Lungekreft: Forbedret prognose gir kapasitetsutfordringer

KRONIKK

ODD TERJE BRUSTUGUN

E-post: otr@vestreviken.no

Odd Terje Brustugun er dr.med., spesialist i onkologi og overlege ved Onkologisk seksjon, Vestre Viken, Drammen sykehus. Han er leder i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVEINUNG SØRHAUG

Sveinung Sørhaug er ph.d., spesialist i lungesykdommer, overlege ved Lungemedisinsk avdeling, St. Olavs hospital, og førsteamanuensis ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU. Han er nestleder i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BJØRN HENNING GRØNBERG

Bjørn Henning Grønberg er ph.d., spesialist i onkologi, overlege ved Kreftavdelingen, St. Olavs hospital, og professor ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU. Han er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIANNE AANERUD

Marianne Aanerud er ph.d., spesialist i lungesykdommer, overlege ved Lungeavdelinga, Haukeland universitetssjukehus, og førsteamanuensis ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen. Hun er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MOHAMMED MODAR ZAYD AL-ZUBAYIDY

Mohammed Modar Zayd Al-Zubayidy er spesialist i onkologi og overlege ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland universitetssjukehus. Han er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS FJELLBIRKELAND

Lars Fjellbirkeland er dr.med., spesialist i lungesykdommer, overlege ved Lungeavdelingen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ÅSLAUG HELLAND

Åslaug Helland er dr.med., spesialist i onkologi, overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Hun er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JANNA BERG

Janna Berg er spesialist i lungesykdommer og overlege ved Lungemedisinsk seksjon, Sykehuset i Vestfold. Hun er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BRYNJAR ANDREASSEN

Brynjar Andreassen er spesialist i lungesykdommer og overlege ved Medisinsk avdeling, Helgelandssykehuset, Mo i Rana. Han er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ERNA ELISE PAULSEN

Erna Elise Paulsen er ph.d., spesialist i onkologi og overlege ved Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø. Hun er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER MAGNUS HARAM

Per Magnus Haram er ph.d., spesialist i thoraxkirurgi og overlege ved Klinikk for thoraxkirurgi, St. Olavs hospital. Han er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HASEEM ASHRAF

Haseem Ashraf er ph.d., spesialist i radiologi, overlege ved Bildediagnostisk avdeling, Akershus universitetssykehus, og førsteamanuensis ved Klinikk for indremedisin og laboratoriefag, Universitetet i Oslo. Han er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SISSEL GYRID FREIM WAHL

Sissel Gyrid Freim Wahl er spesialist i patologi og overlege ved Avdeling for patologi, St. Olavs hospital. Hun er styremedlem i Norsk lungekreftgruppe.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Nye og effektive behandlingsformer gjør at flere lever lenger med lungekreft. Det gir pasientene håp, men fører til kapasitetsutfordringer i sykehusene.

Lungekreft har tradisjonelt vært kreftsykdommen det har blitt forsket minst på, og den minst prestisjefylte (1, 2). Det var ikke uten grunn at symbolet for lungekreft, sløyfen, hadde gjennomsliktig farge. Men de siste årene har vi sett en interessant utvikling.

Det er en betydelig oppmerksomhet i ulike medier omkring tilstanden. En optelling viser at Dagens Medisin i 2019 publiserte over 50 artikler som omhandlet lungekreft, mens det i The New England Journal of Medicine i 2018 og 2019 var 11 originalartikler om nye behandlingsalternativer for lungekreft. Dessuten har Beslutningsforum for nye metoder hatt ett eller flere lungekreftmedikamenter på dagsordenen i 13 av 24 møter (54 %) i samme periode (3). Som det framgår under, har de nye behandlingsmulighetene bidratt til betydelig bedret overlevelse for pasientgruppen, og dermed en kraftig økende prevalens (4, 5). Kombinasjonen av økt kompleksitet og økt pasientvolum har resultert i at arbeidet med lungekreftpasienter i spesialisthelsetjenesten er blitt atskillig mer omfattende enn for bare få år siden.

Den økte oppmerksomheten og det store tilfanget av nye behandlingsmuligheter er svært gledelig, fordi lungekreft fortsatt er den kreftsykdommen som tar flest leveår i Norge (6). Og forekomsten fortsetter å øke, på tross av en betydelig nedgang i antall røykere (7). På ti år har insidensen økt med 27 % – til over 3 300 årlig (figur 1). Kreftregisteret stilte i årsrapporten for 2017 spørsmål om «toppen var nådd» for kvinner, men ferske tall viser at det ikke er tilfelle. Det har aldri vært diagnostisert flere kvinner med lungekreft enn i 2018, også korrigert for endret alderssammensetning (5).

Figur 1 Insidensen av lungekreft har på ti år økt med 27 %, mest for kvinner (44 %), men også for menn (13 %) (5).

