS) og komorbiditet, samt identifisert pasienter som har mottatt kirurgisk behandling.</p> <p>Deprivasjon ble målt ved bruk av «Income Domain» fra «the 2010 England Indices of Multiple Deprivation», der man får en score ut fra vurdering av flere indikatorer. Hovedutfall var kirurgi eller annen behandling. Konfunderende faktorer var stadium og overvekt.</p> <p>Statistiske metoder Det ble gjort to ulike multivariat logistisk regresjon og beregnet årsaksspesifikk fare for død og kirurgi ved bruk av en semi-parametriske Cox modell. Ved begge analysene ble det benyttet multipl imputering for manglende data.</p> <p>Stadium ble diktomisert i to grupper (tidlig- (I og II) og sent stadium (III og IV). For å bedømme styrken på assosiasjonen mellom utfall og deprivasjonsscore ble det brukt likelihood ratio test (LRT). Wald test fra estimerte parametere innhentet etter MI ble brukt for å vurdere styrke på assosiasjonen mellom utfall og deprivasjonsscore.</p>	<p>Hovedfunn - Sterkest prediktor for å motta kirurgi var ikke overraskende stadium, da kirurgi sjelden tilbys de med avansert lungekreft. - Dårlig PS (2, 3 eller 4) reduserte dramatisk oddsene for å motta kirurgi (OR 0.15, 95 % CI 0.13-0.17). - Registrert diagnose kongestiv hjertesvikt ga OR 0.55, 95 % CI 0.40-0.74), cerebrovaskulær sykdom OR 0.58 95 % CI 0.45-0.76 og kols OR 0.50, 95 % CI 0.43-0.57 for kirurgi. - De som hadde tatt PET-CT hadde en økt odds for å motta kirurgi (OR 3.65) og kvinner hadde høyere odds enn menn (OR 1.22). - Joint Wald test viste evidens for forskjellig sannsynlighet for å motta kirurgi ved deprivasjon (p<0,01 ved X2-test som sammenlignet modeller med og uten deprivasjonsscore. Dette ble også bekreftet av 30 LRT, alle viste sterk assosiasjon mellom kirurgi og deprivasjonsscore.</p> <p>Komorbiditet spiller altså en viktig rolle for om pasienter gjennomgår kirurgi, men forklarer ikke fullstendig ut de sosioøkonomiske forskjellene man observerer blant tidlig-stadium NSCLC-pasienter, selv etter å ha justert for kovariater som alder, stadium og PS. Framtidige undersøkelser på tilgang til og avstand til spesialiserte sykehus, så vel som pasientoppfatninger og pasientvalg i mottageligheten for kirurgi, kan frigjøre disse persisterende sosioøkonomiske ulikhetene.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? JA • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? JA • Alle aktuelle pasienter inkludert. JA • Var inklusjonskriteriene klart definert? JA • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? NEI • Var responsraten høy nok? Ikke relevant • Frafallsanalyse? Ikke relevant • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? JA • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? JA • Er prognostiske/konfunderende faktorer tatt hensyn til i design/anal? JA • Var registreringen prospektiv? NEI • Var oppfølgingen lang nok? JA • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? JA • Stoler du på resultatene? JA • Kan resultatene overføres til praksis? JA, men evt. hvordan?? • Annen litteratur som støtter resultatene? JA <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke - Bruk av populasjons-basert krefteregisterdata koblet til NLCA- og HES-data og bruk av multipl imputering ved manglende data istedenfor å forkaste data eller behandle dem i andre kategorier. • Svakhet Informasjonen om komorbiditet er innhentet fra HES-datasett, dermed vet man ikke om komorbiditet-statusen til pasienter som aldri har benyttet spesialisthelsetjenesten og antar derfor mulig feilaktig at de ikke har andre komorbiditeter. Komorbiditet kan bli underestimert. <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA</p>
Konklusjon	Det er sterk evidens for at komorbiditetene hjertesvikt, cerebrovaskulær sykdom og kols reduserte mottageligheten av kirurgi for pasienter med tidlig-stadium NSCLC. Det observeres også en sosioøkonomisk forskjell i hvem som mottar kirurgi; mindre velstående pasienter mottar sjeldnere kirurgi. Det ses også en betydelig forskjell i mottageligheten for kirurgi hos de ulike aldersgruppene.		
Land	England		
År data innsamling	Data innhentet retrospektivt fra alle pasienter diagnostisert i 2012. Alle pasienter har blitt fulgt opp for oppdatering av vitalstatus tom. 31. desember 2015.		

