

# Greiningarferli lungnakrabbameins á Landspítala: sjúklingamiðuð nálgun

Hrönn Harðardóttir<sup>1,2,3</sup> lækni, Unnur A. Valdimarsdóttir<sup>2,3,4,5</sup> faraldsfræðingur, Tómas Guðbjartsson<sup>2,6</sup> lækni, Andrés Sigvaldason<sup>1</sup> lækni, Sigrún Helga Lund<sup>3</sup> tölfræðingur, Thor Aspelund<sup>3,7</sup> tölfræðingur, Sif Hansdóttir<sup>1</sup> lækni, Steinn Jónsson<sup>1,2</sup> lækni

## ÁGRIP

**Inngangur:** Markmið rannsóknarinnar var að lýsa einkennum, sjúkdómsmynd, meðferð og afdrifum sjúklinga sem hafa farið í kerfisbundið greiningarferli á Landspítala vegna gruns um lungnakrabbamein.

**Efniviður og aðferðir:** Rannsóknin tekur til 550 sjúklinga (meðalaldur 68,1 ár, 57% konur) sem fóru í greiningarferlið með sólarhringslangri innlögn, frá 1. febrúar 2008 til 31. janúar 2015. Úr sjúkraskrá var aflað upplýsinga um sérkenni sjúklinga, greiningarrannsóknir, sjúkdómsgreiningu, meðferð og tímasetningu þessara þátta. Einnig var sjúkdómsmynd og lífun sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein á Íslandi árið 2014 (n=167, meðalaldur 69,3 ár, 61,7% konur) borin saman með fjölbreytu-greiningu eftir því hvort greining var gerð innan eða utan greiningarferlis.

**Niðurstöður:** Af 550 sjúklingum sem fóru gegnum greiningarferlið greindust 426 með lungnakrabbamein (77,5%) og voru 346 (81,2%) þeirra af öðrum vefjagerðum en smáfrumkrabbameini (NSCLC). Hlutfall sjúk-

linga á Íslandi sem greindust með lungnakrabbamein í greiningarferlinu jókst úr 23,3% árið 2008 í 47,9% árið 2014 (p<0,001). Tímalengd frá tilvísun að greiningu lungnakrabbameins var að miðgildi 10 dagar og 19 dagar frá greiningu til upphafs meðferðar. Sjúklingar í greiningarferli voru sjaldnar með útbreitt mein en sjúklingar utan þess, 37,5% borið saman við 70,1% (p<0,05). Þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni, vefjaflokki, stigun við greiningu og meðferð voru sjúklingar utan greiningarferlis með lakari lífun en sjúklingar sem greindust innan greiningarferlis, en munurinn var ekki tölfræðilega marktækur (áhættuhlutfall: 1,60; 95% öryggisbil: 0,95-2,71).

**Ályktun:** Allt að helmingur lungnakrabbameinsgreininga á Íslandi er nú gerður í kerfisbundnu greiningarferli á Landspítala með hugsanlegum ávinningi fyrir heilsu sjúklinga. Biðtími að greiningu og meðferð hér á landi er í samræmi við alþjóðlegar ráðleggingar.

## Inngangur

Á Íslandi er lungnakrabbamein annað algengasta krabbameinið bæði hjá körlum og konum en það leggur fleiri sjúklinga að velli en brjóst-, blöðruháls- og ristilkrabbamein samanlagt.<sup>1</sup> Þegar grunur vaknar um lungnakrabbamein, til dæmis þegar þétting eða íferð sést á myndrannsóknunum af lungum, er þörf á ýmsum rannsóknum, bæði til að staðfesta greininguna en einnig til að meta útbreiðslu sjúkdómsins. Greining er síðan staðfest með sýnatöku úr æxli eða þéttingu í lunganu, annaðhvort með berkjuspeglun eða ástungu í gegnum brjóstvegg. Helstu rannsóknir til stigunar eru, auk tölvusneiðmynda af brjóstholi, tölvusneiðmyndir af höfði og kvið, ásamt ísótópaskanni af beinum. Þegar ábending er fyrir frekari uppvinnslu með jáeindaskanni eru sjúklingar sendir til Kaupmannahafnar þar sem slíkur skanni er ekki kominn í notkun hér á landi.<sup>2,3</sup> Samhliða ofangreindum rannsóknum er mikilvægt að leggja mat á líkamsástand sjúklings fyrir hugsanlega meðferð, sérstaklega almenna starfsgetu, starfsemi hjarta- og æðakerfis ásamt lungnastarfsemi.

Í febrúar 2008 hófst á Landspítala kerfisbundið greiningarferli fyrir sjúklinga sem taldir voru vera með lungnakrabbamein. Fram til ársins 2008 voru rannsóknir skipulagðar af lungnalækni sjúklings án sérstakrar skipulagningar eða formlegrar samvinnu við aðrar sérgreinar. Tildrögin að þessu nýja greiningarferli voru ráðleggingar bresku lungnalæknasamtakanna frá árinu 1998 um að flýta skyldi greiningarrannsóknum við grun um lungnakrabbamein, sér í lagi við mögulega skurðtækan sjúkdóm.<sup>4</sup> Greiningarferlið á Landspítalanum var sett upp að hollenskri fyrirmynd þar sem allar nauðsynlegar rannsóknir voru skipulagðar á einum til tveimur sólarhringum.<sup>5,6</sup> Rannsóknir þaðan og frá Bretlandi hafa sýnt að kerfisbundin greiningarferli geti stýtt tímum að greiningu<sup>6,7</sup> og stuðlað að því að hlutfallslega fleiri sjúklingar gangist undir skurðaðgerð sem hluta af meðferð.<sup>8</sup> Jafnframt hafa rannsóknir sýnt að þeir sem taldir eru vera með lungnakrabbamein upplifa oft mikinn kviða og vanlíðan<sup>8,9</sup> og að skipulag rannsókna í ferli bæti líðan þeirra.<sup>8</sup> Líklegt er að skipulögð kynning fyrir sjúklinga og ættingja þeirra á rannsóknum ferlisins og niðurstöðum þeirra bæti upplýsingagjöf og geri væntingar sjúklinga til þeirra raunhæfari um leið og það getur haft jákvæð áhrif á líðan þeirra.

