

Kirurgisk behandling av avansert lungekreft (stadium III og IV)

Erlend S. Berg

Veiledere:

Overlege Per Reidar Woldbæk og Professor Knut Kvernebo

Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet



Innholdsfortegnelse

INNHALDSFORTEGNELSE	2
FORORD	3
ENGELSK ABSTRAKT	4
ABSTRAKT TIL KIRURGISK HØSTMØTE 2004	5
KIRURGISK BEHANDLING AV AVANSERT LUNGEKREFT (STADIUM III OG IV)	5
PRESENTASJON OG MANUSKRIFT FOR KIRURGISK HØSTMØTE 2004	6
LYSBILDE 1	6
LYSBILDE 2	7
LYSBILDE 3	8
LYSBILDE 4	9
LYSBILDE 5	10
LYSBILDE 6	11
LYSBILDE 7	12
LYSBILDE 8	13
LYSBILDE 9	14
LYSBILDE 10	15
LYSBILDE 11	16
LYSBILDE 12	17
KIRURGISK BEHANDLING AV AVANSERT LUNGEKREFT (STADIUM III OG IV)	18
METODE	19
MATERIALE	19
RESULTATER	20
DISKUSJON	20
KONKLUSJON	21
KOMMENTAR	22

Forord

Arbeidet med denne studien startet i 2002 og har foreløpig strukket seg over 3 år. Det hele begynte i etterkant av klinisk undervisning i thoraxkirurgi, da jeg tok kontakt med professor Kvernebo med ønske om å skrive semesteroppgave. Vi tok så kontakt med overlege Woldbæk, som sa seg villig til å være co-veileder. Emnet vi ble enige om å belyse var operativ behandling av avansert lungekreft..

Etter en periode med litteraturstudier valgte vi å fokusere på to emner: resultater etter operasjon for avansert lungekreft, og livskvalitet hos samme pasientgruppe.

Første studie tok utgangspunkt i en gjennomgang av Lungedatabasen ved Thoraxkirurgisk avdeling, av pasienter med avansert ikke – småcellet lungekreft i stadium III og IV som ble operert i kurativ hensikt i perioden 1.1.2000 – 31.12.2003. Etter å ha utformet et detaljert registreringsskjema og fylt dette ut for samtlige pasienter vha supplerende informasjon fra elektroniske journaler, kom vi frem til at de parametere studien blant annet skulle omfatte var; perioperativ mortalitet, morbiditet, langtids overlevelse.

Det er kjent at overlevelse etter operativ behandling for avansert lungekreft er meget begrenset. Vi fant i litteraturstudier at lite var dokumentert om livskvalitet hos denne gruppen, og det ville derfor være interessant å innhente slik informasjon. En slik studie kan vanskelig gjøres retrospektivt fordi forventet livslengde er kort, og tiden som stod til rådighet for en

eventuell prospektiv studie var i tillegg begrenset, da dette skulle være en del av min semesteroppgave. Denne delen ble dermed lagt til side. Jeg har likevel i min artikkel forsøkt å få frem det faktum at livskvalitetsdata mangler og at slik informasjon er en viktig del av diskusjonen om reseksjonsrate sett i lys av begrenset overlevelse.

Vi definerte etter hvert blant annet to mål med studien:

1. Jeg skulle presentere studien på kirurgisk høstmøte 2004. Abstrakt ble publisert i Vitenskapelige Forhandlinger, samt på internettsiden: www.legeforeningen.no/nkf (abstrakt nr 256).
2. I tillegg har vi utarbeidet en artikkel med tanke på publikasjon i Tidsskrift for Den Norske Lægeforening. Utkastet i denne oppgaven er det prelimnære manuskript til denne artikkel

Jeg ønsker til slutt å takke mine to veiledere, professor Knut Kvernebo og overlege Per Reidar Woldbæk som i en travel hverdag har funnet tid til å gi meg gode råd og konstruktiv kritikk. En takk rettes også til overlege Ole Magnus Hagen, som gjennom sitt arbeid med Lunge-databasen, ved Ullevål Universitets-sykehus gjorde denne studien mulig. Til slutt, vil jeg takke sekretærene og øvrig personale ved Thoraxkirurgisk avdeling UUS for at jeg alltid følte meg velkommen og for verdifull hjelp.

Engelsk abstrakt

Surgery for advanced lung cancer (stage III and IV)

Berg ES, Woldbæk PR, Hagen OM and Kvernebo K

Background: Lung cancer is the most common cause of cancer deaths in Norway. Surgical excision remains the treatment of choice when a complete resection can be anticipated.

Methods: To evaluate the perioperative mortality and, morbidity rate, as well as long time survival for patients with postoperative stage III and IV non – small cell lung cancer, The Lung Database and electronic records of 43 patients who underwent potentially curative pulmonary resection at the Ullevaal University Hospital, were analyzed retrospectively.

Results: Twentyseven patients had pTNM - stage III A, nine patients stage IIIB and seven patients stage IV. According to international guidelines patients with stage III B or IV disease ought to be considered inoperable, if the correct stage had been known preoperatively.

Nine of the patients are alive today. Overall median survival was 362 days (95 % CI: 248 – 476). Using the Kaplan – Meier survival function, the 1 – year survival rate was 56 % and the 3 – year survival rate about 18 %. Patients with stage III A disease survived significantly longer than patients with stage III B or IV disease.

The postoperative mortality rate at 30 days was seven percent. Five patients suffered major complications and five patients minor complications related to the surgical procedure.

Conclusion: Too many patients with inoperable lung cancer received surgical treatment. The perioperative mortality- and morbidity rates are low taken into account the stage of the disease and the extent of pulmonary resection. Our study confirms the fact that advanced lung cancer is associated with a low long time survival rate despite surgical intervention.

Abstrakt til Kirurgisk Høstmøte 2004

Kirurgisk behandling av avansert lungecancer (stadium III og IV)

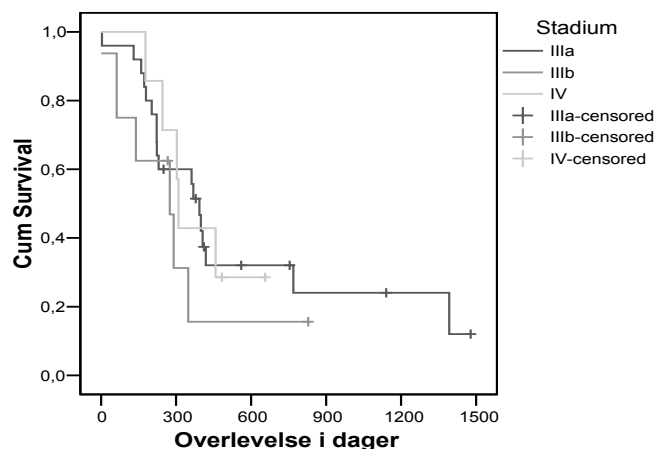
Erlend S. Berg, Per Reidar Woldbæk, Ole Magnus Hagen, Knut Kvernebo
Thoraxkirurgisk avdeling, Ullevål universitetssykehus

Bakgrunn: Hans Rostad har argumentert for at kirurgisk behandling av lungekreft i Norge ikke er god nok og begrunner dette med lave operasjonsrater og høy postoperativ mortalitet sammenlignet med internasjonale materialer. I samsvar med retningslinjer for kirurgi av ikke-småcellet lungecancer har vi etter preoperativ utredning operert pasienter i stadium I til IIIa. Til tross for dette har histologisk undersøkelse av operasjonspreparatet i visse tilfeller vist avansert stadium (IIIb, IV). Da det ikke foreligger konklusive randomiserte studier på operativ versus konservativ behandling ved avansert lungecancer stadium (III-IV), ønsket vi med denne studien å undersøke overlevelse og komplikasjoner etter kirurgi hos denne utvalgte pasientgruppen.