Referanse:			Studiedesign: Kohortestudie	
Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. European journal of cancer. 1996;32(7):1135-41.			Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Formålet med studien var å sammenligne Karnofsky's index of performance status (KPS) og <i>The Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status</i> (ECOG-PS) sin prediktive validitet. I tillegg lage en konverteringstabell mellom måleverktoyene, ved å se på mulige faktorer som kan påvirke ekvivalensen</p>	<p>Populasjon: 536 pasienter med en cytologisk eller histologisk diagnostisert lungekreft ved A. Carle Hospital of Chest Diseases. Inkluderte stadium: stadium 0, I, II, IIIa, IIIb og IV.</p> <p>Hovedutfall: Sammenligne ECOG-PS og KPS før, under og etter behandling.</p> <p>Datainnsamling: Datainnsamling før, under og etter behandling. Ved hver oppfølging av pasient ble klinisk, laboratorisk og radiografiske undersøkelser utført samt PS. De som fikk kjemoterapi, radioterapi eller medisinsk symptomatisk behandling ble fulgt opp hver måned. De som fikk kirurgisk reseksjon ble fulgt opp hver 3.måned de første to årene, deretter to ganger i året.</p>	<p><i>Performance Status</i> var signifikant i alle analyser, uavhengig av type målingsverktøy og kriterier satt for koding.</p> <p>KPS og ECOG-PS hadde en sterk relasjon (Spearman R= -0.869).</p> <p>Korrelasjon mellom målingsverktøyene var vedvarende uendret før og etter behandling, ved avansert og begrenset sykdom, respons eller ikke respons til behandling, og forskjellige assessorer (R indices ranging from -0.825 to -0.901). En trepunkts konverteringstabell viste høyeste rate av suksess med en total prosent på 84% (grade 1: KPS 100, 90, 80 og ECOG PS = 0, 1; grade 2: KPS = 70, 60 og ECOG PS = 2; grade 3: KPS < 60 og ECOG PS= 3, 4).</p> <p>Både univariate og multivariate analyser for overlevelse ved både KPS og ECOG-PS viste prognostisk validitet, men KPS var ikke like god til å skille prognose mellom pasienter som ECOG-PS.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? JA • Er den som vurderte resultatene blindet for gruppetilhørighet? NEI • Var studien prospektiv? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI, ingen frafall i studien • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? JA • Tror du på resultatene? JA • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? NEI, ikke relevant • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA • Hva betyr resultatene for endring av praksis? For å se på PS bør ECOG-PS brukes hos lungekreftpasienter. Studier bør gjøres for å se om måleverktøyet også kan implementeres ved andre sykdommer enn kun lungekreft. <p>Styrker som forfatterne diskuterer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS og KPS ble brukt hos hele studiepopulasjonen og pasientene har blitt fulgt opp av de samme klinikerne • Stor og homogen pasientgruppe som ble fulgt opp i en 6 års periode 	
Konklusjon	<p>ECOG-PS har muligens en bedre prediktiv validitet enn KPS og bør derfor foretrekkes for KPS.</p>			
Land	Italia			
År data innsamling	Mellom September 1988 til August 1994			
	<p>Statistiske metoder: Overlevelseskurver ble laget ved bruk av Kaplan-Meier. Forskjeller i overlevelse ble testet ved bruk av log-rank test. Multivariat overlevelsesanalyser ved bruk av Cox' proportional hazards regression model. To modeller ble testet: 1. Modeller med både KPS og ECOG-PS i tillegg til andre prognostiske variabler. 2. Modeller med enten KPS eller ECOG. Spearman rank test for å estimere korrelasjon mellom PS scorere. Data analysert ved bruk av STATISTICA (1993).</p>			

Referanse: Mokhles S, Nuyttens JJME, de Mol M, et al. Treatment selection of early stage non-small cell lung cancer: the role of the patient in clinical decision making. <i>BMC Cancer</i> . 2018;18(1):79. Published 2018 Jan 15. doi:10.1186/s12885-018-3986-5			Studiedesign: Kohortestudie															
			Grade - kvalitet lav – middels															
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste															