Í stuttu máli felst greiningarferlið á Landspítala þannig að á rúnum sólarhring eru skipulagðar rannsóknir til greingar og stigunar á hugsanlegu lungnakrabbameini. Leitast er við að skrá sjúklinga í greiningarferlið innan tveggja vikna frá tilvísun til lungnalæknis og er það í samræmi við alþjóðlegar leiðbeiningar.<sup>10,11</sup> Sjúklingurinn er síðan kallaður inn í rannsóknir á sjúkrahúsinu sem gerir ráð fyrir innlögn yfir nótt. Í hverju tilfelli fyrir

<sup>1</sup>Lungnadeild Landspítala, <sup>2</sup>læknadeild, <sup>3</sup>Miðstöð lýðheilsuvísinda, Háskóla Íslands, <sup>4</sup>faraldsfræðideild Harvard TH Chan lýðheilsuskólans í Boston, <sup>5</sup>faraldsfræðideild Karolinsku stofnunarinnar, Stokkhólmi, <sup>6</sup>hjarta- og lungnaskurðeild Landspítala, <sup>7</sup>Hjartavernd, Kópavogi. Fyrirspurnum svarar Hrönn Harðardóttir, [hronnh@landspitali.is](mailto:hronnh@landspitali.is)

<https://doi.org/10.17992/ibl.2.7.04.130>

Greinin barst blaðinu 6. janúar 2017, samþykkt til birtingar 20. febrúar 2017.



Mynd 1. Flæðiskema rannsókna greiningarferlisins á Landspítalanum. TS: tölvusneiðmynd.

sig er metið hvaða rannsóknir þarf að framkvæma (mynd 1). Fyrir útskrift úr greiningarferli fer lækni síðan yfir niðurstöður þeirra rannsókna sem liggja fyrir og er áhersla lögð á að ættingi eða trúnaðarvinur sé viðstaddur það samtal. Allir sjúklingar sem greindir eru með lungnakrabbamein í ferlinu eru síðan ræddir á vikulegum samráðsfundum sérfræðinga sem koma að greiningu og meðferð lungnakrabbameins á Landspítala. Á samráðsfundunum er farið yfir gögn sjúklinganna, greiningu og stígung lungnakrabbameins og ráðleggingar gefnar um frekari rannsóknir og meðferð.

Tilgangur þessarar rannsóknar var að lýsa greiningarferlinu en um leið að kanna einkenni og sjúkdómsmynd þessa sjúklingahóps. Með sjúkdómsmynd er átt við lokagreiningu lungnabreytinga, vefjaflokk lungnakrabbameins og stígung. Einnig var markmiðið að kanna hversu stórt hlutfall sjúklinga í ferlinu reyndist vera með lungnakrabbamein, ásamt biðtíma frá tilvísun til greiningar og hversu langur tími leið þar til meðferð hófst. Loks voru afdrif sjúklinga könnuð eftir að greiningarferlinu lauk og þá sérstaklega borin saman meðferð og lifun sjúklinga sem greindust í ferlinu árið 2014 við þá sem greindust með lungnakrabbamein utan ferlis.

**Efniviður og aðferðir**

Rannsóknin var afturskyggn og tók til allra sjúklinga sem fóru í gegnum greiningarferlið á Landspítala frá 1. febrúar 2008 til 31. janúar 2015. Upplýsingar um sjúklinga fengust úr framskyggnri skrá sem haldin var um alla sjúklinga sem fóru í greiningarferlið á lyflækningadeild Landspítala (A2). Til að bera saman sjúklinga sem greindust innan og utan greiningarferlis voru allir sjúklingar sem greindust með lungnakrabbamein á Íslandi árið 2014 (1. janúar - 31. desember 2014) skoðaðir sérstaklega. Upplýsingar um þessa sjúklinga fengust úr Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands og úr rafrænu sjúkrahúskerfi Landspítalans (Sögu).

Rafrænn gagnagrunnur með eftirfarandi breytum var útbúinn:

- i) Sérkenni sjúklinga; kyn, aldur og fyrri saga um lungnakrabbamein eða önnur krabbamein, flokkað eftir því hversu langt var liðið frá þeirri greiningu (minna en eitt ár, 1-5 ár eða meira en fimm ár). Reykingasaga var flokkuð eftir því hvort sjúklingarnir höfðu aldrei reykt, reyktu við greiningu lungnakrabbameins eða

höfðu fyrri sögu um reykingar (reykingum hætt að minnsta kosti einu ári fyrir komu).

ii) Upplýsingar um tilvísandi lækni, hvar greiningarrannsóknir voru gerðar, vefjaflokk samkvæmt meinafræðisvörum (smáfrumukrabbamein (*small cell lung cancer*, SCLC), lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein (*non small-cell lung cancer*, NSCLC) og krabbalíki (*pulmonary carcinoid*)) og stígung sjúkdómsins. Stígung lungnakrabbameina annarra en smáfrumukrabbameina var gerð samkvæmt 7. útgáfu TNM-stígungarkerfisins<sup>12</sup> og skiptist í stig I-IV. Útbreiðsla og stígung smáfrumukrabbameins var skipt í takmarkaðan (*limited disease*, LD) og útbreiddan sjúkdóm (*extensive disease*, ED).<sup>13</sup> Meðferð skiptist í skurðaðgerð, með eða án viðbótar krabbameinslyfjameðferðar, krabbameinslyfja- og/eða geislameðferð án skurðmeðferðar eða eingöngu einkenameðferð.

iii) Dagsetning tilvísunar til lungnalæknis var skráð og miðaðist við fyrstu skráningu í sjúkrahúskerfi Landspítala þar sem kom fram að grunur léki á lungnakrabbameini. Greiningardagur lungnakrabbameins miðaðist við dagsetningu svars á skoðun vefjasýnis og upphafsdagur meðferðar við fyrstu skráðu skoðun hjá meðferðaraðila, andlát eða lok eftirlitstíma (1. janúar 2016). Tímalengd var í öllum tilvikum skráð í dögum og helgar- og frídagar taldir með.