Materiale og metode: I tidsrommet 01.01.00 til 31.12.03 ble det operert 24 menn og 16 kvinner med avansert lungecancer (stadium IIIa, IIIb og IV) ved UUS. Gjennomsnittsalder var 65 år (spredning:33-81 år). Pasientene ble inkludert etter en retrospektiv gjennomgang av lungedatabasen ved UUS og supplerende data ble innhentet fra elektroniske pasientjournaler.

Resultater: Av 40 opererte er i dag 11 pasienter i live. 30 dagers mortalitet er 5 %. Median overlevelse i hele materialet er 348 dager (256-440). Overlevelsen varierte i de ulike stadiene, med en median overlevelse på 393 dager (IIIa), 275 dager (IIIb) og 309 dager (IV). Overlevelsen for stadium IIIa var signifikant ($P < 0,05$) bedre enn for stadium IIIb og IV. Resultatene for stadium IIIb og IV i vårt materiale er noe bedre enn data publisert for uopererte pasienter hvor gjennomsnittlig overlevelse uavhengig av stadium og eventuell adjuvans er angitt til 6 mndr. Kirurgisk behandling av avansert lungecancer er forbundet med en høy postoperativ morbiditet. 11 pasienter fikk alvorlige postoperative komplikasjoner som førte til medisinsk og/eller kirurgisk intervensjon. I tillegg ble 17 pasienter reinnlagt i sykehus hovedsakelig pga. luftveisinfeksjoner eller forverring av cancersykdom.

Konklusjon: Kirurgisk behandling av ikke-småcellet lungecancer stadium III og IV er forbundet med høy morbiditet og begrenset overlevelse. Hvorvidt en marginal forbedring i overlevelse hos opererte pasienter rettferdiggjør en liberal holdning til kirurgi ved avansert lungecancer er tvilsomt.



Presentasjon og manuskript for Kirurgisk Høstmøte 2004

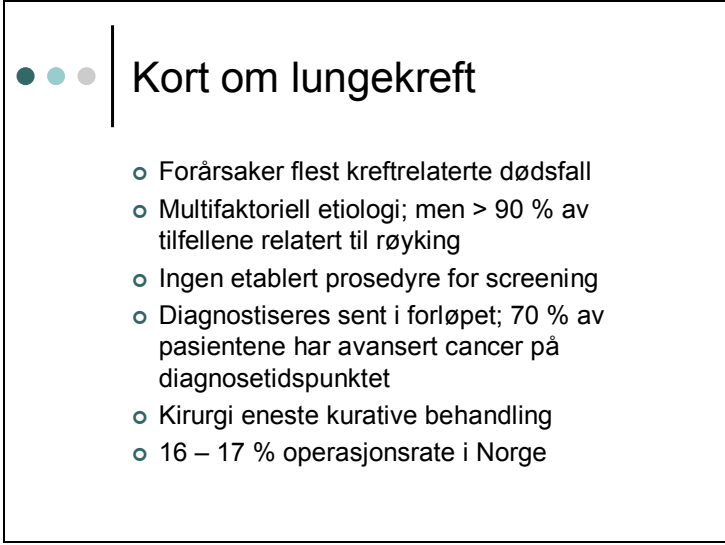
Lysbilde 1



De siste årene har lungekreft som tema blitt aktualisert gjennom en rekke artikler i tidsskriftet, der bla. Hans Rostad og medarbeidere, med bakgrunn i sitt arbeid i Kreftregisteret, stiller spørsmål om lungekreftbehandlingen i Norge er god nok[i]. I etterkant av dette har man ved flere sykehus evaluert resultater etter kirurgi for lungekreft. Hensikten med denne pasientgjennomgangen var å evaluere virksomheten ved Ullevål sykehus, spesielt mht langtidsoverlevelse, mortalitet og morbiditet etter kirurgi for avansert lungecancer.

[i] Rostad H, Naalsund A, Norstein J, Jacobsen R, Aaløkken TM. Er behandlingen av lungekreft i Norge god nok? Tidsskr Nor Lægeforen 2002;122:2258-62

Lysbilde 2



Kort om lungekreft

- Forårsaker flest kreftrelaterte dødsfall
- Multifaktoriell etiologi; men > 90 % av tilfellene relatert til røyking
- Ingen etablert prosedyre for screening
- Diagnostiseres sent i forløpet; 70 % av pasientene har avansert cancer på diagnosetidspunktet
- Kirurgi eneste kurative behandling
- 16 – 17 % operasjonsrate i Norge

Lungekreft er den kreftformen som forårsaker flest kreftrelaterte dødsfall årlig. Hvert år diagnostiseres omtrent 2000 nye tilfeller av lungekreft i Norge, hvorav 1600 er ikke – småcellet lungecancer. Etiologien er multifaktoriell, men i over 90 % av tilfellene relatert til tobakksrøyking[i]. Til tross for en veldefinert risikogruppe foreligger ingen etablert prosedyre for screening som er vist å påvirke dødeligheten av lungekreft[ii],[iii]. I forhold til andre krefttyper, diagnostiseres lungecancer ofte sent i forløpet. Omtrent 70 % av pasientene har allerede på diagnosetidspunktet avansert sykdom[iv], men til tross for at 30 % av lungekreftpasientene har begrenset sykdom og kirurgi er eneste kurative behandling, opereres bare 16 % - 17 % i Norge. Operasjonsraten er således lav sammenlignet med tall fra bl.a. USA[v].