Undersøke rollen og opplevelsen pasienter med tidlig-stadium NSCLC har når det kommer til beslutningsprosessen på behandlingsvalg i nåværende kliniske praksis.	Populasjon: 155 pasienter med stadium I og II NSCLC fra tre ulike nederlandske sykehus, svarprosenten var på 54 % altså 84 pasienter deltok i studien. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mtp. baseline-karakteristika mellom pasientene som valgte å delta i studien sammenlignet med de som ikke ønsket å delta.	Hovedfunn Delt beslutningstaking er en viktig del av pasientsentrert kreftpleie da det vektlegger fordeler og ulemper av behandlingsvalg og samtidig tar med pasientens verdier og preferanser med i betraktning. Hoveddelen av pasienter i denne studien synes det er viktig å være involvert og angir at de føler seg tilstrekkelig involvert av sin behandler, se figur 1.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias). JA • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias) JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? JA? • Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet? ** NEI, IKKE RELEVANT? • Var studien prospektiv? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? IKKE RELEVANT • Er det utført frafallsanalyser? NEI, IKKE RELEVANT • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? IKKE RELEVANT • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? JA • Tror du på resultatene? JA • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? LITEN STUDIE, MEN RESULTATENE SANNSYNLIG OVERFØRINGSVERDI TIL LIGNENDE STUDIEPOPULASJONER • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA • Hva betyr resultatene for endring av praksis? MULIG STUDIEN KAN FØRE TIL BEDRE PASIENTINFORMASJON OG MER PASIENTINVOLVERING 															
Konklusjon	Datainnsamling: Prospektiv observasjonell studie. Pasientene ble behandlet enten kirurgisk eller med strålebehandling, men før behandlingsstart ble pasientene kontaktet på telefon og sendt et spørreskjema der følgende ble undersøkt: 1) Pasientkunnskap om fordeler og ulemper med behandlingsoalternativene. 2) Opplevelse med nåværende klinisk beslutningstaking (inkludert preferanse, pasientopplevelse og involvering i beslutningstaking ved bruk av ulike verktøy). 3) Forståelse av informasjon mtp. sin sykdom og behandling. Komponentene ble undersøkt ved <i>multiple choice</i> og åpne spørsmål. I tillegg ble <i>Health-related-quality-of-life</i> (HRQoL).	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Involvement in decision making</th> <th>Surgery (%)</th> <th>Radiotherapy (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>- Felt sufficiently involved</td> <td>78</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>- Found important to be involved</td> <td>78</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>- Having a choice</td> <td>71</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>- Not having a choice</td> <td>18</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>	Involvement in decision making	Surgery (%)	Radiotherapy (%)	- Felt sufficiently involved	78	68	- Found important to be involved	78	89	- Having a choice	71	79	- Not having a choice	18	7	
Involvement in decision making	Surgery (%)	Radiotherapy (%)																
- Felt sufficiently involved	78	68																
- Found important to be involved	78	89																
- Having a choice	71	79																
- Not having a choice	18	7																
	Viktige konfunderende faktorer var Utdanningsnivå, komorbiditet, stadium og røyking	Figur 1: Involvering i behandlingsbeslutning Til tross for dette opplevde en betydelig andel pasienter beslutnings- «konflikter» og følte seg uinformert (36 %). 19 % av pasientene anga mangel på opplysning om fordeler og ulemper ved behandlingsoalternativene. 40 % opplevde beslutningstakingskonflikt, og 1 av 5 i så stor grad at det gjorde dem usikker over avgjørelsen om behandlingsvalg. 17 % av pasientene anga at de var misfornøyd med avgjørelsen sin. Kun 24 % av kirurgi-pasientene og 18 % av strålings-gruppen fikk informasjon om overlevelse.																
Land	Nederland	Bifunn - HRQoL ble ikke påvirket av pasientopplevelser med delt-beslutningstaking. - Signifikant forskjell på fysisk komponent score, men ikke på mental komponent score når det kommer til kirurgi- og stereotaksgruppen.																
År data innsamling	Statistiske metoder Data er beskrevet med deskriptiv statistisk, Normalfordelte kontinuerlige variabler ble sammenlignet ved student t-test, mens ikke normalfordelte med Mann-Whitney-U-test. Diskontinuerlige variabler ble sammenlignet ved bruk av kji-kvadrat eller Fishers eksakte test. En generell lineær modell med <i>bootstrap</i> -metoden ble brukt for å se på assosiasjonen mellom punkt 1-3 ovenfor og HRQoL ved baseline.		Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> • Styrke Prospektiv studie, «unbiased» oppfatning av pasientsynet på behandlingsbeslutningen siden pasientene ble undersøkt etter diagnosen ble gitt men for selve behandlingen mottatt. • Svakhet La oppslutningsprosent (kun 54 % og n = 84). Lav responsrate etter 6 mnd og 12 mnd grunnet residiv og død slik at analyser av HRQoL ble vanskelig. 															