Ofangreindar breytur voru skráðar í forritið Microsoft Office Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA). Lýsandi og greinandi tölfræði var unnin með R, útgáfu 3.2.5.<sup>14</sup> Kí-kvaðrat og t-próf voru notuð við samanburð á hópum. Heildarlifun (*overall survival*) var áætluð með aðferð Kaplan-Meier fyrir alla sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein frá 1. janúar til 31. desember árið 2014 þar sem upplýsingar um greiningar- og dánardagsetningu lágu fyrir (153 sjúklingar). Eftirfylgd allra sjúklinga hófst við greiningardag, endaði á dánardegi eða við lok eftirfyldgar sem var 1. janúar 2016. Samanburður á lifunarkúrfum var gerður með log-rank prófi. Áhættuhlutfall (ÁH, *hazard ratio*, HR) fyrir dauða var reiknað með 95% öryggisbili (ÖB, *confidence interval*, CI) með áhættulíkani Cox (*Cox proportional hazard model*), annars vegar fyrir þá sem greindust með lungnakrabbamein í greiningarferli og hins vegar þá sem greindust utan ferlis á Íslandi árið 2014. Leiðrétt var fyrir aldri (sem samfelldri breytu), kyni, vefjaflokki (smáfrumukrabbamein,

**Tafla 1.** Yfirlit yfir sjúklinga sem fóru í greiningarferli á Landspítala frá 1. febrúar 2008 til 31. janúar 2015.

	n=550	%
Kyn		
konur	312	57
Meðalaldur, ár (bil)	68,1 ± 9,4 (39-87)	
Fyrri saga um krabbamein		
Engin	454	82,5
Lungnakrabbamein	19	3,5
Önnur krabbamein	75	13,6
Tilvísandi lækni		
Heilsugæslulæknir	206	37,5
Læknir á Landspítala	143	26,0
Læknir á öðrum stofnunum	55	10
Lungnalæknar	119	21,6
Óþekkt	29	5,3
Orsök lungnabreytinga		
Lungnakrabbamein	426	77,5
Önnur en smáfrumkrabbamein	346	62,9
Smáfrumkrabbamein	66	12
Krabbalíki	7	1,3
Góðkynja orsök lungnabreytinga	91	16,5
Önnur illkynja æxli í lungum	33	6
Stigun lungnakrabbameins		
Annarra en smáfrumkrabbameina		
Stig I	115	33,2*
Stig II	56	16,2*
Stig III	84	24,3*
Stig IV	91	26,3*
Smáfrumkrabbamein		
Takmarkaður sjúkdómur	27	41**
Útbreiddur sjúkdómur	39	59**
Meðferð lungnakrabbameins		
Skurðmeðferð***	167	39,2
Önnur krabbameinsmeðferð	222	52,1
Eingöngu einkenameðferð	37	8,7

\*af heildarfjölda sjúklinga með lungnakrabbamein önnur en smáfrumkrabbamein.  
\*\*af heildarfjölda sjúklinga með smáfrumkrabbamein.  
\*\*\*skurðmeðferð sem hluti af meðferðinni með eða án viðbótar krabbameinsmeðferðar.

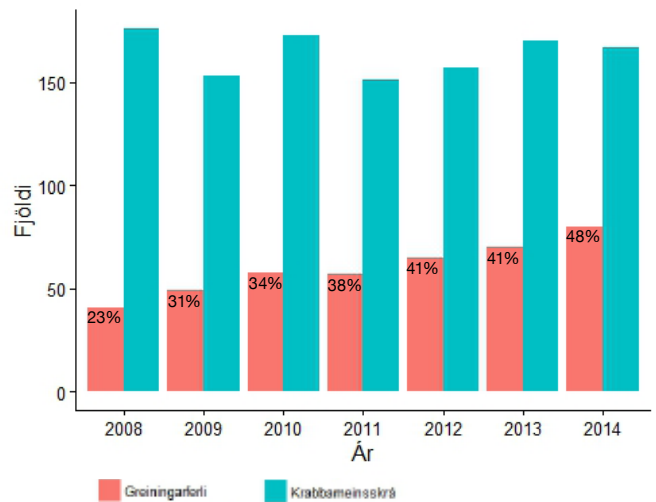
lungnakrabbamein önnur en smáfrumkrabbamein, krabbalíki, stigun sjúkdóms við greiningu og meðferð. Allar breytur sem teknar voru með í líkanið stóðust kröfu um hlutfallsbil (*proportionality*). Tölfræðileg marktækni miðaðist við p-gildi <0,05.

Leyfi fyrir rannsókninni voru fengin frá framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala, vísindasiðanefnd og Persónuvernd.

### Niðurstöður

Alls voru 550 sjúklingar rannsakaðir í greiningarferlinu á þeim 7 árum sem rannsóknin náði til. Konur voru 312 (57%) en karlar 238 (43%) (tafla I). Langflestir sjúklinganna höfðu sögu um reykingar en 2,6% þeirra sem greindust með lungnakrabbamein í ferlinu höfðu aldrei reykt. Aðeins 19 (3,5%) sjúklingar höfðu fyrri sögu um lungnakrabbamein, 10 þeirra greindust meira en 5 árum fyrr og fjórir árið fyrir greiningarferlið.