[i] Grimsrud TK, Langseth H, Engeland A, Andersen A. Lung and bladder cancer in a Norwegian municipality with iron and steel producing industry: population based case-control studies. *Occup Environ Med* 1998;55:387-92

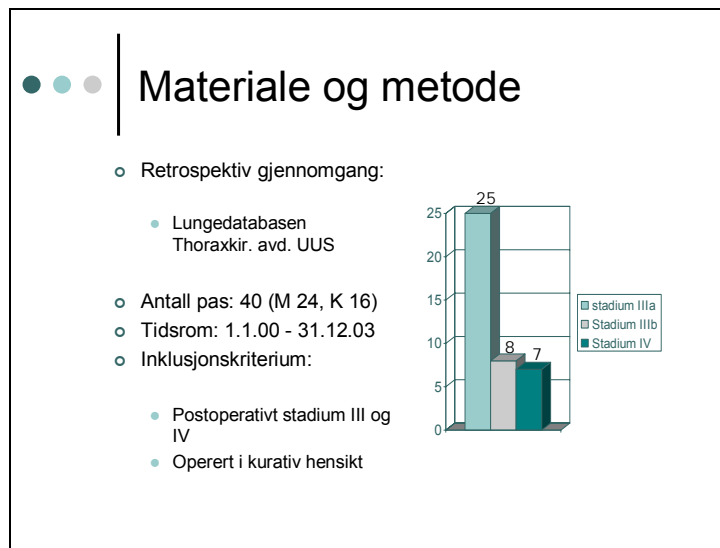
[ii] Mulshine, J.L., Smith R.A.: Lung cancer – 2: Screening and early diagnosis of lung cancer. *Thorax* 2002;57:1071-1078

[iii] Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for Lung Cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002.

[iv] Myrdal G et al.: Effects of delays on prognosis in patients with non – small cell lung cancer. *Thorax* 2004;59:45-49

[v] Laroche C, Wells F, Coulden R, Stewart S, Goddard M, Lowry E, Price A, Gilligan D. Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax* 1998;53:445-449

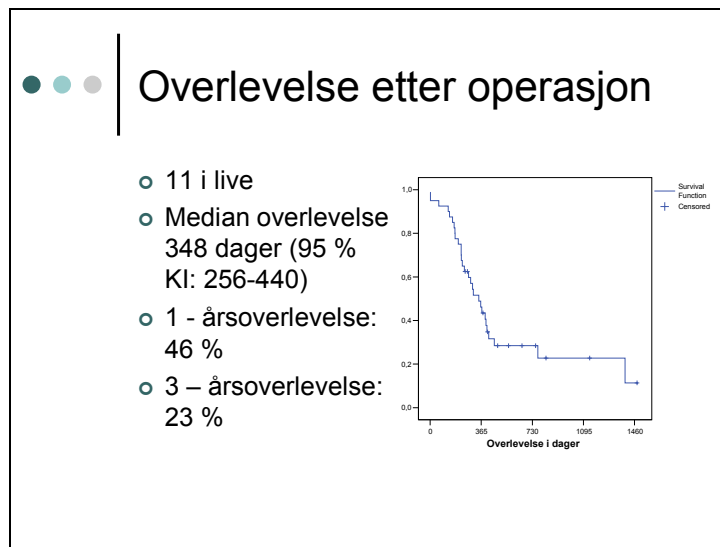
Lysbilde 3



Etter retrospektiv gjennomgang av Lungedatabasen ved Thoraxkirurgisk avdeling, Ullevål sykehus, ble 40 pasienter, 24 menn og 16 kvinner, med avansert lungekreft operert i kurativ hensikt i perioden 1.1.2000 – 31.12.2003. Av disse hadde 25 stadium IIIa sykdom, 8 stadium IIIb sykdom og 7 stadium IV sykdom etter postoperativ stadieinndeling. 15 av de opererte pas. anbefales altså i følge nasjonale og internasjonale retningslinjer[i] å vurderes som inoperable.

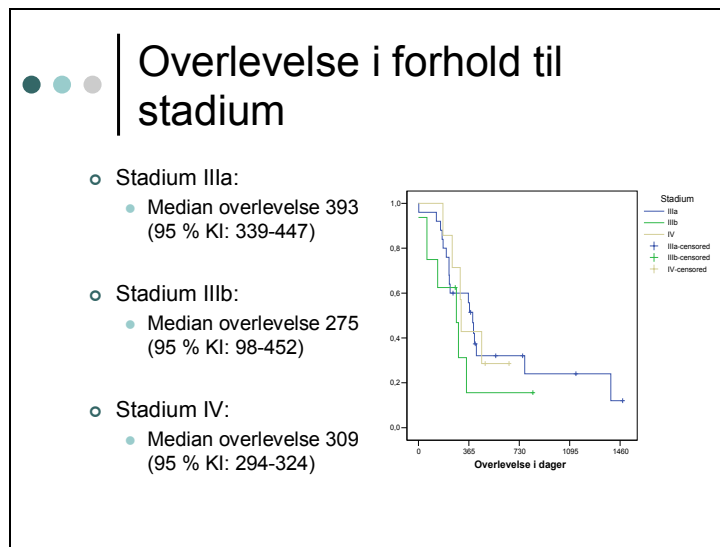
[i] British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001;56:89-108

Lysbilde 4



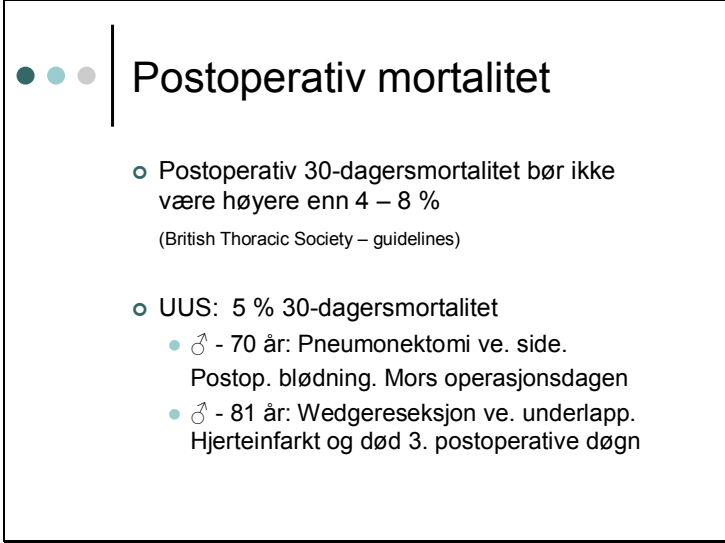
Av de 40 opererte pasientene er 11 i live i dag. Median overlevelse for hele materialet var 348 dager (256 – 440), med 1 – årsoverlevelse på 46 % og en foreløpig 3-årsoverlevelse på omtrent 23 %.

Lysbilde 5



Når man stratifiserer for stadium har stadium IIIa signifikant ($p < 0,05$) bedre overlevelse enn stadium IIIb og IV, med median overlevelse på henholdsvis 393 dager sammenlignet med respektive 275 og 309 dager.

