

Forspárþættir lífshorfa eftir blaðnám við lungnakrabbameini á Íslandi 1999-2008

Ágrip

**Guðrún Nína
Óskarsdóttir¹**
læknanemi

Rut Skúladóttir¹
læknanemi

**Helgi J.
Ísaksson²**
meinafræðingur

**Steinn
Jónsson^{3,4}**
lungnalæknir

**Húnbogi
Porsteinsson¹**
læknanemi

**Tómas
Guðbjartsson^{1,4}**
brjóstholskurðlæknir

Lykilord: lungnakrabbamein,
blaðnám, lífshorfa, forspárþættir
lífshorfa, fjölbreytugreining.

Inngangur: Skurðaðgerð er helsta lækning meðferð við lungnakrabbameini. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna stígun, lífshorfu og forspárþætti lífshorfa hjá sjúklingum sem gengist hafa undir lungnablaðnám vegna lungnakrabbameins á Íslandi.

Efniviður og aðferðir: Afturskyggn rannsókn á 213 sjúklingum (meðalaldur 66,9 ár) sem gengust undir blaðnám á Íslandi við lungnakrabbameini öðru en smáfrumukrabbameini (ÖES) á tímabilinu 1999-2008. Æxlin voru stíguð samkvæmt TNM-stigunarkerfi og ein- og fjölpáttagreining notuð til að meta forspárþætti lífshorfa.

Niðurstöður: Heildarlífshorfa (Kaplan-Meier) eftir eitt ár og fimm ár voru 82,7% og 45,1%, en enginn lést <30 daga frá aðgerð. Algengustu vefjagerðir voru kirtilfrumu- (62%) og flöguþekjukrabbamein (29,1%) og meðalstærð æxlanna var 3,7 cm. Flestir sjúklinganna greindust á stigi I (59,6%) eða II (17,8%), en 7% á stigi IIIA og 14,6% á stigi IIIB-IV. Stígun, stærð æxlis, kirtilfrumukrabbamein (HR=0,5, p=0,002), skert lungnastarfsemi og hjartsláttaróregla reyndust sjálfstæðir forspárþættir lífshorfa í fjölbreytugreiningu.

Ályktun: Lífshorfu eru sambærilegar við erlendar rannsóknir, en tæplega helmingur sjúklinga var á lífi fimm árum eftir aðgerð. Hátt TNM sjúkdómsstig, skert lungnastarfsemi og saga um hjartsláttaróreglu fyrir aðgerð skerða lífshorfu þessara sjúklinga. Sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein vegnar hins vegar betur en sjúklingum með flöguþekjukrabbamein, ólíkt því sem flestar aðrar rannsóknir hafa sýnt.

Inngangur

Lungnakrabbamein veldur fleiri dauðsföllum á Íslandi en nokkurt annað illkynja æxli.¹ Af þeim liðlega 130 sjúklingum sem árlega greinast með lungnakrabbamein má búast við að um 15% lifi í fimm ár með bestu meðferð sem nú er þekkt.² Skurðaðgerð er helsta

lækning meðferðin við lungnakrabbameini og er aðallega beitt við lungnakrabbameini öðru en smáfrumukrabbameini.² Þar til nýlega var lítið vitað um árangur skurðaðgerða við lungnakrabbameini hér á landi en tugir slíkra aðgerða eru gerðar árlega á Landspítala. Erlendar rannsóknir hafa sýnt að árangur skurðaðgerða á lungnakrabbameini er háður stígun sjúkdómsins og er bestur árangur við stig IA, þar sem 70% sjúklinga eru á lífi eftir fimm ár, en 34% á stigi II og 13% á stigi IIIA.³

Á síðustu árum hefur átt sér stað umtalsverð framþróun í greiningu og meðferð lungnakrabbameins. Betri myndgreiningaraðferðir hafa bætt möguleika á að greina lungnaæxli snemma í sjúkdómsferlinu og gert stígun fyrir aðgerð markvissari.² Aðrir heilsufarsþættir, svo sem undirliggjandi sjúkdómar í hjarta og lungum, hafa einnig áhrif á horfu sjúklinga og árangur skurðaðgerða.⁴ Við höfum áður birt niðurstöður rannsóknar á lungnabrottnámsaðgerðum á Íslandi⁵ og í þessu tölublaði fylgikvillum blaðnámsaðgerða.⁶ Í þessari rannsókn voru kannaðar lífshorfu og forspárþættir þeirra byggt á upplýsingum um stígun krabbameinsins og undirliggjandi sjúkdóma meðal allra sjúklinga sem gengust undir blaðnám vegna lungnakrabbameins á 10 ára tímabili á Íslandi.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin er afturskyggn og nær til allra sjúklinga sem gengust undir blaðnám við lungnakrabbameini öðru en smáfrumukrabbameini á Íslandi frá 1. janúar 1999 til 31. desember 2008. Tveimur æxlum sem innihéldu smáfrumukrabbamein var sleppt en einnig sjúklingum með krabbalíki (carcinoid) og stórfelumukrabbamein af taugauppruna (large cell neuroendocrine). Alls uppfylltu 214 aðgerðir skilyrði rannsóknarinnar, en í einu tilfelli vantaði gögn og var því tilfelli sleppt.