Greining lungnakrabbameins var staðfest hjá 426 sjúklingum (77,5%) á öllu rannsóknartímabilinu. Fjöldi sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein sem hlutfall einstaklinga í greiningarferlinu hélst svipað á milli ára, var lægst 70,4% árið 2011



**Mynd 2.** Fjöldi og hlutfall sjúklinga sem greindist með lungnakrabbamein í greiningarferli á Landspítala í samanburði við heildarhóp lungnakrabbameinsgreindra á Íslandi árin 2008-2014 (Krabbameinsskrá).

og hæst 87,1% árið 2014 ( $p=0,2$ ). Eins og sjá má í töflu I reyndust 346 (81,2%) þeirra hafa lungnakrabbamein af öðrum vefjaflokki en smáfrumkrabbameini og 66 (15,5%) höfðu smáfrumkrabbamein. Sjö sjúklingar (1,6%) greindust með krabbalíki og í öðrum 7 tilfellum var greining lungnakrabbameins byggð eingöngu á niðurstöðum myndrannsókna án sýnatöku, oftast vegna þess að þessir sjúklingar voru ekki taldir þola inngrip til greiningar vegna lélegs líkamlegs ástands.

Mynd 2 sýnir fjölda og hlutfall sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein í greiningarferli á Landspítala borið saman við alla sem greindust með lungnakrabbamein á Íslandi á rannsóknartímanum. Hlutfallið hækkaði úr 23,3% árið 2008 í 47,9% allra lungnakrabbameinsgreininga á Íslandi árið 2014 ( $p<0,001$ ).

Greining lungnakrabbameins fékkst með rannsóknum í greiningarferli hjá 72,5% sjúklinga. Í 27,5% tilfella þurfti að gera frekari rannsóknir í framhaldi af greiningarferlinu til þess að staðfesta greininguna. Í 16,5% tilfella reyndust lungnabreytingar góðkynja, sem í flestum tilfellum voru sykingar, svo sem af völdum ódæmigerðra berklabaktería, eða vegna örmyndunar, trefjaveflungna-bólgu eða smárra ælishnúða (<3 cm) í lunga af óþekktum toga.

Lungnakrabbamein var greint með sýnum sem fengust við berkjuspeglun hjá 199 sjúklingum (46,9%) og með ástungunálar-sýnum þar sem notast var við tölvusneiðmyndir hjá 181 þeirra (42,7%). Hjá 33 sjúklingum (7,7%) var gerð skurðaðgerð án þess að klár greining lungnakrabbameins lægi fyrir en þá var æxlið skoðað með frystiskurði í aðgerðinni og í framhaldi gerð víðeigandi aðgerð (fleygskurður, blaðnámi eða lungnabrottnám) ef um lungnakrabbamein var að ræða. Hjá 8 sjúklingum (1,9%) greindist lungnakrabbamein með sýnatöku frá fjarmeinvörpum. Yfirlit yfir stigun og meðferð þeirra 426 sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein í greiningarferli er sýnt í töflu 1.

### Tími frá tilvísun til greiningar og meðferðar

Miðgildi frá tilvísun læknis í greiningarferlið þar til greining lungnakrabbameins lá fyrir var 10 dagar (15,2 +/-19,1 að meðaltali; bil 0-192) en 19 dagar frá því að greining lungnakrabbameins lá

Tafla II. Yfirlit yfir sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein á Íslandi árið 2014.

	Heild n = 167 (%)	Greiningarferli n = 80 (%)	Ekki greiningarferli n = 87 (%)	p-gildi
Kyn				0,492
konur	103 (61,7)	52 (65)	51 (58,6)	
Meðalaldur, ár (bil)	69,3 ± 10,7 (21-93)	67,7 ± 9,3 (21-93)	70,9 ± 11,7 (39-87)	0,054
Fyrri saga um krabbamein				0,060
Engin	127 (77,4)	63 (78,8)	64 (73,6)	
Lungnakrabbamein	7 (4,3)	6 (7,5)	1 (1,1)	
Önnur krabbamein	30 (18,3)	11 (13,8)	19 (21,8)	
Staðsetning greiningarrannsóknna				<0,001
Greiningarferli á Landspítala	80 (47,9)	80 (100)	0	
Innlögn á sjúkrahús	54 (32,3)	0	54 (62,1)	
Göngu- eða dagdeild	33 (19,8)	0	33 (37,9)	
Meingerð lungnakrabbameins				0,242
Lungnakrabbamein önnur en smáfrumkrabbamein	135 (80,8)	69 (86,2)	66 (75,9)	
Smáfrumkrabbamein	24 (14,4)	8 (10,0)	16 (18,4)	
Krabbalíki	5 (3,0)	3 (3,8)	2 (2,3)	
Stigun lungnakrabbameins				<0,001
Annarra en smáfrumkrabbameina				
Stig I	37 (27,8)	27 (39,1)	10 (15,6)	
Stig II	17 (12,8)	13 (18,8)	4 (6,2)	
Stig III	21 (15,8)	11 (15,9)	10 (15,6)	
Stig IV	58 (43,6)	18 (26,1)	40 (62,5)	
Smáfrumkrabbamein				0,030
Takmarkaður sjúkdómur	12 (50)	7 (87,5)	5 (33,3)	
Útbreiddur sjúkdómur	12 (50)	1 (12,5)	11 (68,7)	
Meðferð lungnakrabbameins				<0,001
Skurðmeðferð*	61 (36,5)	43 (53,8)	18 (20,7)	
Önnur krabbameinsmeðferð	69 (41,3)	25 (31,3)	44 (50,6)	
Eingöngu einkenameðferð	29 (17,4)	7 (8,8)	22 (25,3)	

\*skurðmeðferð sem hluti af meðferðinni með eða án viðbótar krabbameinsmeðferðar.

fyrir hjá sjúklingum í greiningarferli að fyrstu skoðun hjá meðferðaraðila (23,2 ± 22,1 að meðaltali, bil: 0-151).

