

# Det Nationale Indikatorprojekt



## LUNGECANCER

### Supplerende Mortalitätsanalyse 2003 - 07

Bilag til national auditrapport 2008

**Udarbejdet af:**

**Anders Green**, klinisk epidemiolog, professor, overlæge, dr.med.

**Maria Iachina**, cand.scient. (statistik), PhD

Kompetencecenter Syd for Landsdækkende Kliniske Databaser

Odense Universitetshospital

12. maj 2009

Det Nationale Indikatorprojekt til måling og forbedring af de sundhedsfaglige kerneydelser er et samarbejdsprojekt mellem regionerne i Danmark, Danske Regioner, Dansk Medicinsk Selskab, De faglige sammenslutninger på sygeplejeområdet, Danske Fysioterapeuter, Ergoterapeutforeningen samt Sundhedsstyrelsen.

Postadresse:

NIP-sekretariatet

Det nationale Indikatorprojekt

c/o Regionshuset Århus, Olof Palmes Allé 15, DK-8200 Århus N

Telefon: (+45) 8728 4981

E-mail: [Fagligkvalitet@rm.dk](mailto:Fagligkvalitet@rm.dk)

Web-adresse: [www.nip.dk](http://www.nip.dk)

## INDHOLD

0. INDIKATORGRUPPENS KOMMENTARER .....	4
Baggrund og sagsforløb .....	4
Umiddelbare forbehold og forsøg på at styrke datakvaliteten .....	4
Konklusioner .....	4
Anbefalinger .....	6
Afsluttende kommentarer .....	6
1. INDLEDNING .....	7
2. SAMMENFATNING .....	8
3. DATAGRUNDLAG OG ANALYSE .....	9
Oversigt over data .....	9
Dataanalyse .....	11
4. RESEKTIONSFORHOLD .....	12
Data og analysestrategi .....	12
Resultater .....	13
Konklusion .....	14
5. MISKLASSIFIKATION .....	16
Data og analysestrategi .....	16
Resultater .....	16
Konklusion .....	19
6. MORTALITET I DET TOTALE MATERIALE .....	20
Data og analysestrategi .....	20
Resultater .....	22
Konklusion .....	23
7. MORTALITET UDEN OPERATION .....	26
Data og analysestrategi .....	26
Resultater .....	27
Konklusion: .....	28
8. MORTALITET EFTER OPERATION .....	29
Data og analysestrategi .....	29
Resultater .....	30
Konklusion .....	32

## 0. INDIKATORGRUPPENS KOMMENTARER

### Baggrund og sagsforløb

Den nationale indikatorgruppe for NIP-lungecancer vurderede på auditmødet den 29. april 2008, at en række parametre kunne indikere, at der var interregionale forskelle i mortaliteten for patienter med lungecancer og besluttede at rekvirere nærværende "Supplerende Mortalitätsanalyse 2003 – 07". Det videre forløb herom er beskrevet i rapportens indledning side 7. Den supplerende mortalitätsanalyse blev drøftet af indikatorgruppens formandskab den 12. marts 2009, og de nedenfor anførte konklusioner og anbefalinger blev endeligt formuleret af den nationale auditgruppe efter en drøftelse herom den 24. marts 2009. De forudliggende dokumenter har af formandskabet været behandlet som interne arbejds papirer.

### Umiddelbare forbehold og forsøg på at styrke datakvaliteten

Der skal tages forbehold i fortolkningen af analysens resultater, dels på grund af store udsving i datakvaliteten på tværs af regioner og indberetningsår, og dels på grund af den manglende mulighed for at kunne inddrage komorbiditet i analyserne.

Datamaterialet fra Region Hovedstaden er analyseret særskilt. Det er konsistent over år, ligesom indrapportering af den kirurgiske aktivitet anses for komplet i analyseperioden. Dette medfører, at der ikke skønnes at være selektive bortfald i datamaterialet fra Region Hovedstaden, som specifikt skulle være associeret med udredningsstadier og/eller operationsstatus og dermed af prognostisk betydning. Kompetencecenter Syd er anmodet om at vurdere betydningen af komorbiditet i det samlede patientmateriale – en rapport herom forventes senere på året.

Datamaterialet vil endvidere blive sammenkørt med data fra LPR og Cancerregisteret, bl.a. for at validere kompletheden af nøgledata, herunder operationsstatus og eventuel onkologisk behandlingsstatus – samt supplere materialet med de patienter, som optræder i Cancerregistret, men ikke i DLCR.