Upplýsingar um hvernig sjúklingar voru

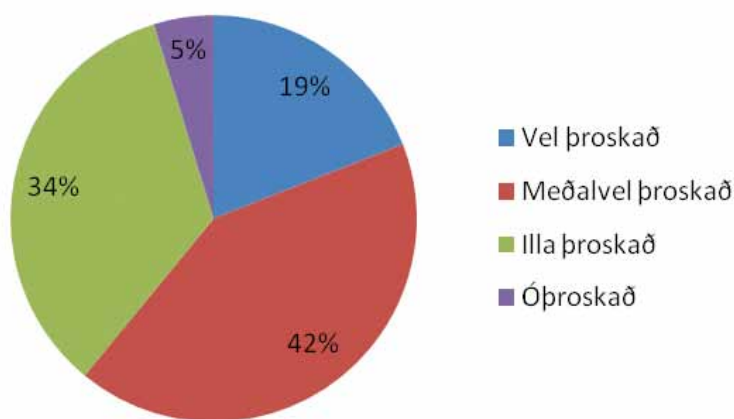
¹Læknadeild HÍ,
²rannsóknarstofu
í meinafræði,³
lungnadeild,⁴hjarta-
og lungnaskurðeild
Landspítala.
Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Tómas Guðbjartsson,
hjarta- og
lungnaskurðeild
Landspítala Hringbraut,
101 Reykjavík.
tomasgud@landspitali.is

Tafla I. Stigun 213 sjúklinga sem gengust undir lungnablaðnámsaðgerð vegna lungnakrabbameins af ekki-smáfrumugerð á Íslandi 1999-2008.

Stig	n (%)
0 (setkrabbamein)	2 (0,9)
I	127 (59,6)
IA	48 (22,5)
IB	79 (37,1)
II	38 (17,8)
IIA	9 (4,2)
IIB	29 (13,6)
III	35 (16,4)
IIIA	15 (7)
IIIB	20 (9,3)
IV	11 (5,2)

fundnir, hvaða gögn var stuðst við og helstu breytur sem voru skráðar er að finna í heimild 6. Skráð var vefjagerð, æxlisgráða, stærð æxlis, staðsetning og hvort skurðbrúnir voru án æxlisvaxtar. Í 10 tilfellum voru meinafræðisvör endurskoðuð af meinafræðingi, oftast vegna þess að nákvæmari upplýsingar um vefjagerð æxlisins eða gráðu vantaði. Sjúklingarnir voru stigaðir samkvæmt TNM stigunarkerfinu frá 1997,⁷ en lögð er til grundvallar stigun sem byggir á upplýsingum eftir aðgerð (pTNM). Stigun fyrir aðgerð (cTNM stigun) var ekki stöðluð og því ekki hægt að styðjast við þær upplýsingar í rannsókninni. Sjúklingar sem greindust með meinvörp innan þriggja mánaða frá aðgerð voru stigaðir með útbreiddan sjúkdóm (stig IV).

Skurðdaði (operative mortality) var skilgreindur sem andlát innan 30 daga frá aðgerð. Nánari upplýsingar um skráðar breytur, svo sem

**Mynd 1.** Gráðun æxla hjá 210 sjúklingum sem gengust undir lungnablaðnámsaðgerð vegna lungnakrabbameins af ekki-smáfrumugerð á Íslandi 1999-2008. Gráðun þriggja æxla var ógreinanleg og var þeim sleppt.

ASA (American Society of Anesthesiologists) flokkun og öndunarmælingar er að finna í heimild 6, einnig upplýsingar um framkvæmd aðgerðanna og eftirlit eftir aðgerð.

Allir sjúklingar gengust undir tölvusneiðmyndatöku af brjóstholi og kvið til stigunar fyrir blaðnámið. Einnig var gert beinaskann hjá öllum og tölvusneiðmynd af höfði ef ástæða þótti til. Flestir sjúklingarnir voru berkjuspeglaðir (75,1%) og miðmætisspeglun var framkvæmd fyrir blaðnámið hjá 29 (13,6%) sjúklingum til stigunar.

Við tölfræðiúrvinnslu var notað tölvuforritið Excel og forritið R en aðstoð við úrvinnsluna fékkst frá Tölfræðimiðstöð Háskóla Íslands. Kí-kvaðrat og t-próf voru notuð við samanburð á hópum og aðhvarfsgreining (linear regression) til að meta breytingar á hinum ýmsu breytum á tímabilinu. Heildarlífur (overall survival) var metin með aðferð Kaplan-Meier og log-rank próf notað til að bera saman lífshorfu í mismunandi hópum. Öllum sjúklingunum var fylgt eftir með tilliti til lífshorfa í Þjóðskrá og þannig fengnar upplýsingar um hvort sjúklingar voru á lífi eða látnir 1. maí 2009. Upplýsingar fengust um afdrif allra sjúklinganna og var meðaleftirfylgdartími 36 mánuðir.

Ein- og fjölþáttagreining (Cox proportional hazards regression model) voru notaðar til að meta forspárþætti lífshorfa og áhættuhlutfall (hazard ratio) hópa borið saman. Kyn voru metin hvort fyrir sig og leiðrétt fyrir ýmsum þáttum, þar á meðal stigun og vefjagerð. Beitt var svokallaðri þrepaútfellingu og forspárbreytur felldar úr líkaninu þar til besta spálíkanið stóð eftir. Þeir þættir sem reyndust marktækir í einþáttagreiningu eða nálægt því voru síðan bornir saman í fjölþáttagreiningu. Marktækni miðaðist við p-gildi <0,05 og eru gefin upp 95% öryggisbil.

Öll tilskilin leyfi lágu fyrir áður en rannsóknin hófst, frá Persónuvernd, Vísindasiðanefnd og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala.