Referanse:			Studiedesign: Pasientserie	
Blanco JAG, Toste IS, Alvarez RF, Cuadrado GR, Gonzalvez AM, Martin IJG. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. Age and ageing. 2008;37(6):715.			Grade - kvalitet	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Formålet med studien er å se om alder og komorbiditet påvirker valg av behandling og prognose ved langtkommen ikke-småcellet lungekreft	<p>Populasjon: 294 pasienter med cyto-histologisk diagnose av ikke-småcellet lungekreft ved stadium III-B eller IV</p> <p>Eksklusjonskriterier: - <i>Performance status</i> > 2 eller - Dod før behandling av annen årsak enn neoplastisk sykdom</p> <p>Hovedutfall: Behandling gitt: aktiv behandling eller palliativ behandling</p>	<p>169 pasienter hadde komorbiditet, hvor 72 av disse hadde fler enn to komorbiditeter. Kols og hjertekar sykdom var rapportert som de vanligste komorbiditetene.</p> <p>Ved alder over 70 år var det 40.5 % som fikk symptomatisk behandling sammenliknet med 14.1 % av de over eller lik 70 år. I samme aldersgruppe var det 38% med mer enn to komorbide lidelser som fikk symptomatisk behandling, mens det var hele 65% av de over 70 år. Totalt var det flere med komorbide lidelser som fikk symptomatisk behandling (27.2%) enn de med ingen komorbiditet (11.2%)</p> <p>Sannsynligheten for å ikke få aktiv behandling korrelerer med alder over 70 år (OR: 3.38 (1.74-6.57) P= 0.0001), over eller lik to komorbiditeter (OR: 2.4 (1.22-4.71) P=0.01) eller PS 2 (OR: 5.71 (2.61-12.5) P = 0.0001)</p> <p>Median overlevelse var på 32 uker (variasjonsbredde 26-38). Det ble funnet reduserte overlevelse med alder, antall komorbiditet, diabetes mellitus, vekttap og symptomatisk behandling. Ved to eller flere komorbiditeter, symptomatisk behandling og vekttap ble det funnet dårligere prognose.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? JA • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Alle i pasientgruppen er inkludert • Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja og eksklusjonskriteriene • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Nei • Var responderaten høy nok? Ikke relevant • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? JA • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Ingen sammenlikning • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet tatt hensyn til i design/anal? NEI • Var registreringen prospektiv? Nei retrospektiv • Var oppfølgingen lang nok? JA • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? JA • Stoler du på resultatene? JA • Kan resultatene overføres til praksis/hva betyr resultatene for endring av praksis? Behandlingsvalg bør rette seg mer mot biologisk alder og det bør gjøres en grundig vurdering av pasientens komorbiditet • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja, andre artikler som styrker resultatene <p>Svakheter som forfatterne diskuterer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lite antall av komorbiditet i noen subgrupper - Retrospektiv studie - Bruk av CCI med en kvalitativ sjekkliste med ja/nei svar som ikke gir utdypende informasjon om sykdommens alvorlighet som igjen kan påvirke komorbiditetens betydning for prognose - Ikke analyser på livskvalitet som kan ha prognostisk betydning 	
Konklusjon				
Ved valg av behandling har alder og komorbiditet en signifikant innvirkning. Prognosen forverres dersom en har mer enn en komorbiditet.				
Land				
Spania	Datainnsamling:			
	Alder, kjønn, komorbiditet, vekttap, performance status, TNM-stadium, behandling og overlevelse er variabler som ble analysert			
År data innsamling				
Januar 1997 til juni 2006	Statistiske metoder:			
	Det ble brukt Student's t-test for å sammenlikne kvantitative variabler, kji-kvadrat for kvalitative variabler og logistisk regresjon for å se på faktorer som kan påvirke valg av behandling. Kaplan-Meier ble benyttet for å estimere overlevelse og log-rank test for å se på forskjeller i overlevelse mellom gruppene. For å se på den uavhengige prognostiske effekten ble <i>multivariate Cox proportional hazard model</i> brukt.			