Sjúklingar sem greindust með lungnakrabbamein á Íslandi árið 2014

Tafla II sýnir samanburð á sjúklingum sem greindust með lungnakrabbamein á Íslandi árið 2014 í greiningarferli og utan þess. Árið 2014 greindust 167 einstaklingar með lungnakrabbamein á Íslandi og greindust 80 þeirra í greiningarferlinu. Meirihluti sjúklinganna, eða 54 talsins (62,1%), sem greindist með lungnakrabbamein utan ferlisins höfðu verið lagðir inn á sjúkrahús vegna veikinda og greiningarrannsóknir gerðar í þeirri legu eða í beinu framhaldi af henni. Ekki reyndist munur á vefjaflokkum lungnakrabbameins milli hópa. Hins vegar greindust fleiri með lungnakrabbamein af öðrum vefjagerðum en smáfrumkrabbameini á stigi I-II í greiningarferlinu (p<0,001) og fleiri með útbreiddan sjúkdóm af smáfrumkrabbameini utan þess (p<0,05). Einnig sást munur á meðferð lungnakrabbameins milli hópanna (p<0,001), en herra hlutfall sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein í ferlinu fóru í skurðaðgerð, eða 53,8% samanborið við 20,7% þeirra sem greindust utan ferlis (p<0,001).

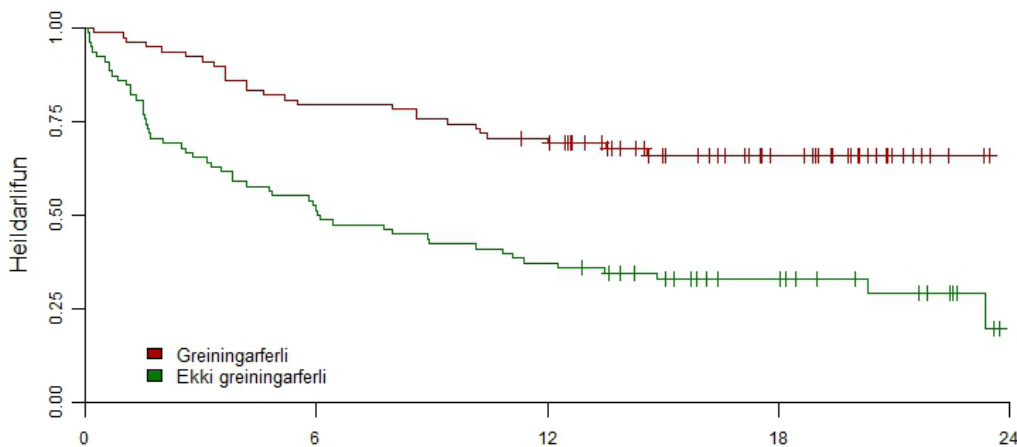
Tafla III. Mat áhættuhlutfalls (ÁH) með 95% öryggisbili (ÖB) fyrir dauða hjá þeim sjúklingum sem greindust með lungnakrabbamein á Íslandi árið 2014 og fullnægjandi upplýsingar voru til um lífun (n=153).

Leiðréttingarlíkan	ÁH	95% ÖB
Greining í greiningarferli (viðmið)	1	-
Greining ekki í greiningarferli		
líkan 1	2,97	1,85 - 4,79
líkan 2	1,63	0,98 - 2,71
líkan 3	1,60	0,95 - 2,71
líkan 4	1,56	0,88 - 2,73

Líkan 1: leiðrétt fyrir aldri og kyni.  
Líkan 2: leiðrétt fyrir aldri, kyni, vefjaflokki og stigun.  
Líkan 3: leiðrétt fyrir aldri, kyni, vefjaflokki, stigun og meðferð.  
Líkan 4: Einskorðað við hóp sjúklinga með lungnakrabbamein önnur en smáfrumkrabbamein, leiðrétt fyrir aldri, kyni, stigun og meðferð.

Heildarlifun

Mynd 3 sýnir heildarlifun sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein árið 2014 eftir því hvort þeir greindust innan eða utan greiningarferlis. Þannig var lífun þeirra sem greindust í ferlinu



**Mynd 3.** Hrár samanburður á heildarlifun (Kaplan-Meier graf) sjúklinga með lungnakrabbamein eftir því hvort þeir greindust í greiningarferli á Landspítala eða utan þess árið 2014, án leiðréttingarþátta. Lífun eftir 6 og 12 mánuði var 79,5% og 70,5% fyrir þá sem fóru í gegnum greiningarferlið og 51,3% og 37,2% á sömu tímupunktum fyrir þann sjúklingahóp sem greindist utan þess. P-gildi log rank prófs (án leiðréttingarþátta) var <0,001.

79,5% eftir 6 mánuði og 70,5% eftir 12 mánuði. Lífun þeirra sem greindust utan ferlis voru 51,3% og 37,2% fyrir sömu tímabil. Þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni, vefjaflokki, stigun sjúkdóms og meðferð sást tilhneiging til lakari lifunar hjá þeim sjúklingum sem greindust utan greiningarferlis, en munurinn var ekki tölfraðilega marktækur (ÁH 1,60; 95% ÖB: 0,95-2,71) (tafla III). Ef aðeins var litið á þá sjúklinga sem voru með lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein og leiðrétt fyrir sömu þáttum og tilgreindir voru að framan, reyndist áhættuhlutfallið 1,56 (95% ÖB 0,88-2,73).