Niðurstöður

Af 213 sjúklingum voru 108 karlar og 105 konur. Meðalaldur var 66,9 ár ± 9,8 (bil 37-89) en tæplega fjórðungur sjúklinga var á aldrinum 71-75 ára.

Langflestir sjúklingarnir höfðu sögu um reykingar eða 96,2% og höfðu 67,6% þeirra reykt á síðustu fimm árunum fyrir aðgerð. Aðeins átta sjúklingar (3,8%) sögðust aldrei hafa reykt. Tæpur þriðjungur, eða 28,2% sjúklinga, voru með langvinna lungnateppu samkvæmt öndunarmælingu, rúmlega fjórðungur (25,8%) með kransæðasjúkdóm og hjartsláttaroregla hafði

verið greind hjá 16,9% þeirra. Rúmlega helmingur sjúklinganna voru í ASA flokki 3, eða 53,5%, og 43,2% í flokki 2. Nánari upplýsingar um áhættuþætti er að finna í töflu III í heimild 6.

Af 213 sjúklingum greindust 85 (39,9%) fyrir tilviljun, langoftast á röntgenmynd af lungum eða tölvusneiðmyndum sem teknar voru vegna óskyldra sjúkdóma eða einkenna. Helstu einkenni hinna 128 sjúklinganna voru hósti (60,9%), mæði (39,1%), hósti með uppgangi (30,3%) og brjóstverkur (32%). Önnur einkenni voru blóðhósti (10,9%), hiti (14,1%) og lungnabólga (23,4%).

Stærð æxlanna var að meðaltali $3,7 \pm 2,1$ cm, það minnsta 0,2 cm og það stærsta 19 cm. Kirtilfrumukrabbamein reyndist algengasta vefjagerðin (62%), flöguþekjukrabbamein næstalgengast (29,1%) og stórfrumukrabbamein greindist í 4,2% tilvika. Aðrar vefjagerðir sáust í 4,7% tilfella.⁶ Setkrabbamein (carcinoma in situ) greindist í tveimur tilfellum og voru þau flokkuð með flöguþekjukrabbameinum. Flest æxlin voru meðalvel þroskuð (41,3%) en stórfrumukrabbamein og óþroskuð krabbamein voru flokkuð sem óþroskuð (anaplastísk) (mynd 1). Ekki var unnt að meta gráðu í þremur tilfellum, tveimur setkrabbameinum og einu Pancoast-æxli sem var geislað fyrir aðgerð.

Stigun eftir aðgerð er sýnd í töflu I. Rúmur helmingur sjúklinganna reyndist vera á stigi I (59,6%), flestir í undirflokki IB, eða 37,1%. Ellefu (5,2%) sjúklingar voru á stigi IV og voru þrír þeirra með meinvörp sem höfðu greinst fyrir aðgerðina, í öllum tilvikum stakt heilameinvarp sem fjarlægt var fyrir blaðnámið. Tveir sjúklingar greindust með meinvörp í aðgerðinni sjálfri, annar með meinvörp í fleiðru og hinn í þind. Hinir sex sjúklingarnir greindust með meinvörp innan þriggja mánaða frá aðgerð, þrír með heilameinvörp og hinir með meinvörp í lifur, beinum og hinu lunganu. Ekki varð marktæk breyting á stigun á rannsóknartímabilinu ($p=0,4$).

Meðalaðgerðartími var 128 mín (bil 45-360) og blæðing í aðgerð 580 mL (meðaltal, bil 100-4000). Algengustu fylgikvillar voru loftleki (31,9%), blæðing sem krafðist enduraðgerðar (3,3%) og gáttaflökt (6,1%). Gera þurfti enduraðgerð á 12 (5,7%) sjúklingum og voru ástæðurnar sýking í fleiðruholi, æxlisvöxtur í skurðbrúnum, blæðing og berkjufleiðrufistill. Meðallegutími eftir aðgerð var 10 dagar (miðgildi, bil 2-106). Flestir sjúklingarnir dvöldu á vöknun eftir aðgerðina (oftast í 4-6 klst.) en voru síðan færðir á legudeild hjarta- og lungnaskurðeildar. Enginn lést innan 30 daga frá aðgerð (skurðdauði 0%) en tveir einstaklingar í sömu sjúkrahúslegu

Tafla II. Ein- og fjölpáttagreining fyrir valda marktæka forspárþætti lífshorfa (overall survival) 213 sjúklinga sem gengust undir blaðnám vegna lungnkrabbameins af ekki-smáfrumugerð á Íslandi 1999-2008. Gefið er upp áhættuhlutfall (hazard ratio, HR), 95% vikiðmörk (confidence interval, CI) og *p*-gildi fyrir hvern þátt fyrir sig.