Lysbilde 6

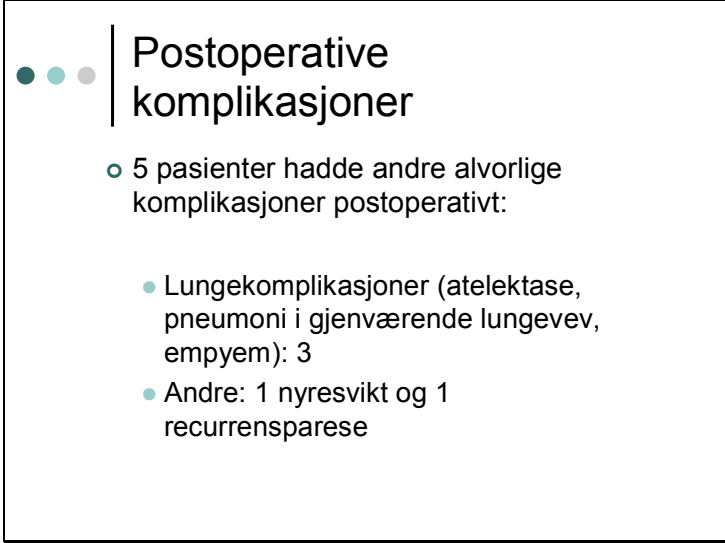


● ● ● | Postoperativ mortalitet

- Postoperativ 30-dagersmortalitet bør ikke være høyere enn 4 – 8 %
(British Thoracic Society – guidelines)
- UUS: 5 % 30-dagersmortalitet
 - ♂ - 70 år: Pneumonektomi ve. side.
Postop. blødning. Mors operasjonsdagen
 - ♂ - 81 år: Wedgereseksjon ve. underlapp.
Hjerteinfarkt og død 3. postoperative døgn

I forhold til internasjonale guidelines bør postoperativ mortalitetsrate ikke overgå 4 – 8 % uavhengig av operasjonsprosedyre. 30– dagers mortalitet var på 5 %. Begge pas. var menn og døde som følge av kardiovaskulær kollaps etter henholdsvis massiv blødning og hjerteinfarkt.

Lysbilde 7

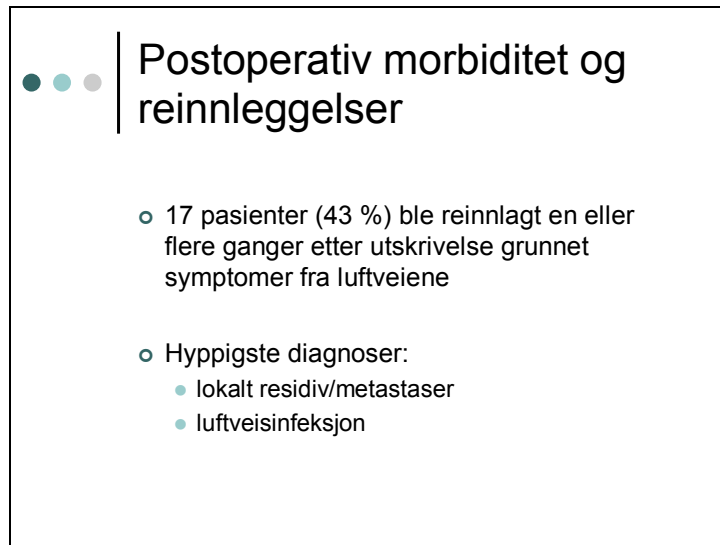


● ● ● | **Postoperative komplikasjoner**

- 5 pasienter hadde andre alvorlige komplikasjoner postoperativt:
 - Lungekomplikasjoner (atelektase, pneumoni i gjenværende lungevev, empyem): 3
 - Andre: 1 nyresvikt og 1 recurrensparese

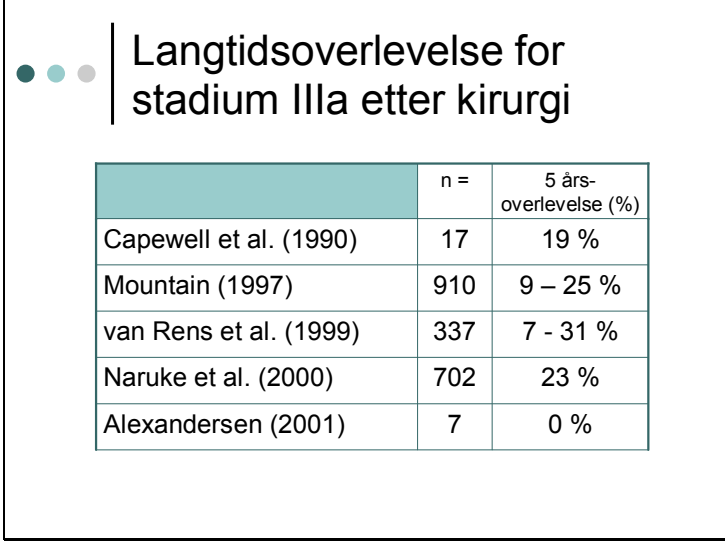
Kirurgisk behandling av lungecancer er assosiert med høy risiko for postoperativ morbiditet. 5 pasienter fikk alvorlige postoperative komplikasjoner i løpet av sykehusoppholdet. Av disse hadde 3 pasienter komplikasjoner relatert til lunge og luftveier, en pasient nyresvikt og en pasient recurrensparese.

Lysbilde 8



Også på lengre sikt er lungekreft, og den kirurgiske behandlingen av denne, assosiert med morbiditet. Som uttrykk for dette ble hele 17 pasienter reinnlagt ved Ullevål sykehus etter utskrivelse en eller flere ganger med symptomer fra luftveiene, hvorav vanligste diagnoser var lokalt residiv og /eller metastaser og luftveisinfeksjoner.

Lysbilde 9



Langtidsoverlevelse for stadium IIIa etter kirurgi

	n =	5 års-overlevelse (%)
Capewell et al. (1990)	17	19 %
Mountain (1997)	910	9 – 25 %
van Rens et al. (1999)	337	7 - 31 %
Naruke et al. (2000)	702	23 %
Alexandersen (2001)	7	0 %

Det foreligger ingen randomiserte kontrollerte studier som direkte bekrefter effekten av lungekreftkirurgi på langtidsoverlevelse, men denne synes likevel å være veldokumentert gjennom en rekke observasjonsstudier, spesielt når det gjelder begrenset sykdom.

Dokumentasjonen er ikke like overveldende for avansert lungecancer. Angitt 5 – årsoverlevelse varierer mellom de ulike studiene[i] [ii] [iii]. Prognostisk sett representerer stadium IIIa en heterogen gruppe med variabel langtidsoverlevelse avhengig av blant annet både klinisk og kirurgisk-patologisk stadium noe som gjenspeiles i studiene til bla.

Mountain[iv] og van Rens og medarbeidere[v].