## Umræða

Þessi rannsókn sýnir að vaxandi hlutfall sjúklinga með lungnakrabbamein á Íslandi greinist í kerfisbundnu greiningarferli á Landspítala. Hlutfall sjúklinga sem greindust með lungnakrabbamein í ferlinu reyndist tæplega 80% sem er áþekkt eða heldur hærra hlutfall en þekkist í sambærilegum erlendum rannsóknum.<sup>5,6,15</sup> Eins og búast mátti við var hærra hlutfall sjúklinga í greiningarferli með sjúkdóm á lægri sjúkdómsstigum og komu þeir því frekar til greina fyrir læknaði skurðmeðferð en þeir sem greindust utan ferlisins. Biðtími frá tilvísun til greiningar lungnakrabbameins og frá greiningu til meðferðar reyndist einnig í samræmi við alþjóðlegar leiðbeiningar og viðmið.<sup>10,11,16</sup>

Biðtími frá tilvísun að greiningu í greiningarferlinu voru 10 dagar að miðgildi. Í rannsókn Brocken og féлага frá árinu 2012, þar sem framkvæmd greiningarrannsókna var svipuð okkar ferli á Landspítala, var biðtíminn 9 dagar að miðgildi frá tilvísun til greiningar og 25 dagar að meðferð frá greiningu.<sup>6</sup> Í klínískum leiðbeiningum beggja vegna Atlantshafsins er ráðlagt að rannsaka sjúkling eins fljótt og auðið er eftir tilvísun við grun um lungnakrabbamein<sup>3,4,11,16</sup> en í breskum leiðbeiningum er miðað við að ekki líði meira en 7-14 dagar frá tilvísun til fyrstu skoðunar hjá sérfræðingi.<sup>4,11</sup> Nýleg safngreining á 49 evrópskum rannsóknum, sem allar beindust að tímabáttum við greiningu lungnakrabbameins, leiddi í ljós að miðgildi biðtíma frá tilvísun að greiningu væri allt frá 8 að 60 dögum og að 30-84 dagar liðu þar til meðferð hófst eftir að greining hafði verið staðfest.<sup>17</sup> Aðeins fáeinir slíkar rannsóknir

eru til frá Bandaríkjunum en líkt og þær evrópsku gefa þær til kynna að bið eftir greiningu og meðferð lungnakrabbameins sé í mörgum tilvikum lengri en æskilegt er.<sup>10</sup> Tímabilið frá greiningu að upphafi meðferðar í greiningarferlinu á Landspítala var 19 dagar og er það innan marka alþjóðlegra leiðbeininga og viðmiða. Þegar litið er á okkar niðurstöður um biðtíma eftir greiningu og meðferð verður að hafa í huga að hátt hlutfall sjúklinga í greiningarferli reyndist með sjúkdóm á lægri sjúkdómsstigum (það er lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein á stigum I og II) og þurftu því oftast að gangast undir viðameiri rannsóknir til að staðfesta greiningu og ákveða meðferð, borið saman við þá sem reyndust hafa dreifðan sjúkdóm.<sup>18</sup>

Fáar rannsóknir hafa skoðað hvort tilkoma skipulagðra greiningarferla hafi áhrif á lífun sjúklinga. Í rannsókn Brocken og féлага kemur fram að bið eftir greiningu er styttri í skipulögðu greiningarferli, en sú rannsókn sýndi ekki marktækan mun á lífun eftir því hvort sjúklingar fóru í gegnum skipulagt greiningarferli eða ekki.<sup>6</sup> Aðrar rannsóknir hafa sýnt fram á tengsl styttri biðtíma að greiningu við bæði betri<sup>19,20</sup> en einnig verri<sup>21,22</sup> lífun en í þeim rannsóknum á greining lungnakrabbameins sér ekki stað í skipulögðu greiningarferli. Sjúklingar með mikil einkenni og útbreiddan sjúkdóm hafa oftast forgang að rannsóknum og meðferð sem líklega skýrir af hverju þeir hafa verri lífun þrátt fyrir stutta bið eftir greiningu. Nýleg norsk rannsókn sem sýndi fram á bættu 5-ára lífun lungnakrabbameinssjúklinga á tímabilinu 1997 til 2011, eða úr 11,6% í 17,5%,<sup>23</sup> rakti árangurinn til margra þátta, meðal annars til bættu greininga- og stigunarrannsókna. Þegar bornir voru saman sjúklingar sem greindust með lungnakrabbamein innan og utan greiningarferlis á Íslandi, kom í ljós að hærra hlutfall sjúklinga í greiningarferli hafði lungnakrabbamein á lægri stigum og fengu oftast læknaði skurðmeðferð (tafla II). Í samanburðarhópnum voru fleiri sjúklingar með smáfrumukrabbamein, en þeir sjúklingar eru oft það einkennamiklir að þeir þurfa innlögn á sjúkrahús og greiningarferlið hentar þeim síður. Þegar leiðrétt hafði verið fyrir þáttum eins og aldri, kyni, vefjaflokki, stigi við greiningu og meðferð, sást viss tilhneiging til betri lifunar hjá þeim sem greindust í ferlinu miðað við þá sem greindust utan



ferlis. Munurinn var þó ekki tölfræðilega marktækur en hafa verður í huga að hóparnir voru litlir og ekki var leiðrétt fyrir öðrum sjúkdómum sem gæti truflað samanburðinn. Að einhverju leyti verður að líta á það sem leiðréttingu fyrir öðrum sjúkdómum sjúklings þegar leiðrétt er fyrir meðferðarform í fjölbreytulíkaninu, enda geta aðrir sjúkdómar verið mjög mikilvægir þegar tekin er ákvörðun um meðferð. Sambandið var einnig skoðað í hópi sjúklunga með lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein. Þrátt fyrir hættu á ofangreindri bjögum er ekki hægt að útiloka jákvæð áhrif á lifun af því kerfisbundna og þverfaglega ferli sem sjúklingar greiningarferlisins gangast undir. Því er ástæða til að rannsaka þetta samband í stærri hópum og með aukinni stjórn á bjögunar- og blöndunarþáttum (*confounders*).

