

Erfaringer med opfølgning af fynske patienter efter kurativt intenderet behandling af første tilfælde af lungecancer fundet ved udredning i perioden 2007 – 2013 (opgjort november 2014)

Rapport udarbejdet for Dansk LungeCancerGruppe

Niels-Chr. G. Hansen

Overlæge, lungemedicinsk afd. J
Forløbskoordinator ved Center for ThoraxOnkologi
Odense Universitetshospital

Indledning

Formålet med denne rapport er at præsentere en del af de foreløbige erfaringer med CT-baseret opfølgning af fynske patienter behandlet for lungecancer med kurativt sigte. Der er tale om en opdatering i forhold til tidligere præsentationer i foredragsform – senest ved årsmødet i Dansk LungeCancerGruppe (DLCG) i juni 2014.

I december 2010 foreslog et fagligt udvalg under DLCG et fælles nationalt program for opfølgning efter behandling af lungecancer og programmet udmeldtes officielt via Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for Lungekræft 2011" (figur 1). Forud for dette fandtes der ikke i Danmark fælles retningslinjer for opfølgning efter behandling af lungecancer og den mere intensive opfølgning efter behandling i hovedstadsområdet blev anset for en mulig forklaring på dårligere overlevelse for patienter med lungekræft vest for Storebælt.

Figur 1. Beskrivelse af opfølgning efter behandling af lungecancer gengivet fra Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for Lungekræft 2011"

7.1 Kontrol

Kontrolforløbene er beskrevet i de enkelte pakkeforløb. Beskrivelserne danner basis for implementeringen af de reviderede pakkeforløb. Sundhedsstyrelsen kan oplyse, at der i øjeblikket foregår en nærmere udredning af, hvordan kontrollerne i forbindelse med kræft bedst tilrettelægges. Arbejdet forventes færdiggjort i løbet af 2012.

Intenderet radikalt behandlede patienter (såvel kirurgisk som onkologisk)

Klinisk kontrol + CT thorax/øvre abdomen hver 3. mdr. første 2 år, herefter hver 6. mdr. indtil 5 år.

Ovenstående i regi af onkologisk afdeling eller lungemedicinsk afdeling efter lokal aftale.

Inkurable patienter

Klinisk kontrol + CT thorax/øvre abdomen hver 3. mdr. i regi af den behandlende onkologiske afdeling – så længe patienten fortsat har performance status til at kunne modtage aktiv onkologisk behandling.

Før 2010 blev patienter opereret for lungecancer i Odense afsluttet i thoraxkirurgisk ambulatorium, når tilstanden ved klinisk undersøgelse og et røntgenbillede af thorax var tilfredsstillende. Patienterne blev tilrådet at få taget et årligt røntgenbillede af thorax via egen læge. Patienter henvist til operation fra lungemedicinsk afdeling i Svendborg blev dog ofte fulgt i Svendborg i 2 år med klinisk kontrol hvert halve år og røntgen af thorax årligt. Patienter, der efter operation fik adjuverende kemoterapi hos onkologisk afdeling R i Odense, blev dog fulgt op her med klinisk kontrol forudgået af et røntgenbillede af thorax 3 måneder efter afslutning af behandlingen, men blev herefter afsluttet til egen læge, hvis tilstanden var tilfredsstillende.

Derimod blev patienter, der behandlede med kurativ intenderet (kemo)radioterapi i onkologisk afdeling R, alle tilbudt opfølgning i form af en "baseline" CT-scanning ca. 4 uger efter afsluttet behandling og herefter kliniske kontroller hver 3. måned forudgået af røntgen af thorax. CT af thorax og øvre abdomen blev kun lavet ved mistanke om recidiv ud fra klinik eller røntgenbilleder.

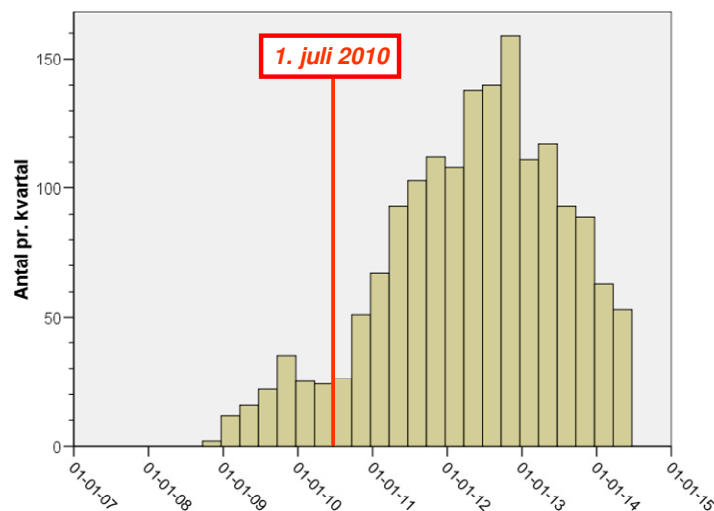
Fra 2010 begyndte lungemedicinsk afdeling J i Odense at tilbyde "egne" opererede patienter opfølgning. I første omgang med røntgen af thorax en måned efter afslutning hos thoraxkirurgerne, og (mens nationale retningslinjer afventedes) herefter med klinisk kontrol hver 3. måned med skiftevis CT af thorax og røntgen af thorax forud.

Fra 1. januar 2011 indførte thoraxkirurgisk afdeling i Odense tilbud om fysik træning til alle opererede og samtidig planlagdes tilbud om opfølgning i 12 måneder i form af besøg hos sygeplejerske hver 3. måned og PET-CT 12 måneder efter operationen. Men i løbet af 2011 – efter de faglige