EINPÁTTAGREINING			
Þáttur	HR	95% CI	P-gildi
Hjartsláttaróregla	1,30	0,79-2,14	0,32
FEV1 <75%	1,61	1,06-2,46	0,027
Kirtilfrumukrabbamein (viðmið flöguþekjukrabbamein)	0,612	0,41- 0,93	0,02
Gráða (viðmið: gráða 1)			
2	1,5	0,79-2,83	0,22
3	1,91	1,00-3,65	0,05
4	1,48	0,48-4,58	0,5
Stærð (cm)	1,15	1,08-1,22	<0,001
Stig (viðmið: IA)			
IB	2,13	1,05-4,34	0,037
IIA	6,31	2,28-17,44	<0,001
IIB	5,85	2,73-12,55	<0,001
IIIA	7,6	3,12-18,51	<0,001
IIIB	4,8	2,12-10,84	<0,001
IV	20,11	8,12-49,78	<0,001

FJÖLPÁTTAGREINING			
Hjartsláttaróregla	2,158	1,25-3,72	<0,01
FEV1 <75%	2,222	1,36-3,49	<0,001
Kirtilfrumukrabbamein (viðmið: flöguþekjukrabbamein)	0,501	0,32-0,79	<0,01
Stærð	1,5	1,07-1,24	<0,001
Stig			
1b	2,07	0,99-4,21	0,049
2a	4,27	1,29-11,13	<0,01
2b	8,16	3,66-17,92	<0,001
3a	8,14	3,29-21,01	<0,001
3b	5,10	2,12-11,64	<0,001
4	32,58	12,29-87,69	<0,001

(sjúkrahúsdauði 0,9%).

Fyrir aðgerð fengu fjórir (1,9%) sjúklingar lyfja- og/eða geislameðferð. Einn þeirra var með Pancoast-æxli og fékk bæði lyfja- og geislameðferð. Tveir sjúklingar voru taldir vera með meinvörp og fengu þess vegna lyfjameðferð. Síðar kom í ljós að þeir höfðu verið ranglega greindir með meinvörp og voru því teknir í aðgerð. Loks var einn sjúklingur sem hafði mjög stórt æxli sem ákveðið var að geisla fyrir aðgerð. Eftir aðgerð fóru 40 sjúklingar (18,8%) í lyfja- og/eða geislameðferð, oftast vegna langt gengins sjúkdóms sem kom í ljós í aðgerðinni, en hjá átta sjúklingum var æxlisvöxtur í skurðbrún ástæðan.

Þann 1. maí 2009 voru 111 sjúklinganna (52,1%) látnir en 102 þeirra á lífi. Eins, þriggja

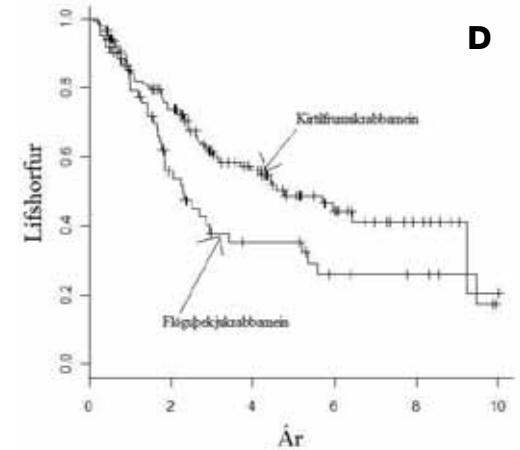
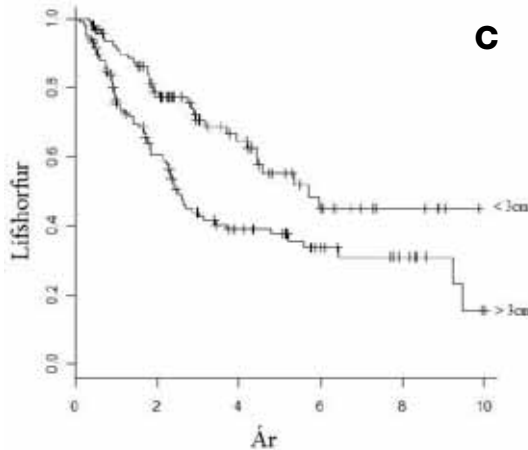
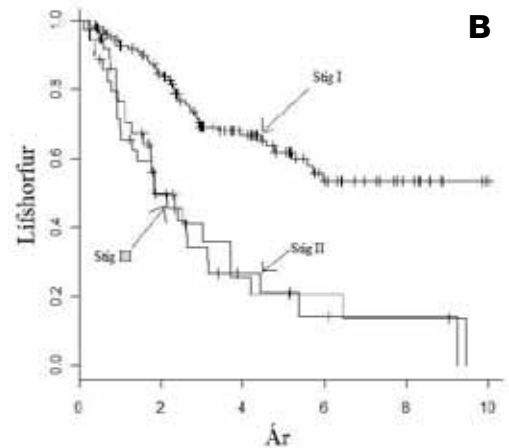
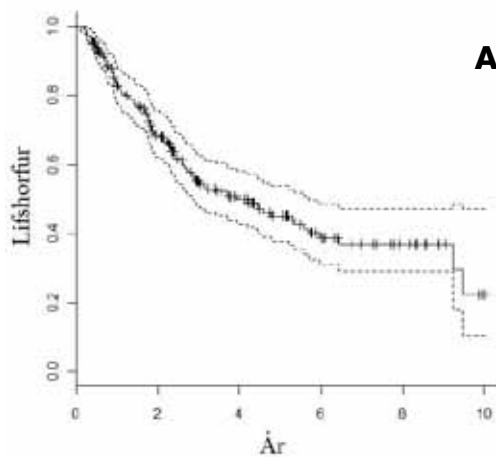
Mynd 2a-d. Lífshorfur (Kaplan-Meier) 213 sjúklinga eftir undirhópum sem gengust undir blaðnám vegna lungnakrabbameins af ekki-smáfrumugerð á Íslandi 1999-2008. Brotalínur sýna 95% öryggisbil og log-rank próf var notað til að bera saman hópa.