Krabbameinssjúklingar upplifa oft streitu og álag við greiningu og meðferð sjúkdómsins, ekki síst sjúklingar sem greinast með lungnakrabbamein.<sup>24</sup> Þannig hefur nýleg rannsókn sýnt aukna tíðni á depurð og kvíða á greiningartímabili krabbameins (ÁH 6,7) og reyndist áhættan mest hjá sjúklingum með illvíg krabbamein eins og lungnakrabbamein.<sup>25</sup> Líðan sjúklunga sem grunaðir eru um lungnakrabbamein hefur ekki mikið verið rannsökuð en þó hafa tvær rannsóknir sýnt fram á merki aukinnar streitu og andlegs álags í þessum sjúklingahópi.<sup>8,9</sup> Brocken og samstarfsfólk sýndu að skipulagning rannsókna í áþekku greiningarferli og því sem innleitt hefur verið á Landspítala, dró hraðar úr tíðni kvíða og einkennum þunglyndis borið saman við sjúklunga sem voru greindir utan greiningarferlis.<sup>8</sup> Það er því ekki útilokað að hið nýja greiningarferli hafi jákvæð áhrif á líðan sjúklunga Landspítala sem taldir voru með lungnakrabbamein. Með ofangreint í huga hófst nýlega rannsókn á streitu og andlegu álagi meðal sjúklunga í greiningarrannsóknum á Landspítala sem taldir eru vera með lungnakrabbamein (LUNG Cancer, Stress, Survival, LUCASS-study), en þar verður streita mæld með sjálfsmati og ýmsum lífmælningum fyrir og eftir greiningu lungnakrabbameins og reynt að varpa ljósi á tengsl hennar við æxlisvöxt og langtímahorfur.

Helsti styrkleiki þessarar rannsóknar er að hún nær yfir 7 ára tímabil og því eru niðurstöður hennar ekki háðar breytileika milli einstakra ára. Hún gefur einnig gott yfirlit yfir notagildi ferlisins til greiningar lungnakrabbameins og er fyrsta rannsókn sinnar tegundar hér á landi sem veitir upplýsingar um biðtíma eftir grein-

ingu og hvenær meðferð er veitt við lungnakrabbameini. Veikleiki rannsóknarinnar er að hún er afturskyggn og byggir á upplýsingum sem fengust úr sjúkragögnum, sem getur haft annmarka í för með sér þar sem sumar upplýsinganna eru misvel skráðar. Hafa þarf í huga að val sjúklunga í greiningarferli byggir ekki á stöðluðum ábendingum og er háð mati þess lungnalæknis sem ábyrgur er fyrir ferlinu á hverjum tíma. Skráning á tímaþáttum rannsóknarinnar, eins og dagsetningu tilvísunar og upphafi meðferðar, var áætluð út frá fyrstu skráningu í rafræna sjúkraskrá sem tengdist greiningarrannsóknum og fyrsta skráningardegi meðferðaraðila, en ekki meðferðinni sem slíkri. Niðurstöður rannsóknarinnar verður því að skoða með ofangreind atriði í huga. Loks er mikilvægt að samanburður á sjúklingum sem greindust árið 2014 innan og utan ferlisins er ekki fullkominn, enda slembun ekki til staðar og því hætta á valskekkju.

Þessi rannsókn veitir yfirsýn yfir þann sjúklingahóp sem hefur farið í greiningarferli við grun um lungnakrabbamein á Landspítala, tíðni og stigun lungnakrabbameins í þeim hópi, ásamt upplýsingum um meðferð, biðtíma eftir greiningu og meðferð, ásamt lifun. Sú staðreynd að fleiri sjúklingar greinist innan kerfisbundins þverfaglegs greiningarferlis verður að teljast jákvæð þróun, enda er talið að það geti haft jákvæð áhrif á líðan og heilsufar þessara sjúklunga. Frekari rannsóknir verða að leiða í ljós hvort greining innan ferlis skilar sér í bættum langtímahorfum.

## Þakkir

Þakkir fær allt starfsfólk á lyflæknisdeild A2 á Landspítala í Fösvogi sem allt frá upphafi tók verkefninu með opnum hug og sinna sjúklingum greiningarferlisins af fagmennsku. Sérstakar þakkir fær Ástrós B. Björnsdóttir deildarritari á A2, sem hefur haldið utan um skráningu sjúklunga og séð um skipulagningu rannsókna í ferlinu, og María V. Sverrisdóttir deildarstjóri á A2. Einnig fær Krabbameinsfélag Íslands þakkir fyrir aðstoð við gagnasöfnun og félagar við Miðstöð í lýðheilsuvísindum fyrir aðstoð við tölfræði-úrvinnslu.

Verkefnið hefur hlotið styrk vegna klínískra gæðaverkefna á Landspítala árið 2008 og verkefnastyrk frá RANNÍS (nr. 141667-053).