Referanse: Bei Y, Murakami N, Nakayama Y, Okuma K, Kashihara T, Raturi VP, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer in octogenarians and older: an alternative treatment. Journal of Radiation Research. 2020.		Studiedesign: Kohortestudie	
		Grade - kvalitet	Lav - middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Formålet med studien var å undersøke effekten og toleransen av stereotaktisk strålebehandling hos pasienter over 80 år, ved å se på pasientenes karakteristika, se på kliniske utfall og strålingsrelatert toksisitet.	Populasjon: 153 pasienter med alder 80 år eller eldre, diagnostisert med tidlig-stadium NSCLC (T1-T2bN0M0) og behandlet med stereotaktisk strålebehandling fra januar 2000 til januar 2018 ved en enkeltinstitusjon i Japan. Dette var en retrospektiv studie der det ble samlet inn informasjon om pasientenes kjønn, alder, røykehistorikk, CCI, historie om tidligere lungekreft eller annen type kreft, alvorlighetsgrad av evt. kols-tilstand, samt lungefibrose-markører (KL-6 og SP-D) og CRP for behandling. Det ble også innhentet informasjon om tumorens karakteristika, inkludert lokalisasjon. Studiepopulasjonen ble delt inn i kohorter ut fra årsaken til at de fikk stereotaksi (SRT); om de ble ansett som medisinsk operabel eller ikke ønsket kirurgi. Hovedutfall: Lokal residiv-fri overlevelse (LRFS), regional residiv-fri overlevelse (RRFS), kreft-spesifikk overlevelse (CSS), progresjonsfri overlevelse (PFS), generell overlevelse (OS) og behandlingsrelatert toksisitet.	Hovedfunn Pasientene hadde en median alder på 85 år, med en variasjonsbredde på 80-94 år. Median oppfølgingstid og total overlevelse hhv. på 39,4 mnd, med variasjon fra 10 til 101 mnd, og 76 mnd. 3-års OS, PFS, CSS, RRFS og LRFS var på hhv. 65.3, 58.0, 75.7, 73.9 og 85.3 %. Strålingspneumonitt var grad 0-1, grad 2, grad 3 og grad 4 ble observert hhv. hos 135 (88.2 %), 13 (8.5 %), 4 (2.61 %) og 1 (0.6 %) pasienter. I multivariate analyser var tumorstørrelse, CRP-verdi for behandling, histologi og fysisk status for behandling signifikant assosiert med OS. Multivariate analyser viste at pasienter som ble ansett medisinsk operable hadde bedre overlevelse.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? JA Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA Ble eksposisjon og utfall målt likt og validert i de to gruppene? JA Er den som vurderte resultatene blindet for gruppetilhørighet? NEI Var studien prospektiv? NEI Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA Er det utført frafallsanalyser? JA Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? USIKKERT Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? JA Tror du på resultatene? JA Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? JA Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA Hva betyr resultatene for endring av praksis? Studien tyder på at SRT mot tidlig-stadium NSCLC kan være en alternativ behandlingsform for pasienter over 80 år, uavhengig av om de regnes som medisinsk operabel. Dette kan mulig føre til at pasienter kanskje i framtiden i større grad kan ønske behandling. Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> Svakhet Retrospektiv studie fra en institusjon, med begrenset oppfølgingsperiode. Iboende bias, inkludert avhengighet av riktig journalføring for få informasjon om pasientenes oppfølging.
Konklusjon			
Stereotaktisk strålebehandling mot lunge resulterte i høy lokal residiv-fri overlevelse og generell overlevelse med minimal høygradig toksisitet ved tidlig stadium ikke-småcellet lungekreftspasienter (NSCLC) over 80 år. Stereotaksi kan være et alternativt behandlingsvalg for pasienter i 80-årene eller eldre, uavhengig om de anses som medisinsk operable eller ikke.			
Land			
Japan			
År data innsamling			
2000-2018	Det skrives i studien at det utvilsom finnes konfunderende faktorer det ikke er tatt stilling til, men hvilke spesifiseres ikke nærmere. Statistiske metoder Det ble benyttet Kaplan- Meiers metode og forskjellene vurdert ved log-rank test, univariate og multivariate Cox regresjon-analyser. Alle analyser er gjort ved bruk av SPSS 22.0.		