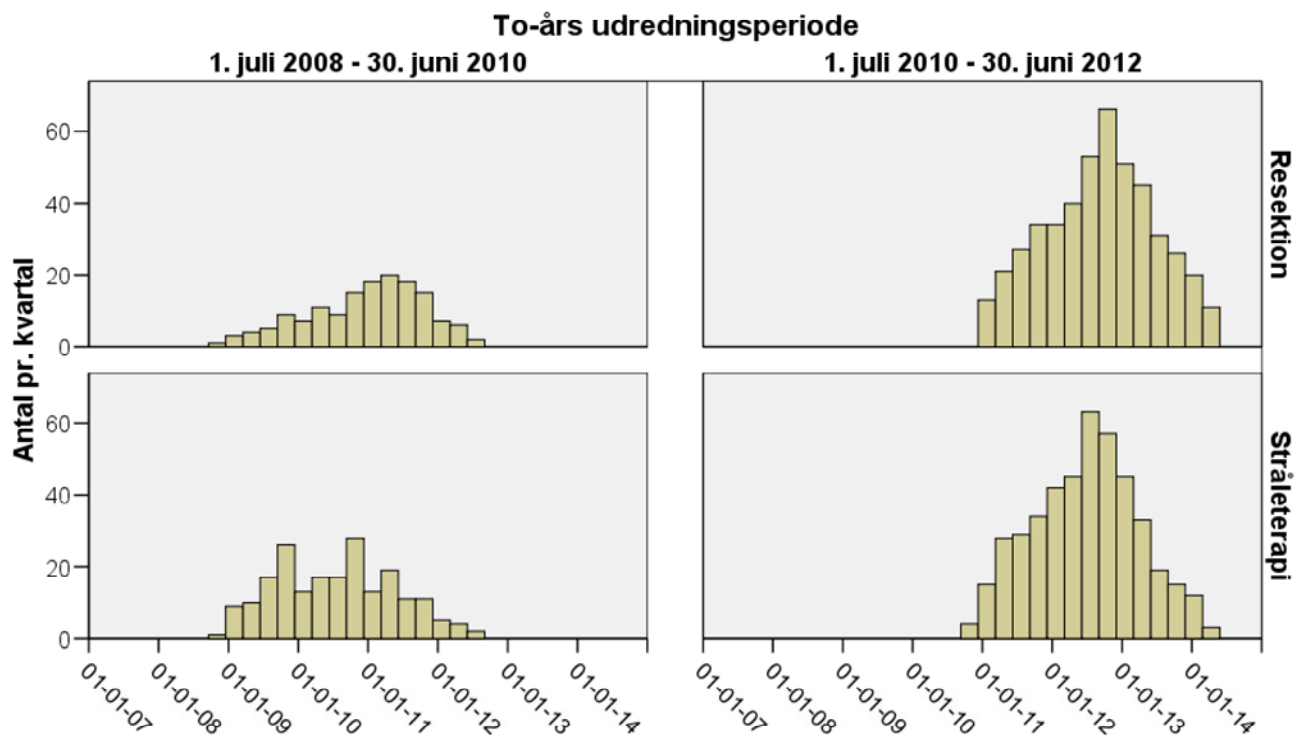
anbefalinger vedrørende et fælles opfølgningsprogram blev offentliggjorte, blev den tilbudte opfølgning efter operation (uden supplerende kemoterapi) ændret til også at omfatte CT af thorax 3, 6 og 9 måneder efter operationen. I løbet af 2011 blev opfølgning baseret på røntgen af thorax i lungemedicinsk og onkologisk regi gradvist erstattet af CT-baseret opfølgning.– også for patienter tidligere kontrolleret med røntgen af thorax.

Der er således ikke tale om at CT-baseret opfølgning er indført for de fynske patienter fra en præcis skæringsdato, men som figur 1 viser, kan 1. juli 2010 i praksis sættes som starttidspunkt. Herefter steg det kvartalsvise antal af udførte undersøgelser med CT af thorax +/- øvre abdomen hos fynske patienter behandlet med kurativt sigte ganske betydeligt. Stigningen gjaldt både for patienter fulgt efter operation og efter strålebehandling. Figur 2 og 3 er baseret på egne tal opgjort juni 2014 (tidligere præsenteret ved DLCGs årsmøde juni 2014).

Figur 2. Udførte CT af thorax +/- øvre abdomen hos fynske patienter behandlet med kurativt sigte efter diagnostik i 4-årsperioden 1. juli 2008 til 30. juni 2012. Kun undersøgelser til juni 2014 indgår.



Figur 3. Udførte CT af thorax +/- øvre abdomen hos fynske patienter behandlet med kurativt sigte opdelt på type af behandling og 2-års udredningsperiode før/efter 1. juli 2010. Kun undersøgelser til juni 2014 indgår.



Metoder

Kohorten af fynske patienter med første tilfælde af lungecancer i perioden 2007 til 2013 er afgrænset ved hjælp af Dansk LungeCancerRegister (DLCR) - senest opdateret i juni 2014. Som fynske patienter er regnet alle med adresse i det tidligere Fyns Amt ved start på udredning. Langt størstedelen af patienterne var i forvejen kendt af Center for ThoraxOnkologi (CTO) ved OUH efter udredning hos lungemedicinsk afd. J, behandling hos onkologisk afdeling R og/eller behandling hos thoraxkirurgisk afd. T.

Som led i løbende kvalitetssikring har oplysninger vedrørende recidiv hos kurativt behandlede patienter været indsamlet prospektivt siden 2010, og med henblik på sammenligning er tilsvarende oplysninger indsamlet for patienter udredt perioden 2007 til 2009.

Oplysninger om diagnose, stadie og behandling som registreret i DLCR er for alle patienter sammenholdt og evt. suppleret/korrigeret ud fra journaloplysninger. Oplysninger vedrørende diagnose og behandling af recidiv/ny lungecancer findes kun delvist registreret i DLCR og er i alle tilfælde hentet fra journalen. Vitalstatus og recidivstatus er opdateret i perioden fra 1. til 12. november 2014 ved journalopslag. Den samlede periode på syv år er til nærværende rapport delt op i to halvdele på hvert 3½ år (svarende til den faktiske overgang pr. 1. juli 2010) - med henblik på sammenligning af perioden før og efter indførelse af CT-baseret opfølgning.

Ved tidligere præsentationer er alle observationstider og tid til recidiv udregnet fra behandlingens start, som i forvejen var en dato kendt fra overvågningen af ventetider på behandling. Men da patienternes efterforløb i praksis tilrettelægges ud fra behandlingens afslutning er datoen for dette benyttet ved udregning af observationstider og tid til recidiv i denne rapport. Omregningen har især haft betydning ved konventionel multifraktioneret strålebehandling forudgået af kemoterapi, hvor afstand mellem indledning og afslutning af behandling har været 3-4 måneder. Eksakt dato for afslutning (sidste kemo- eller stråledosis) er benyttet, hvor dato har været let tilgængelig ved opgørelsen, men (af tidsnød) er der for en mindre del af behandlingsforløbene estimeret en slutdato fra behandlingens type og det i journalen noterede (ved senere besøg) om afstanden fra behandlingens afslutning. Dette forhold skønnes ikke at have afgørende indflydelse på rapportens resultater.

Sammenligning af de to perioder er foretaget med Fishers exact test ved 2 x 2 tabeller, ellers χ^2 -test. Niveau for statistisk signifikans er 0,05. Hvor der er anført N.S. betyder det at p-værdi har været over 0,05. Hvor 2 x 2 sammenligninger har været mulige er odds Ratio (OR) anført med 95%-konfidensinterval i parentes. Til analyser er benyttet programmet SPSS.

Begrebet "recidiv" dækker i rapporten over alle tilfælde af fornyet diagnosticering af lungecancer efter kurativt intenderet behandling – selvom der i en mindre del af tilfældene med sikkerhed har været tale om en primær lungecancer nr. 2 på grund af anden patoanatomisk type end ved den primære lungecancer.

Rapporten har været udsendt til medlemmerne af DLGGs bestyrelse og været diskuteret på bestyrelsesmødet 25. november 2014. På dette møde diskuteredes også et forslag om gennemførelse af et randomiseret forsøg vedrørende effekten af CT-baseret opfølgning af patienter efter operation for ikke-småcellet lungecancer i stadium I. Til præsentationen af rapporten ved bestyrelsesmødet blev der derfor umiddelbart inden mødet lavet en supplerende analyse af overlevelsen før og efter indførelse af CT-baseret opfølgning for undergruppen af fynske patienter, der opfyldte inklusionskriterierne dette forsøg. Resultatet ses i appendiks.