[i] Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. Thorax 1990;45:951-956

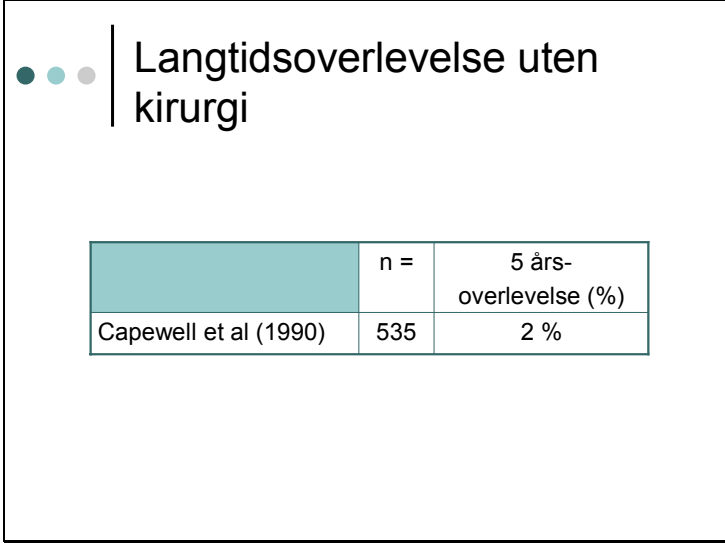
[ii] Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. Ann Thorac Surg 2001;71:1759-1764

[iii] Alexandersen O. Lungekreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2001;121:407-9

[iv] Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;11:1710-17

[v] Van Rens M, De la Rivière AB, Elbers HRJ, Van den Bosch JMM. Prognostic assessment of 2361 patients who underwent pulmonary resection for non – small cell lung cancer, stage I, II og IIIA. Chest 2000;117:374-379

Lysbilde 10

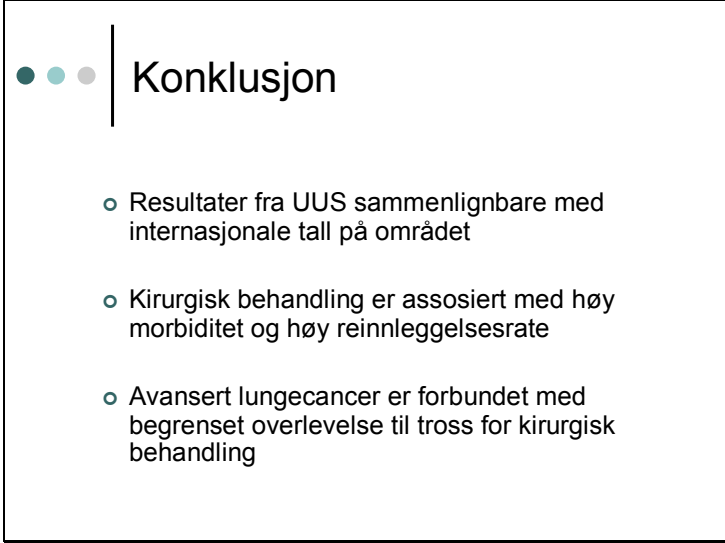


Langtidsoverlevelse uten kirurgi

	n =	5 års- overlevelse (%)
Capewell et al (1990)	535	2 %

Det foreligger få data for uopererte materialer. En skotsk studie viser til 2 % 5-årsoverlevelse med median overlevelse på 5,5 mndr. uavhengig av stadium og eventuell adjuvans. I samme studie var median overlevelse for uspesifisert stadium III 4 mndr til sammenligning.

Lysbilde 11

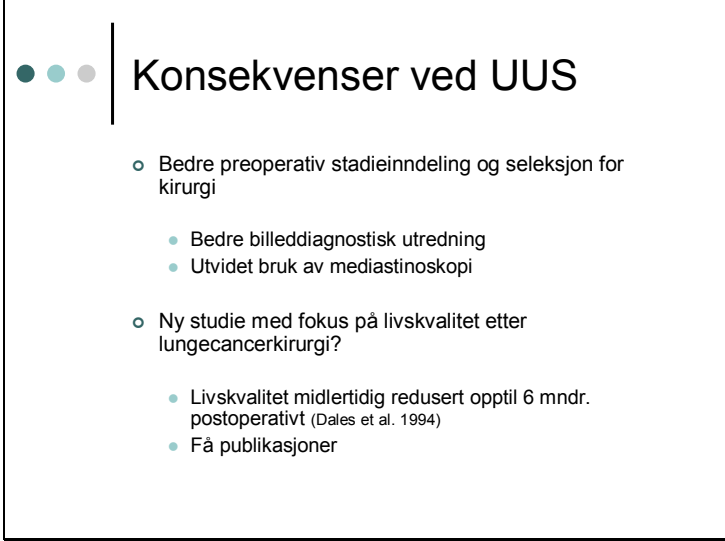


The slide is titled "Konklusjon" and features three bullet points. The title is positioned to the right of three colored circles (dark teal, light teal, grey) and a vertical line. The bullet points are as follows:

- Resultater fra UUS sammenlignbare med internasjonale tall på området
- Kirurgisk behandling er assosiert med høy morbiditet og høy reinnleggelsesrate
- Avansert lungecancer er forbundet med begrenset overlevelse til tross for kirurgisk behandling

Tatt i betraktning begrenset observasjonstid synes resultatene ved Ullevål sykehus etter kirurgisk reseksjon av avansert lungecancer sammenlignbare med internasjonale tall på området når det gjelder langtidsoverlevelse og mortalitetsrate. Kirurgiens rolle i behandlingen av stadium IIIa sykdom er som sagt bekreftet gjennom flere observasjonsstudier, men tatt i betraktning høy grad av postoperativ morbiditet og manglende kunnskap om livskvalitet, finner vi det tvilsomt at en marginal forbedring i overlevelse hos opererte pasienter rettferdiggjør en mer liberal holdning til kirurgi ved stadium IIIb og IV sykdom.

Lysbilde 12



The slide is titled "Konsekvenser ved UUS" and features a decorative header with three colored dots (dark teal, light teal, grey) and a vertical line. The content is organized into a bulleted list:

- Bedre preoperativ stadieinndeling og seleksjon for kirurgi
 - Bedre billediagnostisk utredning
 - Utvidet bruk av mediastinoskopi
- Ny studie med fokus på livskvalitet etter lungecancerkirurgi?
 - Livskvalitet midlertidig redusert opptil 6 mndr. postoperativt (Dales et al. 1994)
 - Få publikasjoner

Til slutt litt om veien videre... En praktisk konsekvens av våre resultater er at man ved Thoraxkir. avd. har forbedret preoperativ stadieinndeling og seleksjon for kirurgi gjennom større grad av kvalitetssikring av billediagnostikk og lavere terskel for mediastinoskopi. I tillegg etterlyses prospektive livskvalitetsstudier for pasienter operert for avansert lungecancer. En studie har konkludert med at livskvaliteten etter lungekirurgi er midlertidig nedsatt postoperativt inntil den når preoperativt nivå etter 6 mndr[i]. Men per dags dato foreligger svært få publikasjoner som omhandler livskvalitet etter kirurgi for avansert cancer.

[i] Dales RE, Bélanger R, Shamji FM, et al. Quality of life following thoracotomy for lung cancer. J Clin Epidemiol 1994;47:1443-9

Kirurgisk behandling av avansert lungekreft (stadium III og IV)

Berg ES, Woldbæk PR, Hagen OM & Kvernebo K
Thoraxkirurgisk avdeling, Ullevål universitetssykehus

Bakgrunn: Lungekreft er den kreftformen som forårsaker flest kreftrelaterte dødsfall årlig i Norge. Kirurgisk reseksjon er eneste kurative behandling, men til tross for forbedret seleksjon for kirurgi, nye kirurgiske teknikker og bedret perioperativ behandling, er lungereseksjon fortsatt forbundet med høy risiko for morbiditet og mortalitet, og langtidsoverlevelsen er lav.