Referanse:			Studiedesign: Kohortestudie	
Schonewolf CA, Heskell M, Doucette A, Singhal S, Frick MA, Xanthopoulos EP, et al. Five-year Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Versus Medically Inoperable Stage I Non-small-cell Lung Cancer: Analysis by Operability, Fractionation Regimen, Tumor Size, and Tumor Location. <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2019;20(1):e63-e71.			Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Formålet med studien var å se på langtidssykdomskontroll over en fem års periode etter stereotaktisk radioterapi (SRT) hos både operable og ikke-operable pasienter med ikke-småcellet lungekreft i tidlig stadium.</p>	<p>Populasjon: 186 pasienter behandlet med SRT ved universitetet i Pennsylvania for cT1-2aN0M0 stadium I fra juni 2009 til juli 2013.</p> <p>Eksklusjonskriterier: - Pasienter med metastase eller glandelsykdom</p> <p>Hovedutfall: LC, CSS og OS hos operable og ikke-operable pasienter som fikk SRT</p> <p>Viktige konfunderende faktorer - Komorbiditet, ECOG-PS, alder - Forskjeller i klinisk og patologisk staging kan påvirke utfall</p> <p>Statistiske metoder: Statistisk analyser utført i SAS software. Sammenlikninger mellom operable og ikke-operable pasientkohorter ble gjort ved bruk av t-test, X² eller Fishers eksakte test. Overlevelseskurver ble estimert ved Kaplan-Meier metode. LC, CSS og OS ble kalkulert ved å bruke Cox proportional hazards regresjon.</p>	<p>Median alder på pasientene var 71.5 år og de fleste hadde en ECOG-PS på 1 (59%) eller 2 (26%). Alle lesjonene var mindre eller lik 5 cm, med median tumor diameter på 1.7 cm. De fleste av lesjonene (65%) var bekreftet ved biopsi.</p> <p>152 av pasientene var inoperable av disse var 34 medisinsk operable, men ønsket ikke operasjon.</p> <p>Median oppfølging på 4 år. Totalt 95 av pasientene var døde ved analysestart. Hos de fleste var årsak til død ukjent, dette gjaldt 36 av pasientene.</p> <p>LC for hele kohorten var ved 2 år og 5 år hhv 95.6% ((95% konfidensintervall, 92%-99%) og 93.7% (95% konfidensintervall, 90%-98%). LC var jevnt over ganske lik mellom de operable og inoperable pasientene (93.2% vs 96.7%; P=.49) etter 5 år.</p> <p>CSS var ved 2 år og 5 år hhv. 93.4% (95% CI, 90%-98%) og 82.6% (95% CI, 73%-92%) for hele kohorten. Sammenlikning mellom de to gruppene ga heller ikke her en signifikant forskjell etter 5 år (80.6% vs 91.0%; P=.45).</p> <p>OS var ved 2 år og 5 år hhv. 65.7% (95% CI, 59%-73%) og 35.5% (95% CI, 25%-46%) for hele kohorten. OS var dårligere hos inoperable pasienter etter 5 år (34.2% vs. 45.3%; P=.068)</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? JA Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Den inoperable pasientkohorten hadde signifikant høyere andel av tumor i øvre venstre lobe, lavere lungefunksjon og høyere CCI sammenlignet med de operable pasientene, bortsett fra det var det ingen signifikante forskjeller i baseline pasient eller tumor karakteristikker. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? JA Er den som vurderte resultatene blindet for gruppetilhørighet? Ikke relevant Var studien prospektiv? Nei, retrospektiv Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA Er det utført frafallsanalyser? Ikke relevant Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA, fem års oppfølging Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? JA Tror du på resultatene? JA Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? NEI, ikke relevant Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, annen litteratur som styrker resultatene Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene gir en større aksept for å behandle med SRT hos pasienter som er operabel, men av en eller annen grunn ikke ønsker operasjon. Resultatet kan likevel ikke generaliseres da det er få yngre friske pasienter med potensielt lang levetid med i studien. Ønskelig med RCT studier. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> Lang oppfølgingsstid Retningslinjer for behandling med SRT uten bekreftende biopsi ble fulgt <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> Retrospektiv studie Ca. 1/3 ble behandlet uten bekreftende biopsi 	
Konklusjon	SRT viser seg å ha god LC (local control) og CSS (cancer specific survival) over en oppfølgingsperiode på 5 år. OS (overall survival) er noe lavere for inoperable pasienter enn operable pasienter, trolig pga. mer komorbiditet. Studien konkluderer at SRT er en trygg og god behandling for ikke-småcellet lungekreft i tidlig stadium.			
Land	USA			
År datainnsamling	Juni 2009- Juli 2013			