Resultater

Forekomsten af kurativt intenderet behandling i perioden

Der blev fundet i alt 2893 nye fynske tilfælde af lungecancer i perioden 2007 til 2013. Patienterne i de to perioder er beskrevet i tabel 1. Den gennemsnitlige alder var et år højere i anden periode. Forskellen mellem de to perioder i fordelingen på henholdsvis klinisk diagnose og småcellet/ikke-småcellet lungecancer er lige netop statistisk signifikant, men sammenlignes kun fordeling på småcellet/ikke-småcellet er faldet til anden periode ikke statistisk sikkert ($p = 0,136$, Fishers exact test). Der ser ud til at være en betydelig ændring mellem fordelingen på stadium IIIb og IV mellem de to perioder, mens andelen af patienter tilsammen i de to stadiegrupper ikke afviger meget (66,3% mod 64,4%). Der er her muligvis blot tale om forskelle i stadier pga. skift af TNM-klassifikation. Patienterne fra størstedelen af første periode (2007 + 2008) er bedømt ud fra den 6. internationale TNM-klassifikation, mens patienter fra 2009 til 2014 er bedømt ud fra den 7. udgave af klassifikationen.

Tabel 1 Fordeling af samtlige 2893 fynske patienter diagnosticeret i perioden 2007 til 2013 på køn, alder, lungecancertype, endeligt stadie og udredningsperiode

	<i>Patienter udredt fra jan. 2007 til juni 2010</i>	<i>Patienter udredt fra juli 2010 til dec 2013</i>	
Antal patienter	1375	1518	
Andel kvinder	49,7%	49,9%	N.S.
Gennemsnitlig alder	68,8 år	69,8 år	$p = 0,008$, t-test
Småcellet	251 (18,3%)	241 (15,9%)	$p = 0,046$, chi ² test
Ikke-småcellet	1077 (78,3%)	1203 (79,2%)	
<i>Klinisk diagnose</i>	47 (3,4%)	74 (4,9%)	
● Stadie IA - IIB	281 (20,4%)	344 (22,7%)	$p < 0,001$, chi ² test
● Stadie IIIa	179 (13,0%)	196 (12,9%)	
● Stadie IIIb	201 (14,6%)	140 (9,2%)	
● Stadie IV	714 (51,9%)	838 (55,2%)	

Tabel 2 viser fordelingen på behandling for hele patientgruppen. I alt 814 patienter modtog en kurativt intenderet behandling. Alt i alt var der tale om en 4-procentpoint stigning i andelen af patienter der modtog en kurativ intenderet behandling i anden periode i forhold til første. Det var andelen af patienter der modtog kurativt intenderet (kemo)radioterapi, der medførte stigningen, mens andelen af opererede patienter var uændret mellem de to perioder. Andelen af opererede ("resektionsraten") blandt patienter med ikke-småcellet lungecancer var henholdsvis 19,9% og 19,0% i de to perioder ($p = 0,693$, Fishers exact test). Mellem de to perioder skete et statistisk sikkert fald i andelen af patienter der ikke modtog nogen behandling.

Tabel 2. Fordeling af de 2893 patienter på behandling og udredningsperiode

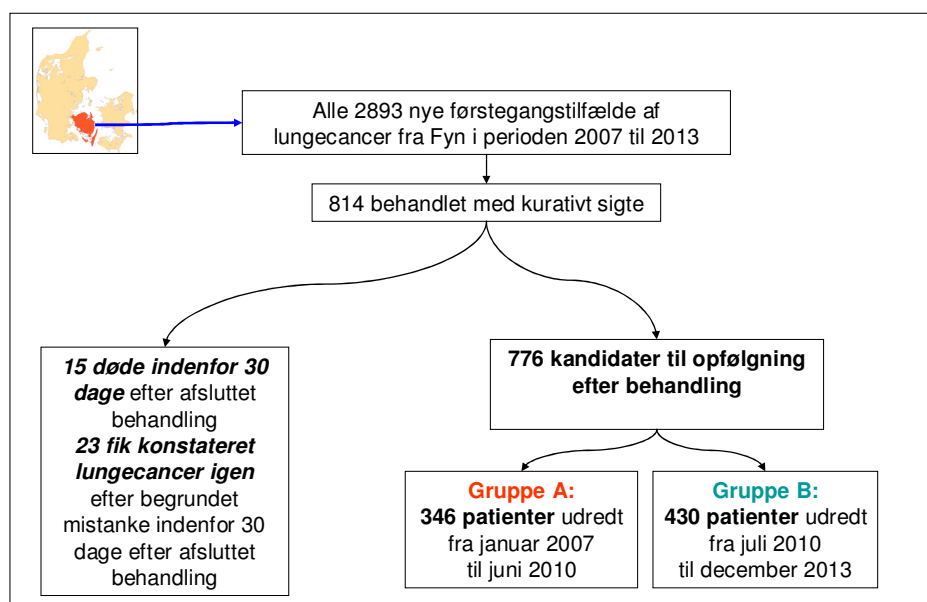
	<i>Patienter udredt fra jan. 2007 til juni 2010</i>	<i>Patienter udredt fra juli 2010 til dec 2013</i>	
Resektion* +/- kemo- og/eller radioterapi	215 (15,6%)	233 (15,3%)	
Radioterapi +/- kemoterapi -kurativt sigte	143 (10,4%)	223 (14,7%) ↑	OR = 1,48 (95%KI: 1,19 – 1,86)
Alle behandlet med kurativt sigte	358 (26,0%)	456 (30,0%) ↑	OR = 1,22 (95%KI: 1,04 – 1,44)
Palliativ behandling	702 (51,1%)	797 (52,5%)	
Ingen eller rent symptomatisk	315 (22,9%)	265 (17,5%) ↓	OR = 0,71 (95%KI: 0,59 – 0,85)
<i>Patienter i alt</i>	1375	1518	

*Omfatter 3 tilfælde med udelukkende bronkoskopisk resektion: To tilfælde af carcinoid tumor og 1 tilfælde af planocellulært carcinom, der oprindeligt blev opfattet som ubehandlet, men hvor de malignitetssuspekter lungeinfiltrater siden regredierede, og eneste tilbageværende holdepunkt for diagnosen herefter var den bronkoskopiske biopsi beskrevet med invasivt carcinom.

Hvor mange patienter var kandidater til opfølgning efter afsluttet behandling?

For i alt 38 patienter (4,7%) blev det aldrig aktuelt at indgå i opfølgning for kurativt behandlede (figur 4). Disse patienter indgår ikke i den videre sammenligning af perioden før og efter indførelsen af CT-baseret opfølgning. I alt 776 patienter var efter behandlingens afslutning i live og uden tegn på aktiv lungecancer. De er beskrevet i tabel 3 – opdelt på gruppe A (udredt i første periode) og gruppe B (udredt i anden periode). Det fremgår at kvinder har haft en lidt større chance for at få en kurativ intenderet behandling end mænd, og de der blev behandlet med kurativ sigte var i gennemsnit godt 1 år yngre end den samlede patientgruppe. Patienter med småcellet lungecancer havde mindre chance for at få et behandlingstilbud med kurativt sigt end patienter med ikke-småcellet lungecancer. Der er ikke ændringer i disse forhold mellem første og anden halvdel af syvårsperioden. Som for den samlede patientgruppe var der en forskydning mellem stadium IIb og stadium IV, mens den samlede andel af de to stadier ikke var meget anderledes i de to perioder: 16,5% og 14,8%. Dette svarer til at cirka 1/6 af de patienter, der fik behandling med kurativt mål, havde dissimineret sygdom.