Nye behandlingsformer

Både innen målrettet behandling og immunterapi er det de siste årene innført en rekke nye behandlingstilbud. Disse behandlingsformene har ofte langvarig effekt, spesielt til lungekreftbehandling å være. I tillegg ble avansert stereotaktisk stråleterapi innført på landsplan fra 2010.

Dette har medvirket til at median overlevelse allerede har økt betydelig, selv om den fortsatt bare er 15,6 måneder for kvinner og 11,7 måneder for menn (figur 2). Prevalensen av lungekreft har økt med hele 82 % fra 2008 til 2018. Langt de fleste som lever med lungekreftdiagnose, er i aktiv behandling eller under tett oppfølging.

Figur 2 Median overlevelse for lungekreftpasienter har økt markant de siste årene. I 2007 var tallet 7,2 måneder for menn og 8,3 måneder for kvinner. Ti år senere var tilsvarende tall 11,7 og 15,6 måneder, dvs. en økning på 63 % for menn og 88 % for kvinner (5).

Et eksempel på målrettet behandling er perorale medisiner som gis pasienter med såkalt ALK-translokasjon (anaplastisk lymfomkinase), som er en genforandring som finnes i svulstvevet hos 3–5 % av alle med ikke-småcellet lungekreft (8). Den nyeste generasjonen av denne medikamenttypen ble innført i Norge sommeren 2018 (3). Median tid til sykdomsforverring med dette medikamentet er cirka tre år, og over 50 % er i live fem år etter behandlingsstart (9). Spesielt gledelig er det at denne medisinen forhindrer hjernemetastaser, som forekommer spesielt hyppig ved ALK-translokert lungekreft.

Det har ikke vært vanlig å treffe pasienter med metastatisk lungekreft som er i utmerket form flere år etter at behandling er avsluttet

De siste årene er det innført en rekke nye målrettede medikamenter, og flere prøves ut i

kliniske studier. Felles for disse er at de kun benyttes ved påvist spesifikk genforandring, gis peroralt og oftest har beskjedne bivirkninger (10). Foreløpig er effekten kun vist hos pasienter med adenokarsinom, som er kreftformen som utgjør halvparten av all lungekreft, men av disse antas det at opp mot 30–40 % vil kunne ha god nytte av slike medikamenter (10, 11).

Utvidet diagnostikk

Innføring av målrettet medisin forutsetter omfattende testing av kreftsvulsten, der både genetiske egenskaper og andre trekk ved svulsten blir kartlagt i stor detalj. Genanalyser av svulster er nå en obligatorisk del av patologiutredningen når diagnosen adenokarsinom i lunge stilles (12).

Siden det er kommet behandlingsmuligheter for en rekke ulike genforandringer, er det nå et økende behov for nestegenerasjonssekvensering (NGS), der mange gener testes samtidig (13). Flere norske sykehus har allerede innført nestegenerasjonssekvensering i sin rutinediagnostikk av lungekreft. Dette krever økt kompetanse og personellressurser.

Immunterapi

Årlig får nå flere hundre norske lungekreftpasienter immunterapi. De første fikk tilbud om immunterapi som rutinebehandling høsten 2016. Indikasjonene og medikamentvariantene har stadig blitt flere. Pasientgruppen med metastaserende ikke-småcellet lungekreft utgjør i underkant av halvparten av alle nydiagnostiserte (5). I dag får de fleste av disse som ikke har fått påvist mutasjoner som er aktuelle for målrettet behandling, tilbud om immunterapi som første behandlingsvalg (12, 14, 15).

Effekten av immunterapi er vist å være svært mye bedre enn konvensjonell cellegift. Bivirkningene er færre, og langtidsoverlevelse oppnås hos en ikke ubetydelig andel pasienter. Behandlingen gis i inntil to år, og pasientene følges deretter med regelmessige kontroller. Det er tilfredsstillende å ha slike pasienter til kontroll på poliklinikken – det har ikke vært vanlig å treffe pasienter med metastatisk lungekreft som er i utmerket form flere år etter at behandling er avsluttet.

I oktober 2019 vedtok Beslutningsforum for nye metoder at immunterapi også kan tilbys pasienter som har fått kurativt rettet strålebehandling i kombinasjon med cellegift for lokalavansert sykdom i stadium III, som adjuvant behandling i inntil ett år. Dette er vist å gi betydelig økt sannsynlighet for langtidsoverlevelse (16).

Kapasitetsutfordringer

Disse nyvinningene er særdeles gledelige, og vi ser allerede en oppadstigende trend i overlevelseskurvene (figur 2). De nye behandlingstilbudene krever imidlertid betydelige ressurser i spesialisthelsetjenesten.