Metode: Etter gjennomgang av Lungedatabasen ved Thoraxkirurgisk avdeling UUS, samt elektroniske journaler, ble 43 pasienter, operert i kurativ hensikt for avansert ikke – småcellet lungekreft, i tidsrommet 1.1.2000 – 31.12.2003 inkludert i studien.

Resultater: Tjuesyv pasienter hadde stadium III A, ni pasienter stadium III B og syv pasienter stadium IV sykdom etter postoperativ stadieinndeling. I henhold til internasjonale retningslinjer burde stadium III B og IV lungekreft tilsi inoperabilitet, hadde dette vært kjent preoperativt.

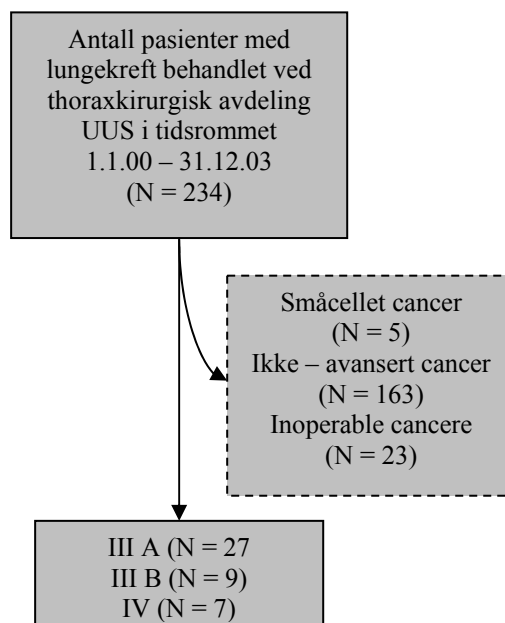
Ni av pasientene er i live i dag. Median overlevelse for hele materialet var 362 dager (95 % KI: 248 – 476). Ettårs og treårs overlevelse var på henholdsvis 56 % og 18 %, beregnet fra operasjonsdato etter Kaplan Meier overlevelses funksjon. Pasienter med stadium III A sykdom hadde signifikant bedre overlevelse enn pasienter med stadium III B eller IVsykdom.

Tredvedagers mortalitetsrate var syv prosent. Fem pasienter fikk alvorlige, mens fem pasienter fikk mindre alvorlige komplikasjoner postoperativt.

Konklusjon: For mange av våre pasienter fikk et operativt tilbud. Perioperativ mortalitets- og morbiditetsrate er lav tatt i betraktning negativ seleksjon i materialet i retning av avansert sykdom og omfattende kirurgiske reseksjoner. Studien bekrefter det faktum at avansert lungekreft er forbundet med kort langtidsoverlevelse til tross for kirurgisk intervensjon.

De siste årene har lungekreft som tema blitt aktualisert gjennom flere artikler i Tidsskrift for Den Norske Lægeforening. Hans Rostad og medarbeidere, har med bakgrunn i sitt arbeid i Kreftregisteret, stilt spørsmål om lungekreftbehandlingen i Norge er god nok (1). Dette begrunnes ut fra blant annet lav reseksjonsrate og mange postoperative komplikasjoner med dødelig utgang (2). I etterkant av dette har man ved flere sykehus evaluert resultater etter kirurgi for lungekreft (3).

Lungekreft er den kreftformen som forårsaker flest kreftrelaterte dødsfall årlig. Hvert år diagnostiseres omtrent 2000 nye tilfeller av lungekreft i Norge, hvorav 1600 er ikke – småcellet lungekreft. Dette representerer en økning i insidensrate fra omtrent 13 pr. 100 000 i 1955 til omtrent 55 pr. 100 000 i 2000. Økningen har vært størst for kvinner, noe som gjenspeiles i en reduksjon av mann:kvinn ratio (4). Etiologien er multifaktoriell, men over 90 % av tilfellene relateres til tobakksrøykning (5). Til tross for en relativt veldefinert risikogruppe foreligger ingen etablert prosedyre for screening som er vist å påvirke dødeligheten av lungekreft (6,7). Som flere andre krefttyper, diagnostiseres ofte lungekreft sent i forløpet. Omtrent 70 % av pasientene har allerede



på diagnosetidspunktet avansert sykdom (stadium III eller IV) (8). Til tross for at 30 % av pasientene har begrenset sykdom og komplett kirurgisk reseksjon av primærtumor er beste kurative behandling (9), opereres kun 16 – 17 % av pasientene i Norge (1). Reseksjonsraten er således lav sammenlignet med tall fra bl.a. USA, der den ligger i overkant av 20 % (10).

Praktisk talt alle som helbredes for lungekreft, er operert. Teknisk er det i dag mulig å radikaloperere flere pasienter enn tidligere. Innvekst i a. pulmonalis, atrier, thoraksvegg eller diaphragma er derfor ikke nødvendigvis kontraindikasjon mot kirurgi. I tillegg har bedre perioperativ behandling gjort det mulig å operere pasienter med betydelig komorbiditet i form av andre lungesykdommer eller hjerte- og kar sykdom. Det er imidlertid internasjonal enighet om at de fleste pasienter med sykdom i stadium IIIB og IV ikke skal opereres pga dårlig prognose.

Hensikten med den aktuelle studien var å evaluere resultater etter kirurgi for avansert lungekreft ved Ullevål universitetssykehus, en av Norges største enheter for lungekirurgi. Vi har spesielt vurdert overlevelse, perioperativ mortalitet og morbiditet, samt sammenlignet våre resultater med resultater fra internasjonale referansesentra. Vi har også retrospektivt vurdert om for mange av våre pasienter har fått et operativt tilbud.

Metode

En retrospektiv gjennomgang av Lungedatabasen ved Thoraxkirurgisk avdeling, Ullevål universitetssykehus (UUS), viser at 234 pasienter ble utredet eller behandlet for primær lungekreft i perioden 1.1.2000 – 31.12.2003. Databasen inneholder pasientadministrative data, diagnose, samt operasjonsnotat, epikrise og resultater etter histologisk undersøkelse.

Preoperativ TNM klassifisering har ikke rutinemessig vært journalført. Supplerende data ble innhentet fra elektroniske journaler. Vi valgte å inkludere pasienter etter følgende kriterier:

- Ikke - småcellet lungekreft og
- Postoperativt diagnostisert avansert lungecancer (stadium III A, III B og IV) og
- Operert i kurativ hensikt

Pasienter med småcellet lungekreft, postoperativt diagnostisert stadium I og II lungekreft, teknisk inoperabel lungekreft, sekundære lungetumores og manglende entydig postoperativt stadium ble ekskludert fra studien (fig. 1).