Figur 4. Oversigt over hvilket patienter der indgår i undersøgelsen af opfølgning



Tabel 3. Fordeling af 776 på køn, alder, lungecancertype, stadie og udredningsperioder for 776 patienter behandlet med kurativt sigte

	Gruppe A <i>Patienter udredt fra jan. 2007 til juni 2010</i>	Gruppe B <i>Patienter udredt fra juli 2010 til dec 2013</i>	
Antal patienter	346	430	
Andel kvinder	53,2%	52,6%	N.S.
Gennemsnitlig alder	66,4 år	67,1 år	N.S.
Småcellet	40 (11,6%)	51 (11,9%)	N.S.
Ikke-småcellet	306 (88,4%)	379 (88,1%)	
● Stadie IA - IIB	216 (62,4%)	279 (64,9%)	N.S.
● Stadie IIIa	73 (21,1%)	87 (20,2%)	
● Stadie IIIb	38 (11,0%)	32 (7,4%)	
● Stadie IV	19 (5,5%)	32 (7,4%)	

Forekomst af dødsfald og recidiv i den samlede gruppe behandlet med kurativt sigte

Tabel 4 viser recidivstatus og vitalstatus for den samlede gruppe på 776 patienter behandlet med kurativt sigte. Næsten halvdelen af alle har til nu fået konstateret recidiv eller ny lungecancer, og over ¾ af patienterne med recidiv var døde ved opgørelsen.

Det fremgår imidlertid også af tabel 4 at 94 (24%) af patienterne uden recidiv var døde ved opgørelsen. Heraf døde 46% allerede indenfor det første år efter afslutning af behandlingen. I gennemsnit levede disse 94 patienter (48% kvinder) kun 22,4 måneder efter afslutningen af behandlingen for lungecancer og døde i en gennemsnitlig alder på kun 73 år.

Tabel 5 viser fordelingen af formodede dødsårsager for de patienter, som døde uden konstateret recidiv. Størstedelen af patienterne døde af forskellige former for comorbiditet. Største enkeltårsag var andre former for cancer. Ni patienter døde af komplikationer til strålebehandling og én døde efter invasiv prøvetagning på mistanke om recidiv. Af de i alt 814 patienter, der behandlede med kurativt sigte, er ved opgørelsen 21 (2,6%) døde af komplikationer til diagnostik eller behandling.

Tabel 4. Recidivstatus og vitalstatus for de 776 patienter behandlet med kurativt sigte

		Vitalstatus	
		<i>I live</i>	<i>Døde</i>
Recidiv eller ny primær lungecancer* fundet	371 (=47,8%)	88	283
Intet recidiv eller ny primær	406	311**	94
I alt	776	399	377

*Kun 10 af de 371 patienter er klassificeret som havende en ny primær lungecancer

**4 patienter undersøges aktuelt for recidiv

Tabel 5. Årsager til dødsfald blandt 776 intenderet kurativt behandlede patienter uden recidiv af lungecancer

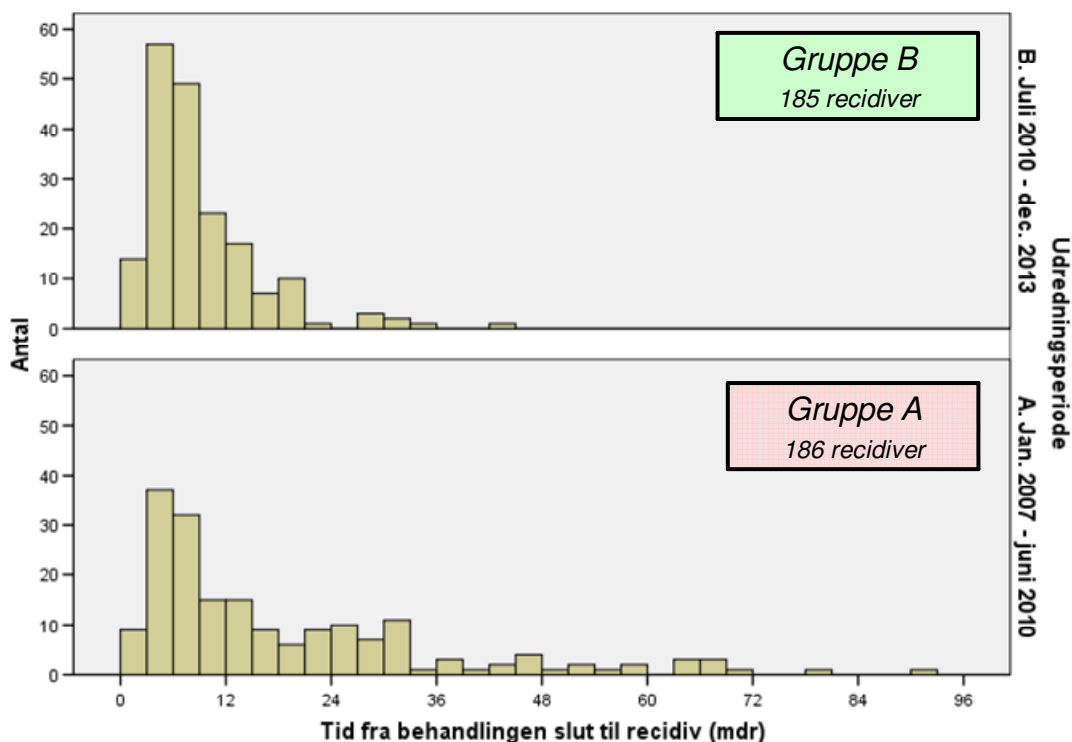
Anden malign lidelse	22
Død i hjem/plejehjem – årsag ukendt/uoplyst	21
Pneumoni/empyem	16
Hjertesvigt/akut myocardiinfarkt/rytmeforstyrrelser	12
Dødsfald efter komplikationer til (kemo)radioterapi	9
Død postoperativt (diverse andre operationer)	4
CNS infarkt/blødning	3
Diverse extrathoracale infektioner	2
Lungeemboli(er)	2
Død efter invasiv recidivdiagnostik (efter thoracoskopisk biopsi med benigt resultat)	1
Respirationsinsufficiens pga. KOL og/eller andet	1
Akut øvre gastrointestinal blødning	1
I alt	94

Hvornår blev recidiv konstateret?

Figur 5 viser fordelingen af tiden til recidiv efter afsluttet behandling for alle de konstaterede 371 recidiver i gruppe A og B. Denne figur giver et foreløbigt samlet overblik over recidivernes tidsmæssige fordeling. Men sammenligning af risikoen for recidiv mellem de to grupper skal ske med stor forsigtighed pga. forskellen mellem længden af observationsperioderne. For gruppe B spænder observationstiden efter afslutning af behandling (for patienter i live og uden recidiv) fra kun 6 mdr. til 50 mdr.), og der kan derfor fortsat forventes en del flere recidiver især i opfølgningsperiodens første 2-3 år. For de overlevende i gruppe A spænder tiden, der er gået fra afsluttet behandling, fra 49 mdr. til 93 mdr., og flere recidiver fra 4 år efter behandlingens afslutning kan derfor forventes. Der er til nu fundet recidiver både i det 6., 7. og 8. år efter afsluttet behandling og der ses ikke holdepunkter for et betydeligt fald i risikoen for recidiv netop 5 år efter afslutning af behandling.