## Heimildir

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-86.
- Baldwin DR, White B, Schmidt-Hansen M, Champion AR, Melder AM. Diagnosis and treatment of lung cancer: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2011; 342: d2110.
- Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl):7s-37s.
- BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 1998; 53 Suppl 1: S1-8.
- Aukema TS, Valdes Olmos RA, Klomp HM, Teertstra HJ, Belderbos JS, Vogel WV, et al. Evaluation of (18)F-FDG PET-CT for differentiation of pulmonary pathology in an approach of outpatient fast track assessment. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1226-30.
- Brocken P, Kiers BA, Looijen-Salamon MG, Dekhuijzen PN, Smits-van der Graaf C, Peters-Bax L, et al. Timeliness of lung cancer diagnosis and treatment in a rapid outpatient diagnostic program with combined 18FDG-PET and contrast enhanced CT scanning. *Lung Cancer* 2012; 75: 336-41.
- Lal A, Phillips S, Russell C, Woolhouse I. The novel use of fast track CT to select patients for lung cancer clinics: effect on clinic efficiency, waiting times, and patient satisfaction. *Postgrad Med J* 2011; 87: 264-8.
- Brocken P, van der Heijden EH, Oud KT, Bootsma G, Groen HJ, Donders AR, et al. Distress in suspected lung cancer patients following rapid and standard diagnostic programs: a prospective observational study. *Psychooncology* 2015; 24: 433-41.
- Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. Anxiety and depression in patients with lung cancer before and after diagnosis: findings from a population in Glasgow, Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 203-4.
- Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e121S-141S.
- National Collaborating Centre for C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Suspected Cancer: Recognition and Referral. National Institute for Health and Care Excellence (UK), National Collaborating Centre for Cancer, London 2015.
- Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1049-59.
- Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2012; 11: 253-8.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vinarborg 2014.
- Murray PV, O'Brien ME, Sayer R, Cooke N, Knowles G, Miller AC, et al. The pathway study: results of a pilot feasibility study in patients suspected of having lung carcinoma investigated in a conventional chest clinic setting compared to a centralised two-stop pathway. *Lung Cancer* 2003; 42: 283-90.
- Asch SM, Kerr EA, Hamilton EG, Reifel JL, McGlynn EA, ritstj. Quality of care for oncologic conditions and HIV: a review of the literature and quality indicators. RAND, Santa Monica, Kaliforníu 2000.
- Olsson JK, Schultz EM, Gould MK. Timeliness of care in patients with lung cancer: a systematic review. *Thorax* 2009; 64: 749-56.
- Christensen ED, Harvald T, Jendresen M, Aggestrup S, Petterson G. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 880-4.
- Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Resp J* 2004; 24: 898-904.
- Kanashiki M, Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, Ohtsuka M, Sekizawa K. Time from finding abnormality on mass-screening to final diagnosis of lung cancer. *Oncol Rep* 2003; 10: 649-52.
- Comber H, Cronin DP, Deady S, Lorcaín PO, Riordan P. Delays in treatment in the cancer services: impact on cancer stage and survival. *Ir Med J* 2005; 98: 238-9.
- Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 45-9.
- Nilssen Y, Strand TE, Fjellbirkeland L, Bartnes K, Moller B. Lung cancer survival in Norway, 1997-2011: from nihilism to optimism. *Eur Respir J* 2015; 47: 275-87.
- Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord* 2012; 141: 343-51.
- Lu D, Andersson TM, Fall K, Hultman CM, Czene K, Valdimarsdóttir U, et al. Clinical Diagnosis of Mental Disorders Immediately Before and After Cancer Diagnosis: A Nationwide Matched Cohort Study in Sweden. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1188-96.

## ENGLISH SUMMARY

## Fast diagnostic track for suspected lung cancer: A patient centered approach

Hrönn Harðardóttir<sup>1,2,3</sup>, Unnur A. Valdimarsdóttir<sup>2,3,4,5</sup>, Tómas Guðbjartsson<sup>2,6</sup>, Andrés Sigvaldason<sup>1</sup>, Sigrún Helga Lund<sup>3</sup>, Thor Aspelund<sup>3,7</sup>, Sif Hansdóttir<sup>1</sup>, Steinn Jónsson<sup>1,2</sup>

**Introduction:** The aim of this study is to describe the characteristics of patients who underwent a fast diagnostic track (FDT) due to suspected lung cancer at Landspítali University Hospital, Iceland.

**Material and methods:** Hospital records were reviewed on background characteristics, diagnosis, staging, waiting times and survival of all 550 patients (mean age 68.1 years, 57% female) that participated in the FDT from February 1, 2008 to January 31, 2015. Adjusting for clinical characteristics in a multivariate analysis, overall survival was compared for patients diagnosed with lung cancer within or outside the FDT in Iceland in 2014 (n=167, mean age 69.3 years, 61.7% female).

**Results:** Of the 550 FDT patients, 426 were diagnosed with lung cancer (77.5%); 346 of the non-small cell type (NSCLC) (81.2%). The proportion of patients receiving lung cancer diagnosis through the FDT increased

from 23.3% in 2008 to 47.9% in 2014 (p<0.001). The waiting time from referral to diagnosis was 10 days median and 19 days from diagnosis to initiation of treatment. More patients with advanced disease were diagnosed outside the FDT (70.1% vs. 37.5%, p<0.05). When adjusted for age, sex, histology, stage at diagnosis and therapy, patients diagnosed with lung cancer outside the FDT had higher risk of all-cause mortality (HR 1.60; 95% CI: 0.95 – 2.71) although the difference was not statistically significant.

**Conclusion:** An increasing proportion of lung cancer diagnosis in Iceland is made through a fast diagnostic track with potential benefits for patients. The waiting time from referral to diagnosis and treatment is in line with international guidelines.

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Landspítali University Hospital, Reykjavík, Iceland, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavík, Iceland, <sup>3</sup>Center of Public Health, University of Iceland, Reykjavík, Iceland, <sup>4</sup>Department of Epidemiology, Harvard T.H.Chan School of Public Health, Boston, <sup>5</sup>Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, <sup>6</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, Landspítali University Hospital, Reykjavík, Iceland, <sup>7</sup>Icelandic Heart Association, Kopavogur, Iceland.

**Key words:** lung cancer, non-small cell lung cancer, diagnostic track, waiting times, survival.

**Correspondence:** Hrönn Harðardóttir, [hronnh@landspitali.is](mailto:hronnh@landspitali.is)