Mynd 2a sýnir lífshorfur fyrir allan hópinn, en 5 ára lífshorfur voru 45,1%.

Á mynd 2b sjást lífshorfur á stigum I, II og III. Sjúklingum á stigi IV var sleppt og stig IIIA og IIIB sett saman í eitt. Fimm ára lífshorfur voru 61,8% á stigi I, 21,3% á stigi II og 20,5% á stigi III. Ekki reyndist marktækur munur á stigum II og III ($p=0,078$) en hins vegar var mjög marktækur munur á stigum I og II-III ($p<0,0001$).

Mynd 2c sýnir lífshorfur eftir stærð æxlis. Fimm ára lífshorfur sjúklinga með æxli <3 cm voru 55,2% og 37,6% fyrir æxli >3 cm ($p=0,002$).

Á mynd 2d sjást lífshorfur eftir vefjagerð, annars vegar kirtilfrumu- ($n=132$) og hins vegar flöguþekjukrabbameins ($n=62$). Fimm ára lífshorfur reyndust 48,6% fyrir fyrrnefndu æxlin og 35,3% fyrir þau síðarnefndu ($p=0,02$). Aðrar vefjagerðir voru ekki teknar með (samantals 19 sjúklingar).



og fimm ára heildarlífshorfur reyndust 82,7%, 55,1% og 45,1% (mynd 2a). Á mynd 2b-d má sjá lífshorfur mismunandi undirhópa. Á mynd 2b sjást lífshorfur á stigum I-III. Lífshorfur sjúklinga á stigi I skáru sig úr og voru marktækt betri en lífshorfur á stigi II og III ($p<0,0001$). Athyglisvert er að ekki reyndist marktækur munur á lífshorfum sjúklinga á stigi II og III ($p=0,78$). Á mynd 2d sést samanburður á lífshorfum sjúklinga með kirtilmyndandi krabbamein annars vegar og flöguþekjukrabbamein hins vegar. Marktækur munur var á horfum, kirtilmyndandi krabbameinum í hag ($p=0,02$).

Tafla II sýnir niðurstöður úr fjölbreytugreiningu þátta sem rannsakaðir voru með tilliti til forspárgildis um lífshorfur. Stigun sjúkdómsins við aðgerð (mynd 2b) og stærð æxlis (mynd 2c) reyndust sterkustu forspárþættir lífshorfa þar sem hækkandi stig og stærri æxli þýddu verri horfur. Saga um hjartsláttaróreglu var ekki sjálfstæður áhættuþáttur í einþáttagreiningu en var það í fjölþáttagreiningu, ásamt FEV₁ $<75%$ af spáðu

gildi. Sjúklingar með kirtilmyndandi vefjagerð höfðu marktækt betri horfur (HR 0,5, $p<0,01$) en sjúklingar með aðrar vefjagerðir, þar með talið flöguþekjukrabbamein (mynd 2d).

Umræða

Í þessari rannsókn voru kannaðir ýmsir forspárþættir lífshorfa meðal 213 sjúklinga sem gengust undir blaðnám vegna lungnakrabbameins á Íslandi á 10 ára tímabili. Fimm ára lífshorfur fyrir hópinn í heild voru 45,1%, sem eru svipaðar niðurstöður og í öðrum nýlegum rannsóknum, þar sem lífshorfur eru oftast á bilinu 30-63%.⁸ Beinn samanburður er þó erfiður þar sem í flestum erlendu rannsóknum eru gefnar upp lífshorfur fyrir blað- og lungnabrottnámsaðgerðir saman en ekki blaðnám eingöngu.^{8,9} Í rannsókn Frys og félagar eru þó gefnar upp fimm ára lífshorfur eftir blaðnám eingöngu og reyndust þær 55%, 32% og 23% á stigum I-III.¹⁰ Í okkar rannsókn voru lífshorfur á þessum sömu stigum

61,8%, 21,3% og 20,5% og er munurinn mestur á stigi II, eða rúm 10%.

Ekki er ljóst hvað skýrir lakari horfur á stigi II hér á landi. Skurðdauði (dánir <30 daga) var lágur á öllum stigum þannig að skýringuna er ekki að finna á fyrstu dögum eða vikum eftir aðgerðina. Athyglisvert er að tiltölulega lítill munur reyndist á lífshorfum sjúklinga á stigum II-III, (mynd 2b) sem bendir til að sjúklingar í okkar rannsókn séu of lágt stigaðir fyrir aðgerð eða í aðgerðinni sjálfri. Í öðrum rannsóknum, til dæmis í viðamikilli rannsókn Mountains og féлага, er munurinn á lífshorfum skýrari.¹¹ Hátt hlutfall sjúklinga á stigi II (17,8%) og lágt á stigi III (16,4%) í okkar rannsókn styður þetta frekar. Í erlendum rannsóknum er algengara að 10-14% sjúklinga séu á stigi II,¹²⁻¹⁴ en líkt og hjá okkur er stig I langalgengast, eða hjá tæplega 60% sjúklinga. Því má leiða líkur að því að einhverjir sjúklingar á stigi II hefðu með réttu átt að vera á stigum IIIA eða IIIB. Á síðarnefndu stigunum er krabbamein yfirleitt komið í miðmætiseitla, en slík meinvörp er best að greina með miðmætisspeglun fyrir aðgerð. Miðmætisspeglun var hins vegar aðeins gerð í tæplega 14% tilvika í okkar sjúklingahópi. Þessi niðurstaða undirstrikar mikilvægi þess að framkvæma vandaða sýnatöku í aðgerð og fjarlægja alla tiltæka eitla, þannig að nákvæmar upplýsingar um horfur liggi þá fyrir.¹⁵