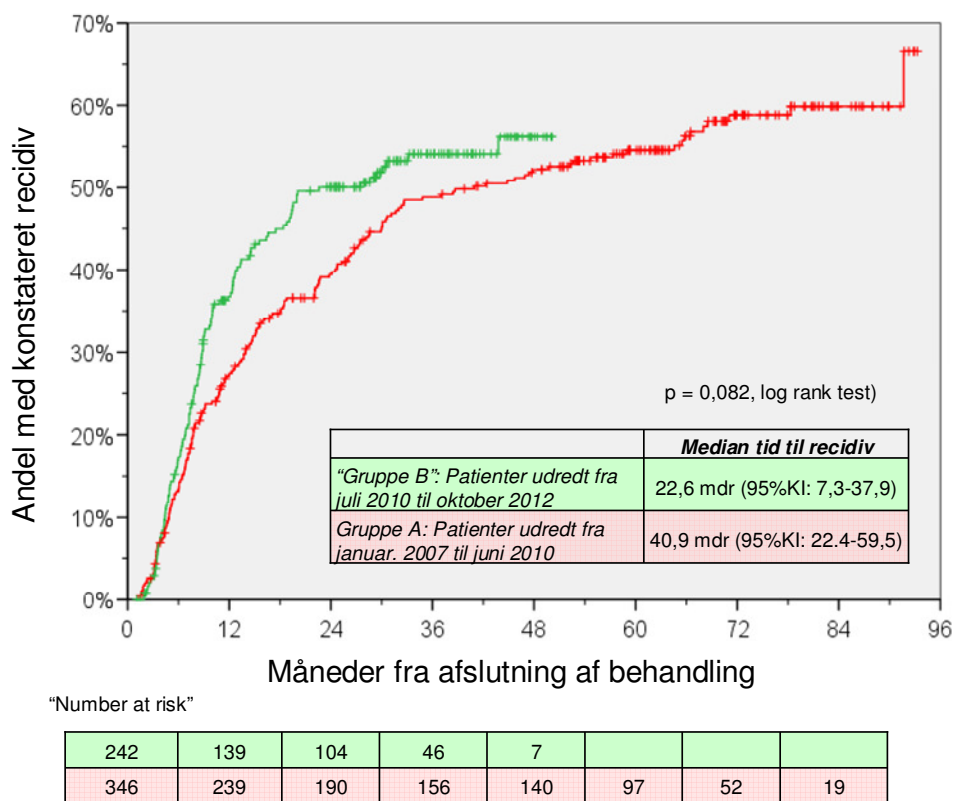
Da mange patienter fra gruppe B - udredt i 2013 og i sidste halvdel af 2012 - ikke er helt igennem den periode hvor risiko for recidiv er størst er patienter, som har afsluttet behandling for mindre end 24 måneder siden, taget ud af den videre sammenligning af den tidsmæssige fordeling af recidiv. Den således modificerede "gruppe B" reduceres herved til 242 patienter udredt frem til oktober 2012. I gruppe A forekom indenfor de første 24 måneder recidiv hos 132 af 346 (38,2%) mod recidiv hos 115 af 232 (47,5%) i "gruppe B" ($p = 0,027$, Fishers exact test, OR for recidiv i "gruppe B" = 1,49, 95%KI: 1,05-2,05).

Figur 5. Tidsmæssig fordeling (efter afslutning af behandling) af de til primo november 2014 konstaterede 371 recidiver. Der er ikke tale om den endelige tidsmæssige fordeling, da kun en del af patienterne i gruppe A er observeret efter 50 mdr., og kun en del af patienterne i gruppe B er observeret efter 9 mdr.

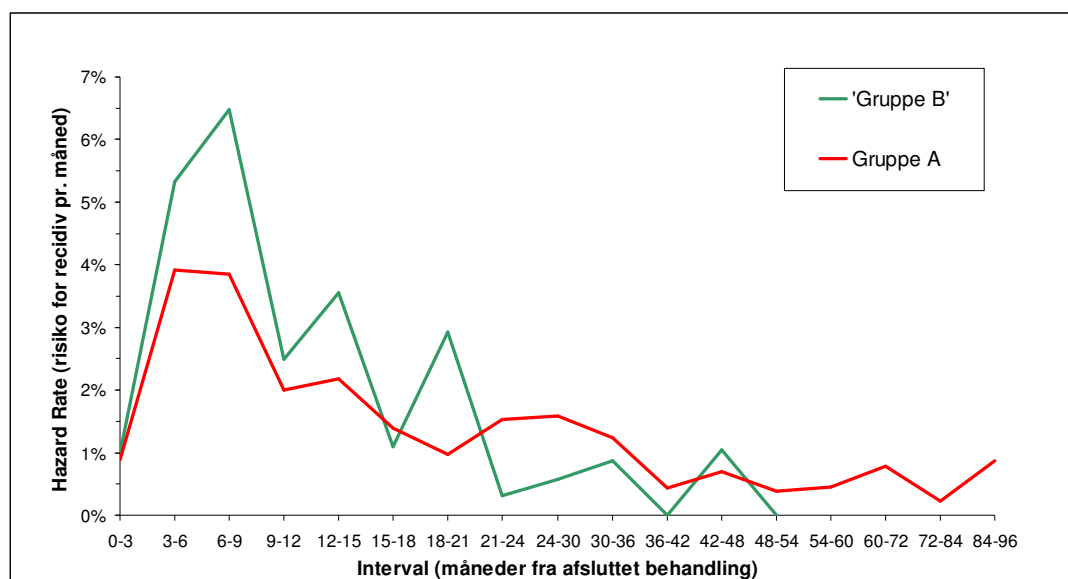


Den kumulerede risiko for recidiv fremgår af figur 6. De to kurver er ikke statistisk signifikant forskellige ved log rank test, men visuelt bedømt synes kurverne at forløbe forskelligt fra omkring 9 til 24 måneder efter afsluttet behandling. Dette fremgår også af figur 7, hvor risikoen for recidiv pr. måned ("hazard rate") er angivet for de to grupper. Herved ses at risikoen for (konstatering af) recidiv har været mere end 50% højere i intervallet 6-9 måneder efter afslutning af behandling for "gruppe B" i forhold til gruppe A.

Figur 6. Kumuleret andel af kurativt intenderet behandlede patienter med recidiv i de to udredningsgrupper. Bemærk dog at "gruppe B" er fratrasket patienter, hvor behandling er afsluttet for mindre end 24 måneder siden. Dermed indgår i alt 588 patienter.



Figur 7. Risiko for recidiv pr. måned (hazard rate) svarende til intervaller på 3 måneder de første 2 år af efterforløbet, herefter på 6 mdr. til 5 år og endelig 12 måneder til i alt 8 år efter afsluttet behandling. Maximumsværdien for gruppe B i intervallet 6-9 mdr. er på 6,48% (95% KI: 4,31-8,64%).



Hvad medførte begrundet mistanke om recidiv?