Overlevelse ble beregnet fra operasjonsdato etter Kaplan – Meier overlevelses funksjon. P – verdier ble beregnet etter to – utvalgs Students test.

Tabell 1 Kirurgi for avansert lungekreft 2000 – 2003 (N = 43):

Alder	65	(spredning: 33 – 81)
Kjønn		
♀	17	39,5 %
♂	26	60,5 %
Histologi		
Adenokarsinom/bronkio-alveolært karsinom	11	
Plateepitelkarsinom	21	
Andre	11	
Inngrep		
Pneumonektomi	22	
Lobektomi/bilobektomi	17	
Kilereseksjon	4	

Materiale

Over en fire års periode ble 43 pasienter, 26 menn og 17 kvinner, med avansert sykdom (stadium III og IV) operert i kurativ hensikt. Etter postoperativ stadielinndeling hadde 27 pasienter stadium III A sykdom, ni stadium III B sykdom og syv stadium IV sykdom (fig 1). Alder, kjønnsfordeling, histologitype samt inngrepets art er angitt i tab. 1.

Tabell 2 Kasusbeskrivelse av postoperativ mortalitet
(N = 3):

Tid etter inngrep (døgn)	Kjønn	Alder (år)	Dødsårsak
0	♂	70	Pneumonektomi sin. Ligering av a. pulmonalis svikter. Massiv blødning forsøkt stanset ved reoperasjon. Mors.
3	♂	81	Kjent angina pectoris og cerebrovaskulær sykdom. Hjerterinfarkt. Mors. Få døgn p.o.
9	♀	71	pneumoni. Utvikler sepsis og multiorgan svikt. Mors.

Resultater

Av de inkluderte pasientene er ni i live i dag. Median overlevelse for hele materialet var 362 dager (95 % KI:248 - 476), med 1 års overlevelse på 56 % og en 3 års overlevelse på omtrent 18 % (fig. 2). Når man stratifiserer for stadium, har stadium III A signifikant bedre overlevelse enn stadium III B og IV ($p < 0,01$), med median overlevelse på henholdsvis 393 dager (95 % KI: 338-448) sammenlignet med respektive 290 (95 % KI: 246-334) og 309 (95 % KI: 294-324) dager.

Tredve dagers mortalitet var 7 % (tabell 2). Det var ingen dødsfall mellom 30 og 60 dager.

Fem pasienter hadde alvorlige postoperative komplikasjoner i løpet av sykehusoppholdet. Av disse hadde fire pasienter komplikasjoner relatert til lunge og luftveier (pneumoni, sepsis eller pleuraempyem) og en pasient fikk transitorisk ischemisk attack (TIA). Fem pasienter fikk mindre alvorlige komplikasjoner, hvorav tre pasienter utviklet atrieflimmer, og to langvarig luftlekkasje tiltrengende reoperasjon. I tillegg fikk to pasienter recurrensparese.

Seksten av 43 opererte pasienter (37 %) hadde postoperativt stadium III B eller IV.

Diskusjon

I løpet av fireårsperioden 2000 – 2003 ble 43 pasienter med postoperativt stadium III og IV lungekreft operert i kurativ hensikt. Kjønn- og aldersfordeling er på linje med andres erfaringer (3,11). Overlevelse både på kort og lang sikt var dårlig, og ca. 30 % av pasientene fikk postoperative komplikasjoner i løpet av sykehusoppholdet. Over en tredjedel av pasientene som ble operert viste seg postoperativt å ha stadium III B eller IV sykdom, og hadde trolig liten gevinst av det operative inngrep.

Mortalitetsraten ved operasjon for lungekreft bør ikke overstige fire % for lobektomi eller åtte % for pneumonektomi (12). Tredvedagers mortalitet ved UUS i det foreliggende materiale med avansert sykdom var rundt fem % etter begrenset reseksjon (lobektomi, kilereseksjon) og ni % etter pneumonektomi. Samlet mortalitetsrate var syv %. Førtifire prosent av pasientene i vårt materiale hadde verifisert KOLS eller obstruktivt mønster ved preoperativ spirometri. Flere artikler viser signifikant lavere overlevelse for avansert cancer ved komorbiditet (13,14). Våre mortalitetsdata er altså meget gode på tross av den negative seleksjon i vårt materiale, der stadium I og II pasienter ikke inngår.

Flere retrospektive studier viser til en perioperativ komplikasjonsrate på omtrent 30 % etter lungereksjon, hvorav alvorlige komplikasjoner utgjør 10 % og 20 % mindre alvorlige komplikasjoner og (15,16,17). En prospektiv studie angir en komplikasjonsrate på hele 48 % (18). Risikoen for postoperativ morbiditet øker ved redusert lungefunksjon, høy alder og komplekse reseksjoner (14). I vårt materiale får 12 % alvorlige komplikasjoner og 16 % mindre alvorlige komplikasjoner når de to tilfellene av recurrensparese medregnes. Også når det gjelder morbiditet er altså våre resultater meget gode, fordi vårt materiale er negativt selektert i retning av avansert sykdom og høy pneumonektomirate.

Langtidsoverlevelsen etter kirurgi for avansert lungekreft er lav. Våre resultater for ett og treårs overlevelse for postoperativt stadium III A synes å ligge noe lavere enn resultater fra større referansestudier, blant annet studier av Mountain (19) og van Rens og medarbeidere

(20), som viser til respektive 64 % og 63 % ettårs overlevelse og 32 % og 36 % treårs overlevelse. Stadium III A lungekreft, representerer flere subgrupper innen TNM – systemet (T3N1M0, T1-3N2M0) med betydelig prognostisk variasjon. Klinisk N (node) status er en signifikant prognostisk faktor med hensyn til overlevelse (21,22), og klinisk N2 status gir signifikant lavere overlevelse allerede ett år postoperativt. Antallet pasienter med klinisk stadium III A og N 2 – status i vårt materiale med kirurgisk patologisk stadium III A lungekreft vites ikke.

Majoriteten av publikasjoner som presenterer overlevelse etter kirurgi for lungekreft, ekskluderer pasienter som postoperativt viste seg å ha stadium III B eller IV sykdom. Overlevenesdata for stadium IIIB (T4N0–3M0 og T1–4N3M0) og IV (T1–4N0–3M1) pasienter er for uopererte pasienter, og varierer avhengig av preoperativ/klinisk TNM – subtype fra 20 – 27 % ettårs overlevelse og 2 – 10 % treårs overlevelse (19). I vårt materiale har denne gruppen pasienter signifikant lavere median overlevelse enn pasienter med III A sykdom og ingen har oppnådd treårs overlevelse enda.