Den største pasientgruppen, pasienter med fjernspredning uten spesifikke genetiske forandringer, går nå til infusjoner hver tredje uke i opptil to år, mens de tidligere bare fikk tre–fire kurer med kjemoterapi over tre–fire måneder. At pasienter står på kontinuerlig peroral medikasjon i årevis, er også nytt. Disse pasientene må følges tett, blant annet med CT-undersøkelser, slik at eventuelle tilbakefall oppdages i tide til at neste behandlingsmulighet kan tilbys, og for å unngå at pasienter står på kostbar behandling unødvendig lenge. Gruppen som får adjuvant behandling i stadium III, ble tidligere kun kontrollert hver tredje til sjette måned, men gis nå behandling hver andre uke i ett år og følges deretter med hyppige kontroller. En del av pasientene som får de nye behandlingene, opplever bivirkninger og må følges hyppigere for å vurdere behov for dosejusteringer og tilpasning av behandlingen.

Nyvinningene er særdeles gledelige, men krever betydelige ressurser i spesialisthelsetjenesten

Disse endringene har oppstått i løpet av kort tid og krever en økning i legeressurser for denne store pasientgruppen. Den totale kompleksiteten i behandlingen har gjort at behovet for spisskompetanse innen lungeonkologi har økt betydelig.

Utredningsalgoritmene har også blitt mer omfattende, med økt bruk av blant annet PET-CT og endobronkial ultralyd (EBUS). Det har samtidig vært en økning i antall pasienter som skal rebiopses ved residiv for at man skal kunne individualisere neste behandlingstrinn best mulig. I tillegg er kravet til antall analyser på biopsimaterialet betydelig høyere enn før, og dermed har kravet om vevsmengde og -kvalitet også økt.

Pakkeforløpene som ble innført fra 2015, har lagt ytterligere press på de som utreder mistanke om lungekreft. Som følge av denne innføringen (og også siden mulighetene for god behandling er bedret) blir etter vår erfaring flere nå utredet fullt ut i tilfeller der man tidligere la seg på en avventende linje.

Konklusjon

Økt oppmerksomhet rundt lungekreft har gitt fornyet håp for de over 3 300 pasientene, og enda flere pårørende, som rammes årlig. Men det merkes at disse endringene har kommet raskt. Økning i insidens og en enda større økning i prevalens, multiplisert med en betydelig økning i behandlingsmuligheter, gjør at totalvolumet av lungekreftomsorg i spesialisthelsetjenesten er markant større enn bare for få år siden. Belastningen på spesialisthelsetjenesten forventes å fortsette å øke etter hvert som effekten av nye medikamenter slår inn for fullt i årene framover. Og på tross av en langvarig nedgang i antallet dagligrykere har vi ikke sett tegn til nedgang i lungekreftforekomsten.

Krav om raskere og mer omfattende utredning og mer langvarig og kompleks behandling samt flere og grundigere kontroller gjør at både patologer, radiologer, nukleærmedisinere, lungeleger og onkologer nå erfarer at kapasiteten ikke har blitt bygd opp i takt med behovet. Kanskje kan man håpe på at informasjon om dagens situasjon medfører en endring til det bedre i nær framtid? En slik kapasitetsøkning er avgjørende for å sikre norske lungekreftpasienter optimal behandling innenfor rammene av det nasjonale handlingsprogrammet også i framtiden.

LITTERATUR:

1. Album D, Westin S. Do diseases have a prestige hierarchy? A survey among physicians and medical students. *Soc Sci Med* 2008; 66: 182–8. [PubMed][CrossRef]
2. Leira HO. Mye lungekreft—lite forskning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2014; 134: 2287–8. [PubMed][CrossRef]
3. Nye Metoder. www.nyemetoder.no Lest 23.1.2020.
4. Brustugun OT, Grønberg BH, Fjellbirkeland L et al. Substantial nation-wide improvement in lung cancer relative survival in Norway from 2000 to 2016. *Lung Cancer* 2018; 122: 138–45. [PubMed][CrossRef]
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2018. <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/> Lest 23.1.2020.
6. Brustugun OT, Møller B, Helland A. Years of life lost as a measure of cancer burden on a national level. *Br J Cancer* 2014; 111: 1014–20. [PubMed][CrossRef]
7. Statistisk sentralbyrå. Røyk, alkohol og andre rusmidler. Sist oppdatert 17. januar 2020. www.ssb.no/helse/statistikker/royk/ Lest 23.1.2020.
8. Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol* 2016; 27: iii4–iii15. [PubMed][CrossRef]
9. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the

EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 1233–43. [PubMed][CrossRef]

10. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA* 2019; 322: 764–74. [PubMed][CrossRef]

11. AMG 510 First to Inhibit “Undruggable” KRAS. *Cancer Discov* 2019; 9: 988–9. [PubMed]

12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom%20-%20nasjonalt%20handlingsprogram.pdf/_attachment/inline/46e28c82-44f6-44cd-b0c3-8cf3eb65ce0f:6cd0667aa113273d23e2b5ado51bea15832bde2/Lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom%20-%20nasjonalt%20handlingsprogram.pdf Lest 23.1.2020.

13. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 911–9. [PubMed][CrossRef]

14. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–92. [PubMed][CrossRef]

15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–33. [PubMed][CrossRef]

16. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379: 2342–50. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 26. mars 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0014

Mottatt 3.1.2020, første revisjon innsendt 23.1.2020, godkjent 4.2.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no