I tabel 6 er for gruppe A og B angivet om det var en planlagt undersøgelse, symptomer eller tilfældige fund, der medførte begrundet mistanke og herefter diagnosticering af et recidiv. Andelen med mistanke fra symptomer mere end halveredes efter indførelsen af CT-baseret opfølgning. I tabel 7 er såvel planlagte undersøgelser som symptomer delt op i undergrupper. Selvom gruppe A som udgangspunkt blev fulgt med røntgen af thorax er der alligevel mere end dobbelt så mange i denne gruppe, der fik konstateret recidiv efter begrundet mistanke rejst ved CT i forhold til røntgen af thorax. Der har i gruppe A været 7 gange flere, der har fået konstateret recidiv pga. symptomer i forhold til fund på et planlagt røntgen af thorax. Der har været en reduktion i alle symptomgruppers bidrag til at udløse udredning for recidiv efter indførelsen af CT-baseret opfølgning. Mest udtalt for symptomer fra nedre luftveje og for (patientens egne) fund af knuder/hævelser på hals og andre steder.

Tabel 6. Hvordan rejstes begrundet mistanke ved de 371 recidiver konstateret til primo november 2014?

<i>Begrundet mistanke om recidiv ud fra</i>	<i>Gruppe A</i> <i>Patienter udredt fra jan. 2007 til juni 2010</i>	<i>Gruppe B</i> <i>Patienter udredt fra juli 2010 til dec 2013</i>	
Planlagt undersøgelse	63 (33,9%)	126 (68,1%)	OR = 0,25 (0,16 - 0,38) p < 0,001 <i>(chi²-test)</i>
Us. pga. symptomer	121 (65,1%)	58 (31,4%) 	
Tilfældige fund	2 (1,1%)	1 (0,5%)	
I alt	186	185	

Tabel 7. Detaljeret fordeling af hvordan begrundet mistanke om recidiv blev rejst i de to udredningsgrupper. Alle 371 tilfælde af recidiv konstateret til primo november 2014.

		<i>Gruppe A</i> <i>Patienter udredt fra jan. 2007 til juni 2010</i>	<i>Gruppe B</i> <i>Patienter udredt fra juli 2010 til dec 2013</i>	
Pga. en planlagt undersøgelse	CT-thorax/øvre abdomen	38 (20,4%)	98 (53,0%)	
	PET-CT	8 (4,3%)	25 (13,5%)	
	Rtg. thorax	16 (8,6%)	2 (1,1%)	
	Andre	1 (0,5%)	1 (0,5%)	
Us. pga symptomer /fund	CNS-symptomer	27 (14,5%)	21 (11,4%)	OR = 0,10 (0,03 - 0,29) OR = 0,16 (0,04 - 0,72)
	Smerter	30 (16,1%)	20 (10,8%)	
	Luftvejssymp.	34 (18,3%)	4 (2,2%) 	
	Knuder/hævelser	12 (6,5%)	2 (1,1%) 	
	Diverse symp.	18 (9,7%)	11 (5,9%)	
Tilfældige fund		2 (1,1%)	1 (0,5%)	
I alt		186	185	

Tabel 8 viser hvordan faldet i symptomer som årsag til den udredning, der påviste recidiv, er sket for såvel patienter primært behandlet med resektion som med radioterapi. Den relative reduktion har været størst i gruppen af opererede patienter. Det kan tilføjes at samme forskelle mellem patientgrupperne findes, når analyserne i tabel 6, 7 og 8 gentages for de 247 tilfælde af recidiv, der diagnosticeredes indenfor 24 mdr. efter afslutning af behandling hos de 558 patienter, der alle har afsluttet behandlingen for mindst 24 måneder siden (tal herfor ikke vist).

Tabel 8. Typer af begrundet mistanke om recidiv fordelt på udredningsperioder og type af primære behandling for lungecancer. Alle 371 tilfælde af recidiv konstateret til primo november 2014.

Primære behandling	<i>Begrundet mistanke om recidiv ud fra</i>	<i>Recidiv efter udredning i periode A (jan. 2007 til juni 2010)</i>	<i>Recidiv efter udredning i periode B (juli 2010 til dec 2012)</i>	
Resektion +/- kemo- og/eller radioterapi	Planlagt us.	28 (27,7%)	50 (72,5%)	OR = 0,15 (0,08 - 0,30) p < 0,001 (chi ² -test)
	Symptomer/fund	72 (71,3%)	19 (27,5%) ↓	
	Tilfældige fund	1 (1,0%)	0	
	I alt	101	69	
Radioterapi +/- kemoterapi	Planlagt us.	35 (41,2%)	76 (66,5%)	OR = 0,37 (0,21 - 0,66) p = 0,001 (chi ² -test)
	Symptomer/fund	49 (57,6%)	39 (35,5%) ↓	
	Tilfældige fund	1 (1,2%)	1 (0,9%)	
	I alt	85	116	

Hvilken behandling blev givet ved recidiv?

Tabel 9 viser hvordan fraktionen af patienter med recidiv, der modtog et nyt tilbud om kurativ behandling, steg fra 13% i gruppe A til 31% i gruppe B, der havde deltaget i CT-baseret opfølgning. Tabel 10 viser ligeledes fordelingen på behandlingens sigte ved recidiv, men nu også delt op efter den primære behandlings type (resektion eller strålebehandling). Det fremgår, at der har været betydelig stigning i fraktionen, der har fået et kurativt intenderet behandlingstilbud ved recidiv, efter såvel primær resektion som primær stråleterapi. Niveaue ligger dog næsten dobbelt så højt for de der primært blev behandlet med operation.

Når analyserne i tabel 9 og 10 gentages for de 247 tilfælde af recidiv, der fremkom inden for 24 mdr. efter afslutning af behandling hos de 558 patienter, der alle har afsluttet behandlingen for mindst 24 måneder siden, bliver kontrasten mellem grupperne større. Herved stiger odds ratio for et kurativt behandlingstilbud mod recidiv hos patienter fulgt med CT hver 3. måned til 8,4 (95KI: 3,02-23,4) for patienter primært behandlet med resektion og til 5,06 (95%KI: 1,60-16,0) for patienter primært behandlet med (kemo)radioterapi.

Tabel 9. Behandlings mål ved recidiv opdelt på de to udredningsgrupper. Der indgår kun 368 tilfælde af recidiv, da behandlingens type i 3 tilfælde ikke var afgjort ved opgørelsen.

<i>Behandling mod recidiv</i>	<i>Gruppe A</i> <i>Patienter udredt fra</i> <i>jan. 2007 til juni 2010</i>	<i>Gruppe B</i> <i>Patienter udredt fra</i> <i>juli 2010 til dec 2013</i>	
Kurativt sigte	24 (12,9%)	57 (31,3%) ↑	OR = 3,08 (1,81 - 5,23) <i>p</i> < 0,001 (<i>chi</i> ² -test)
Palliativt sigte	129 (69,4%)	101 (55,5%)	
Ingen eller rent symptomatisk	33 (17,7%)	24 (13,2%)	
<i>I alt</i>	186	182	

Tabel 10. Behandlings mål ved recidiv opdelt de to udredningsgrupper og på typen af primær behandling. Der indgår kun 368 tilfælde af recidiv, da type af behandling ved 3 tilfælde af recidiv ikke var afgjort ved opgørelsen.