Í þessari rannsókn greindust 20 sjúklingar (9,3%) á stigi IIIB og 11 með fjarmeinvörp (stig IV), sem er hátt hlutfall, enda er sjaldan mælt með blaðnámi á þessum stigum.¹⁶ Þó skal tekið fram að hér er um stigun I og eftir aðgerð (pTNM) að ræða, en þá er byggt á upplýsingum um útbreiðslu æxlis úr aðgerðinni og nákvæmri smásjárskoðun á æxlinu. Þannig fundust mörg meinvarpanna í aðgerð eða skömmu eftir hana. Þetta skýrir að stigun eftir aðgerð (pTNM) er að jafnaði hærri en sú stigun sem stuðst er við þegar tekin er ákvörðun um aðgerð. Engu að síður er líklegt að ítarlegri leit að meinvörpum hefði getað forðað einhverjum þessara sjúklinga frá skurðaðgerð. Stigun miðmætiseitla er lykilatriði við mat á horfum sjúklinga fyrir aðgerð. Í nýlegum bandarískum leiðbeiningum er mælt með miðmætisspeglun í þorra tilfella þegar ekki er hægt að notast við jáeindaskanna. Einnig er mælt með miðmætisspeglun til að staðfesta niðurstöðu jáeindaskanna, bendi hún til meinvarpa eða ef vafi leikur á niðurstöðunni.¹⁵ Miðmætisspeglun er örugg rannsókn, alvarlegir fylgikvillar fátíðir og næmi (90%) og sértæki hátt (100%).¹⁶

Lífshorfur þessara sjúklinga lækka hratt, eða úr 82,7% einu ári frá aðgerð í 45,1% eftir fimm ár. Niðurstöður okkar eru í samræmi við

aðrar rannsóknir.^{13, 17, 18} Almennt eru horfur eftir blaðnámi á stigi IIIB og IV lélegar, til dæmis var enginn sjúklinganna á stigi IV á lífi tveimur árum eftir aðgerð. Ekki er síður athyglisvert að fimm ára lífshorfur á stigi I eru aðeins 61,8%. Þessir sjúklingar eru samkvæmt bestu upplýsingum eftir aðgerð með staðbundinn sjúkdóm. Ástæðan fyrir takmörkuðum lífshorfum er endurkoma krabbameins, en það greinist hjá allt að 61% sjúklinga á stigum I og II og er um fjarmeinvörp að ræða í tveimur þriðju tilvika.¹⁹ Þessir sjúklingar virðast því oft hafa smásæ meinvörp við aðgerðina sem ekki er hægt að greina með myndrannsóknum eða með sýnatöku í aðgerð.²⁰ Má því leiða líkur að því að krabbameinslyfjameðferð eftir aðgerð ætti að geta komið að notum. Hefur verið sýnt fram á 8-10% aukningu í lífshorfum fimm árum frá aðgerð²¹ eftir slíka meðferð hjá sjúklingum á stigum II og IIIA en ekki stigi I.

Vefjagerð, stærð og gráðun æxlanna var sambærileg við aðrar rannsóknir.^{13, 18} Hins vegar kom á óvart að sjúklingar með kirtilfrumukrabbamein höfðu betri horfur en sjúklingar með flöguþekjukrabbamein. Þetta sást bæði í ein- og fjölþáttagreiningu og er frábrugðið niðurstöðum flestra rannsókna sem sýnt hafa marktækt betri horfur sjúklinga með flöguþekjukrabbamein.^{14, 22} Í japanskri rannsókn á 6644 sjúklingum var þó lýst sams konar niðurstöðum.²³ Var ástæðan talin vera sú að í hópi kirtilfrumukrabbameinanna væru undirflokkar með betri horfur, til dæmis bronchioalveolar-krabbamein. Þau eru nú flokkuð með kirtilmyndandi æxlum og hafa umtalsvert betri lífshorfur,²³ til dæmis meinverpast þau sjaldan og eru 70-100% sjúklinga á lífi eftir fimm ár.¹⁴ Hugsanlegt er að í okkar sjúklingahópi með kirtilfrumukrabbamein leynist slíkir undirflokkar með betri horfur. Þessu er þó ekki hægt að svara fyrir en endurskoðun á vefjasýnum hefur farið fram (sjá síðar). Einnig er mögulegt að hér gæti áhrifa aukinnar notkunar tölvusneiðmynda, en kirtilmyndandi krabbamein eru oft greind sem litlir hnútar í ytri hluta lungna á tölvusneiðmyndum.²⁴

Auk stigunar, sem er langsterkasti forspárþáttur lífshorfa, hafði stærð æxlis marktæk áhrif á lífshorfur. Stærð æxlanna reyndist mjög svipuð og í öðrum rannsóknum, eða 3,7 cm að meðaltali.^{14, 17, 25} Aðrar rannsóknir hafa sýnt hve mikilvægur forspárþáttur FEV₁ er, bæði hvað varðar fylgikvilla og lífshorfur¹³ og var það einnig svo í okkar rannsókn. Sama á við um reykingatengda sjúkdóma eins og langvinna lungnateppu og hjartasjúkdóma en hjartsláttaróregla reynist sjálfstæður áhættuþættur í þessari rannsókn. Yfir 96% sjúklinga höfðu reykingasögu og stór hluti sjúklinga er með sögu um reykingatengda

sjúkdóma. Því kemur ekki á óvart hversu hátt ASA gildi þeirra var eða 2,6 að meðaltali. Annars reyndist ASA flokkun ekki sjálfstæður forspárþáttur og er það í takt við sumar rannsóknir²⁶ en ekki aðrar.²⁷ Aldur sjúklinga var svipaður en kynjadreifing jafnari (næstum 1:1) en í öðrum rannsóknum. Þess má geta að jafnt hlutfall karla og kvenna er þekkt fyrir lungnakrabbamein hér á landi.¹