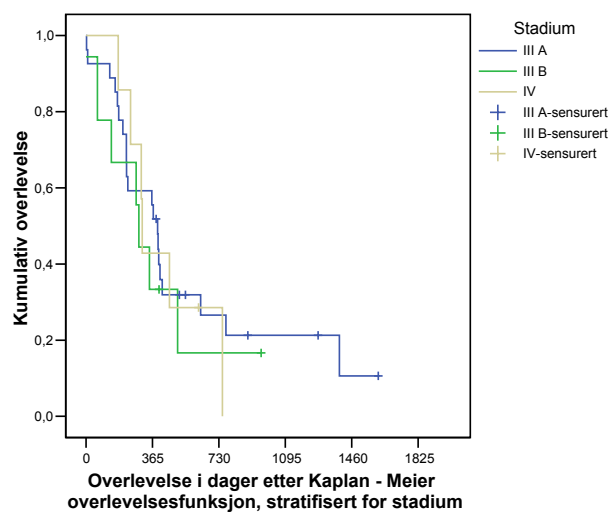
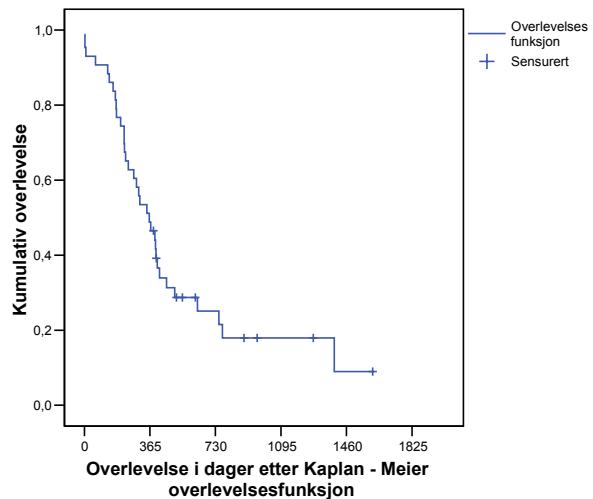
Ved UUS utredes og stadieinndeles pasienter med lungekreft blant annet etter gjeldende anbefalinger fra British Thoracic Society (12), men likevel har 16 av 43 (37 %) pasienter med avansert lungekreft, postoperativt patologisk stadium III B eller IV, som i utgangspunktet ville tilsi inoperabilitet. Stadieinndeling er forbundet med usikkerhet og CT alene er vist å medføre feil stadium i omtrent 40 % av tilfellene (12). En lærdom av dette er at vi nå vektlegger bedret stadieinndeling preoperativt, ved økt bruk av mediastinoskopi og bedret bildediagnostikk.

Konklusjon

Våre resultater for perioperativ mortalitet og morbiditet er gode og sammenlignbare med internasjonale resultater til tross for negativ seleksjon.

For mange pasienter med inoperabel lungekreft har fått et operativt tilbud. Dette kan settes i sammenheng med for lang ventetid fra CT – undersøkelse til operasjon, samt at det legges for lite vekt på mediastinoskopi.

Vår studie bekrefter at avansert lungekreft er forbundet med begrenset langtidsoverlevelse til tross for kirurgisk intervensjon. Den gevinst som oppnås i levetid for opererte pasienter må sees i sammenheng med relativt høy risiko for mortalitet og morbiditet, samt manglende kunnskap om livskvalitet utover den umiddelbare postoperative perioden hvor man kan anta at den er midlertidig redusert inntil den når preoperativt nivå etter 6 mndr (23).



Kommentar

Det foreligger få studier av livskvalitet etter lungekirurgi. De publiserte materialene som foreligger, inneholder svært få pasienter operert for avansert lungekreft bl.a. grunnet kort langtidsoverlevelse, men sannsynligvis også nedsatt allmenntilstand og manglende evne/vilje til å delta (24,25). Vi savner en større prospektiv multisenterstudie av livskvalitet hos denne pasientgruppen. Resultatet av en slik studie er nødvendig for, og bør også få innvirkning på, diskusjonen om indikasjonsstillingen for kirurgi og økning av reseksjonsrate.

¹ Rostad H, Naalsund A, Norstein J, Jacobsen R, Aaløkken TM. Er Behandlingen av lungekreft i Norge god nok? *Tidsskr Nor Lægeforen* 23, 2002;122:2258-62

² Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Norstein J. Årsaker til mortalitet etter reseksjon for lungekreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 3, 2004;124:313-15

³ Dahle G, Brøyn T, Stavem K. Kirurgisk behandling av ikke – småcellet lungekreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 11, 2003;123:1525-26

⁴ Hansen S, Langballe E M, Norstein J, Næss Å. *Kreft i Norge 2000*. Oslo: Kreftregisteret, Institutt for populasjonsbasert kreftforskning.

⁵ Grimsrud TK, Langseth H, Engeland A, Andersen A. Lung and bladder cancer in a Norwegian municipality with iron and steel producing industry: population based case – control studies. *Occup Environ Med* 1998;55:387-92

⁶ Mulshine JL, Smith RA. Lung cancer – 2: Screening and early diagnosis of lung cancer. *Thorax* 2002;57:1071-78

⁷ Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002.

⁸ Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson Th, Ståhle E. Effect of delays on prognosis in patients with non – small cell lung cancer. *Thorax* 2004;59:45-49

⁹ Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non – small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54:999-1013

¹⁰ Laroche C, Wells F, Coulters R, Stewart S, Goddard M, Lowry E, Price A, Gilligan D. Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax* 1998;53:445-49

¹¹ Alexandersen O. Lungekreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:407-9

¹² British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108

¹³ Tammemagi CM, Neslund – Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J. Cancer* 2002;103:792-802

¹⁴ Ginsberg RJ. Lung cancer surgery: Acceptable morbidity and mortality, expected results and quality control. *Surgical Oncology* 2002;11:263-266

¹⁵ Deslauriers J, Ginsberg RJ, Debois P, et al. Current operative morbidity with elective surgical resection for lung cancer. *Canadian Journal of Surgery* 1989;32:335-9

¹⁶ Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982;82:25-9

¹⁷ Keagy BA, Lores N, Starek PJK, et al. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Annals of Thoracic Surgery* 1985;40:340-52

¹⁸ Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 35 – day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994;106(Suppl.):329S-30S

¹⁹ Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-17

²⁰ Van Rens M, De la Rivière AB, Elbers HRJ, Van den Bosch JMM. Prognostic assessment of 2361 patients who underwent pulmonary resection for non – small cell lung cancer, stage I, II and III A. *Chest* 2000;117:374-379

²¹ Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaka Y. The prognosis of surgically resected N2 non – small cell lung cancer: the importance of clinical N – status. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;118:145-53

²² Vansteenkiste JF, De Lyen PR, Deneffe GJ, Stalpaert G, Nackaerts KL, Lerut TE, et al. Survival and prognostic factors in resected N2 non – small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Leuven Lung Cancer Group. Ann Thorac Surg* 1997;63:1441-50

²³ Dales RE, Bélanger R, Shamji FM, et al. Quality of life following thoracotomy for lung cancer. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1443-9

²⁴ Myrdal G, Valtysdottir S, Lambe M, Ståhle E. Quality of life following lung cancer surgery. *Thorax* 2003;58:194-197

²⁵ Uchitomi Y, Mikami I, Nagai K, Nishiwaka Y, Akechi T, Okamura H. Depression and psychological distress in patients during the year after curative resection of non – small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21:69-77