Primære behandling	<i>Behandling mod recidiv</i>	<i>Gruppe A</i> <i>Patienter udredt fra jan.</i> <i>2007 til juni 2010</i>	<i>Gruppe B</i> <i>Patienter udredt fra juli</i> <i>2010 til dec 2013</i>	
Resektion +/- kemo- og/eller radioterapi	Kurativt sigte	18 (17,8%)	31 (45,6%) ↑	OR = 3,88 (1,92 – 7,77) <i>p</i> < 0,001 (<i>chi</i> ² -test)
	Palliativt sigte	66 (65,3%)	34 (50,0%)	
	Ingen eller rent symptomatisk	17 (16,9%)	3 (4,4%)	
	<i>I alt</i>	101	68	
Radioterapi +/- kemoterapi	Kurativt sigte	6 (7,1%)	26 (22,8%) ↑	OR = 3,89 (1,52 – 9,94) <i>p</i> = 0,010 (<i>chi</i> ² -test)
	Palliativt sigte	63 (74,1%)	67 (58,8%)	
	Ingen eller rent symptomatisk	16 (18,9%)	21 (18,4%)	
	<i>I alt</i>	85	114	

Mulige negative effekter af opfølgning efter kurativ intenderet behandling

Kun omkring halvdelen af alle recidiver blev verificeret ved en cytologisk eller histologiske prøve i de to perioder. I de øvrige tilfælde var recidivdiagnosen baseret på den billedmæssige udvikling og klinisk skøn (data vedrørende dette ikke vist). Bedømt ud fra figur 6 synes den kumulerede risiko for recidiv i de to udredningsgrupper at ville ende på nogenlunde samme niveau, og på denne måde er der ikke holdepunkter for relativ overdiagnostik af recidiver efter indførelsen af CT-baseret opfølgning.

Tabel 11 viser forekomsten af ”falske alarmer” – her forstået som udredninger, der blev startet på mistanke om recidiv, men hvor konklusionen efter udredning med mindst en invasiv prøve blev, at der ikke var recidiv. Der er muligvis en ca. 40% øget risiko for en falsk alarm med invasiv udredning efter indførelsen af CT-baseret screening, men forskellen er ikke statistisk signifikant med det aktuelle antal observationer.

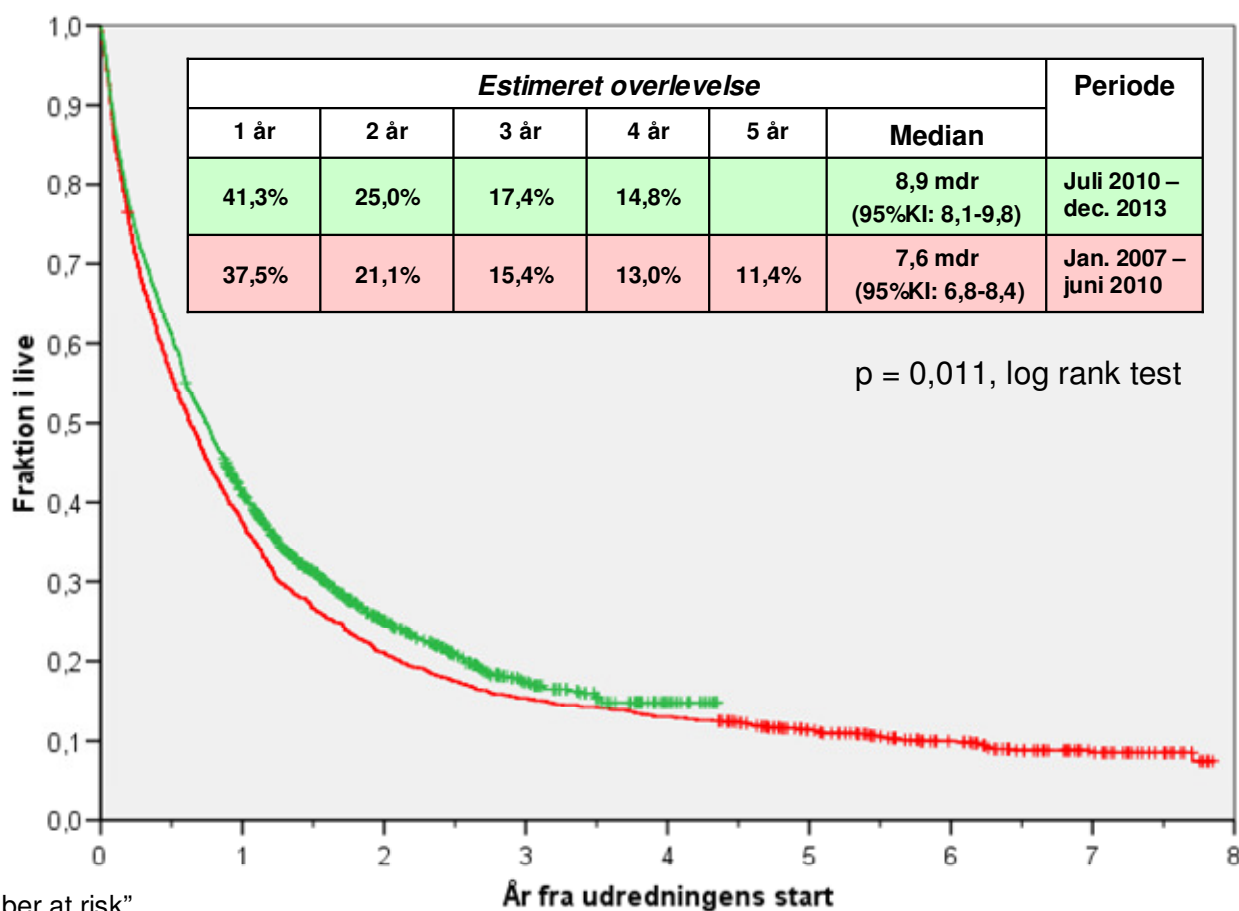
Tabel 11. Forekomst af negativ invasiv udredning (inden eventuelt senere fund af recidiv) indenfor de første to år efter afslutning af den primære behandling. Der indgår 588 patienter, hvor der primo november 2014 er gået 24 mdr. efter behandlingen afslutning.

	<i>Gruppe A</i> <i>Patienter udredt fra</i> <i>jan. 2007 til juni 2010</i>	<i>“Gruppe B”</i> <i>Patienter udredt fra</i> <i>juli 2010 til okt 2012</i>	
Antal (andel) med mindst een negativ invasiv undersøgelse	38 (11,0%)	36 (14,9%)	OR = 1,42 (0,87 – 2,31)
Antal i alt der indgår i sammenligning	346	242	p = 0,167 (Fisher’s exact test)

Overlevelse efter lungecancer konstateret i perioden 2007 til 2013

Selvom traditionel sammenligning ved 5-årsoverlevelse endnu ikke er mulig er der ikke tvivl om at overlevelsesdata er bedre for den samlede gruppe af fynske patienter med lungecancer i anden periode i forhold til første periode (figur 8). Men som vist i figur 9 er der ikke (endnu) nogen statistisk sikker forskel ved sammenligning af overlevelseskurverne for de 4 overordnede behandlingsgrupper mellem perioden før og efter indførelse af CT-baseret opfølgning. Se dog også appendiks, hvor overlevelsen for patienter opereret for ikke-småcellet lungecancer i stadium I er analyseret separat.