Lyfja- og geislameðferð fyrir aðgerð (neoadjuvant) var sjaldan beitt á rannsóknartímabilinu, eða einungis hjá fjórum sjúklingum (1,9%), oftast á síðari hluta tímabilsins. Einn þessara sjúklinga var með Pancoast-æxli en sýnt hefur verið fram á gildi samtvinnaðrar lyfja- og geislameðferðar hjá slíkum sjúklingum.²⁸ Hinir þrír sjúklingarnir voru taldir hafa meinvörp og fengu því meðferð með krabbameinslyfjum. Frekari myndrannsóknir staðfestu síðan að ekki var um meinvörp að ræða og voru þeir því teknir í blaðnámsaðgerð. Blaðnáms getur komið til greina hjá sjúklingum með fjarmeinvörp, einkum við stök meinvörp í heila eða nýrnahettu hjá ungum og annars hraustum einstaklingum.²⁸ Þrír sjúklingar voru með þekkt fjarmeinvörp fyrir aðgerð og uppfylltu allir þeirra fyrrgreind skilyrði. Enginn sjúklingur fékk viðbótarmeðferð með geislum og/eða lyfjameðferð vegna IIIA sjúkdóms. Slíkri meðferð hefur verið beitt hér á landi en þá í tengslum við lungnabrottnám.⁵ Árangur þessarar meðferðar er umdeildur enda þótt margt bendi til að árangur sé góður í vel völdum undirhópi sjúklinga.² Viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð var mun oftast beitt, eða hjá 40 sjúklingum (18,8%). Oftast var um að ræða þrjá meðferðir (hringi) með cisplatin og vinorelbine. Sjúklingarnir voru langoftast á stigum II-III en sýnt hefur verið fram á betri lífshorfu og færri endurtekin mein hjá þeim sjúklingum sem fá slíka meðferð.²⁹ Hefur viðbótarmeðferð verið beitt í flestum tilfellum hér á landi frá árinu 2005 á stigum II-III. Í öðrum tilfellum var um krabbameinsvöxt að ræða í skurðbrúnum, eða hjá 7% sjúklinga sem verður að teljast hátt hlutfall. Nokkrir þessara sjúklinga voru teknir aftur í aðgerð en hinir fengu geisla- og/eða lyfjameðferð. Slík meðferð er þó umdeild og óvíst um árangur.²⁸ Aðrir sjúklingar sem fengu viðbótarmeðferð voru á stigum IIIB og IV og meðferð þeirra aðallega bundin við krabbameinslyf.

Styrkleiki þessarar rannsóknar er að hún tekur til allra tilfella af lungnakrabbameini sem greindust og voru meðhöndluð með blaðnámi hjá heilli þjóð á 10 árum. Leitað var að sjúklingum í tveimur aðskildum skrá.⁶ Þetta minnkar líkur á að einhver tilfelli hafi gleymst en aðeins vantaði upplýsingar í einu af 214 tilfellum. Upplýsingar

úr Þjóðskrá um dánardag eru nákvæmar sem gerir útreikninga á lífshorfum áreiðanlega.

Veikleiki rannsóknarinnar er að hún er aftur-skyggn en þær geta verið ónákvæmar, til dæmis hvað varðar mat á einkennum og fylgikvillum, enda eingöngu stuðst við upplýsingar úr sjúkraskrá. Æskilegra væri að skrá slíka þætti með framsýnni rannsókn og hefur slík nálgun verið innleidd í umfjöllun um lungnakrabbamein á Landspítala. Einnig verður að telja veikleika að vefjasýni voru ekki öll skoðuð að nýju, heldur aðeins vafatilfelli. Þetta á ekki síst við um kirtilfrumukrabbamein, en innan þeirra leynast undirflokkar lungnakrabbameins sem hafa betri horfur (sjá áður).

Skammtímaárangur lungnablaðnámsaðgerða við lungnakrabbameini er góður hér á landi, en allir sjúklingar lifðu af aðgerðina og alvarlegir fylgikvillar voru fátíðir. Langtímalífshorfur eru svipaðar og í öðrum rannsóknum en tæplega helmingur sjúklinga er á lífi fimm árum eftir aðgerð. Þessar tölur eru áhyggjuefni, ekki síst í ljósi þess að lífshorfur á stigi I eru aðeins 61% og margir þeirra deyja síðar úr lungnakrabbameini, oftast fjarmeinvörpum. Á Íslandi eru óvenjulegir sjúklingar á stigi II við greiningu og horfur þeirra lakar. Þetta gæti skýrt af ófullnægjandi stígun, en aðeins sjötti hver sjúklingur fór í miðmætispeglun fyrir blaðnámsaðgerð.