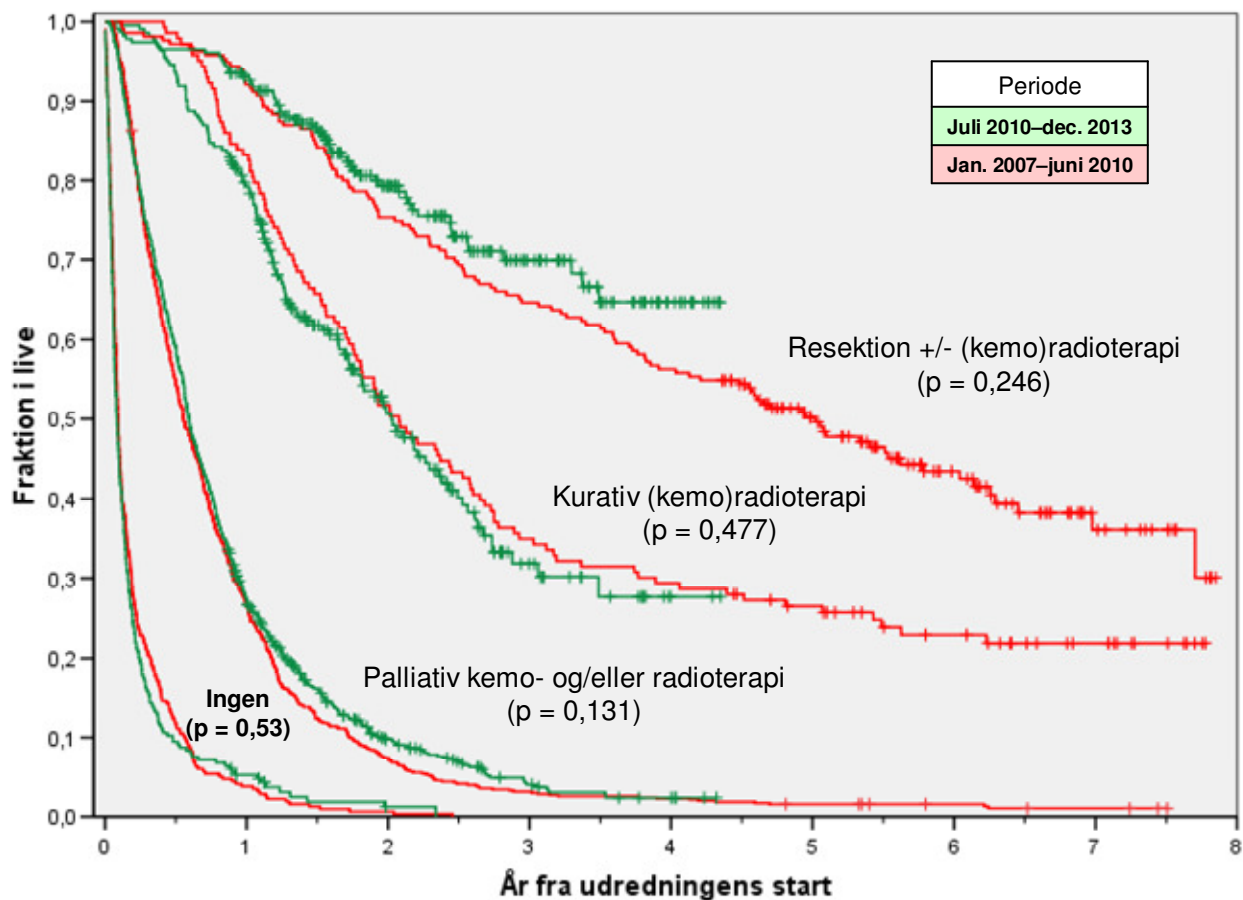
Figur 8. Estimerede overlevelseskurver (Kaplan-Meier) for hele gruppen af 2893 fynske patienter med første tilfælde af lungecancer fundet ved udredning fra 2007 til 2013 opdelt på patienter udredt 3½ år før og 3½ år efter overgang 1. juli 2010 til CT-baseret opfølgning efter behandling.



“Number at risk”

1518	601	239	88	21			
1375	515	290	211	179	127	76	32

Figur 9. Estimerede overlevelseskurver (Kaplan-Meier) for hele gruppen af 2893 fynske patienter med første tilfælde af lungecancer fundet ved udredning fra 2007 til 2013 opdelt i 4 grupper efter primær behandlingstype og for hver gruppe igen opdelt på patienter udredt 3½ år før og 3½ år efter overgangen til CT-baseret opfølgning pr. 1. juli 2010. P-værdierne stammer fra parvis sammenligning af kurverne (log rang test) mellem perioderne for hver primær behandlingstype.



Konklusioner

Recidiver diagnosticeres væsentligt hurtigere efter afslutning af behandling (mediant mindst 12 mdr.) efter indførelsen af CT-baseret opfølgning. Der er ingen holdepunkter for overdiagnosticering i forhold til tidligere, men risikoen for at få foretaget invasive undersøgelser uden fund af recidiv er formentlig steget ca. 40%.

Andelen af recidiver, der konstateres pga. symptomer, er mere end halveret, men der er dog stadig ca. 1/3 af patienterne, der får konstateret recidiv efter en ekstra eller en fremrykket undersøgelse pga. symptomer.

Andelen af behandlinger med kurativt sigte mod recidiv er mere end fordoblet.

Overlevelsen er bedret for den samlede gruppe af patienter med lungecancer efter indførelse af CT-baseret opfølgning, men der er ikke (endnu) holdepunkter for en bedret overlevelse specielt for den samlede gruppe af patienter behandlet med kurativt sigte.

Niels-Chr. Hansen
25. november 2014

Appendiks

Figuren nedenfor svarer til de øverste to kurver i figur 9, dog indgår kun patienter med ikke-småcellet lungekræft i stadium I, behandlet udelukkende med operation og i live 30 dage efter operationen. De to kurver er ikke ved opgørelsen statistisk signifikant forskellige bedømt ved log rank test ($p = 0,079$) og der er ikke tilstrækkelig lang observationstid til at sammenligne 5-årsoverlevelse. Men der kan dog foreløbig angives henholdsvis en observeret og en estimeres 4-årsoverlevelse for de to grupper: 60,8% (95%KI 52,4-69,2%) før og 75,7% (95%KI: 64,2-87,2%) efter indførelse af CT-baseret opfølgning. Forskellen i 4-årsoverlevelse er statistisk signifikant, men da der er tale om sammenligning af overlevelse i to forskellige perioder, kan det ikke umiddelbart konkluderes at CT-baseret opfølgning er årsagen til den betydeligt højere 4-årsoverlevelse. Forundersøgelse med PET-CT inden operation gennemførtes kun for 25% af patienterne opereret efter udredning i 2007, mens tallet for patienterne fra 2008 var 82%. Siden har PET-CT inden operation været obligatorisk. Den observerede 4-årsoverlevelse for patienterne fra perioden før opfølgning med CT er dog ikke væsentligt højere (62,1%), hvis 25 patienter udredt uden PET-CT i 2007 og 2008 udelukkes (kurver ikke vist).