Þakkir

Þakkir fær Gunnhildur Jóhannsdóttir, skrifstofustjóri, Ingibjörg Sigmundsdóttir, yfirritari og Margrét Jónasdóttir, deildarstjóri á svæfingardeild, fyrir öflun klínískra gagna, einnig starfsfólk í skjálageymslu Landspítala í Vesturhlíð. Sveinn Friðrik Gunnlaugsson, tölfræðingur hjá Tölfræðimiðstöð Háskóla Íslands fær þakkir fyrir hjálp við tölfræðilega úrvinnslu gagna og Ásgeir Alexandersson læknanemi fyrir yfirlestur og þarfar ábendingar. Loks fær starfsfólk Krabbameinsskrár Krabbameinsfélags Íslands þakkir fyrir veitta aðstoð.

Heimildir

1. www.krabbameinsskra.is
2. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA Jr. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 5-22.
3. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung-cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-72.
4. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II - ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:234S-42S.

5. Þorsteinsson H, Jónsson S, Alfreðsson H, Ísaksson HJ, Guðbjartsson T. Árangur lungnabrottnámsaðgerða við lungnakrabbameini á Íslandi. *Læknablaðið* 2009; 95: 823-9.
6. Skúladóttir R, Óskarsdóttir GN, Ísaksson HJ, Jónsson S, Þorsteinsson H, Guðbjartsson T. Fylgikvillar blaðnámsaðgerða við lungnakrabbameini á Íslandi 1999-2008. *Læknablaðið* 2010; 96: 243-9.
7. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
8. Dillman RO, Zusman DR, McClure SE. Surgical Resection and Long-Term Survival for Octogenarians Who Undergo Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 130-4.
9. Carretta A, Ciriaco P, Melloni G, et al. Surgical Treatment of Multiple Primary Adenocarcinomas of the Lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 30-4.
10. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The national cancer data base report on lung cancer. *Cancer* 1996; 77: 1947-55.
11. Mountain CF. Staging classification of lung cancer - A critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002; 23:103.
12. Sekine Y, Behnia M, Fujisawa T. Impact of COPD on pulmonary survival of patients under complications and on long-term going surgery for NSCLC. *Lung Cancer* 2002; 37: 95-101.
13. Schneider T, Pfannschmidt J, Muley T, et al. A retrospective analysis of short and long-term survival after curative pulmonary resection for lung cancer in elderly patients. *Lung Cancer* 2008; 62: 221-7.
14. Riquet M, Foucault C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1988-95.
15. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer - ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 202S-205S.
16. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer - A review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 157S-66S.
17. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92: 1033-7.
18. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews* 2005. www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD004699/frame.html.
19. Pisters Le C. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2238.
20. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2007; 32: 1-8.
21. Scagliotti GV. The ALPI trial: The Italian/European experience with adjuvant chemotherapy in resectable non-small lung cancer 2005: *Amer Assoc Cancer Research*.
22. Myrdal G, Lamberg K, Lambe M, Stahle E, Wagenius G, Holmberg L. Regional differences in treatment and outcome in non-small cell lung cancer: A population-based study (Sweden). *Lung Cancer* 2009; 63: 16-22.
23. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer* 2005; 50: 227-34.
24. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes - ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:149S-60S.
25. Lyons G, Quadrelli S, Silva C, et al. Analysis of survival in 400 surgically resected non-small cell lung carcinomas: Towards a redefinition of the T factor. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 989-93.
26. Siel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 728-34.
27. Brock MV, Kim MP, Hooker CM, et al. Pulmonary resection in octogenarians with stage I nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77: 271-7.
28. Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer - ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 290S-305S.
29. Guðbjartsson T, Gyllstedt E, Pikwer A, Jonsson P. Early surgical results after pneumonectomy for non-small cell lung cancer are not affected by preoperative radiotherapy and chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 376-82.

Factors predictive of survival after lobectomy for non-small cell lung cancer in Iceland during 1999-2008

Objective: To study the impact of TNM stage and various preoperative functional parameters on survival in patients who underwent lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC) in Iceland from 1999 to 2008.

Materials and methods: Retrospective study including 213 patients (mean age 66.9 yrs, equal male/female ratio) that underwent lobectomy for NSCLC. Tumors were staged by the TNM staging system, survival was estimated by the Kaplan-Meier method and prognostic factors of survival studied using the Cox proportional hazards regression model.

Results: Survival at 1 year was 82.7% and 45.1% at 5 years. Operative mortality at 30 days was 0%. Most tumors were found to be in stage I (59.6%) or stage II

(17.8%) and 7% were stage IIIA, whereas 14.6% were in stage IIIB or IV. Using multivariate analysis; advancing stage, increasing tumor size, reduced lung function and history of arrhythmia, predicted worse survival, whereas adenocarcinoma histology was a positive prognostic factor (HR 0.5, $p=0.002$) when compared to other histological types.

Conclusions: Survival for patients undergoing lobectomy for operable non-small cell lung cancer in Iceland is comparable with other studies. Advanced stage, tumor size, reduced lung function and arrhythmia were negative predictors of survival, but in contrast to many but not all studies adenocarcinoma histology predicted a better prognosis compared to other tumor types.

Oskarsdóttir GN, Skúladóttir R, Þorsteinsson H, Ísaksson HJ, Jónsson, Guðbjartsson T.

Factors predictive of survival after lobectomy for non-small cell lung cancer in Iceland during 1999-2008.

Icel Med J 2010; 96: 251-7.

Key words: Lung cancer, lobectomy, survival, prognostic factors, multivariate analysis.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is

Barst: 4. október 2009, - samþykkt til birtingar: 25. janúar 2010
Hagsmunatengsl: Engin