### Konklusioner

Hovedkonklusionen i den "Supplerende Mortalitätsanalyse 2003 – 07" er, at der er en signifikant forskellig mortalitet på tværs af regionerne, således at Region Hovedstaden gennemgående har lavest mortalitet. Dette billede genfindes i alle de subanalyser, der medtager (dvs. er justeret for) en række betydende variable. Nedenfor angives en række resultater, som funktioner af forskellige parametre og indsatser.

#### **Mortalitetsforløbet for hele patientpopulationen - dvs. i relation til den samlede indsats**

Den ujusterede overlevelseskurve i Figur 6A viser, at andelen af de patienter, som helbredes – dvs. er i live 5 år efter diagnosen – viser forskelle mellem regionerne. I Region Hovedstaden er 11,4% i live sammenlignet med 8,0% i Region Nordjylland. De øvrige regioner ligger relativt tæt på resultatet i Region Hovedstaden. Af Tabel 6A fremgår det, at såfremt der kun justeres for alder og køn, er hazard ratio signifikant forhøjet i Region Nordjylland og marginalt i Region Syddanmark. Når der justeres for alle relevante variable, ses det af yderste kolonne i Tabel 6A, at specielt de vstdanske regioner har øget mortalitet sammenlignet Region Hovedstaden.

#### *Fortolkning*

At den samlede overlevelse for hele populationen i Region Midtjylland er meget lig overlevelsen i Region Hovedstaden, "dækker" over det forhold, at selv om mortaliteten af patienter +/- operation i Region Midtjylland er signifikant højere end i Region Hovedstaden, så bidrager de betydeligt flere opererede patienter til, at den samlede overlevelse er nær ens!

### **Mortalitetsforløbet for patienter, som ikke opereres**

Den ujusterede overlevelseskurve i Figur 7 illustrerer forskellene i 5-års overlevelsen mellem de enkelte regioner. I Region Hovedstaden er 4,6% af ikke opererede patienter i live sammenlignet med 2,2% i Region Nordjylland. De øvrige regioner ligger relativt tæt på resultatet i Region Hovedstaden.

Af Tabel 7 fremgår det, at såfremt der kun justeres for alder og køn, er hazard ratio signifikant forhøjet i alle regioner sammenlignet med Region Hovedstaden. Hvis der justeres for alle relevante variable, ses det af yderste kolonne i Tabel 6A, at specielt de vstdanske regioner har øget mortalitet sammenlignet med Region Hovedstaden.

#### *Fortolkning*

Forskellene med hensyn til mortaliteten hos de patienter, som ikke opereres, kan være relateret til, at den onkologiske behandling af lungecancer historisk set har været højt prioriteret i Østdanmark.

### **Mortalitetsforløbet for patienter som opereres (i relation til de opererende afdelinger)**

Forløbene i de ujusterede overlevelseskurver i Figur 8 illustrerer de regionale forskelle i 5-års overlevelsen. Overordnet viser forløbene, at Aalborg og Skejby hurtigt skiller sig ud fra de to andre afdelinger. 40,3% af patienter opereret på Rigshospitalet er i live efter 5 år sammenlignet med 33,0% fra afdelingen i Aalborg.

I Tabel 8 analyseres materialet i relation til forekomsten af +/- misklassifikation, samt med misklassifikation som kovariat. Det fremgår heraf, at mortaliteten er signifikant forhøjet for patienter opereret i Skejby i såvel gruppen af misklassificerede som i gruppen af korrekt klassificerede.

Datamaterialet viser i øvrigt, at Rigshospitalet opererer relativt flere patienter i højere stadier sammenlignet med de øvrige operationsafdelinger.

#### *Fortolkning*

Årsagen til det bedre forløb af patienter, som opereres på Rigshospitalet, må primært tilskrives, at der er en lavere grad af misklassifikation, ligesom det må formodes, at der tages et større hensyn til patientens komorbiditet – dvs. at færre patienter med betydende komorbiditet opereres. En arbejdsgruppe vedrørende komorbiditet har anbefalet Sundhedsstyrelsen, at alle pakkeforløb suppleres med en vurdering og registrering heraf – i henhold til Charlsons komorbiditetsindeks.

### **Sammenhæng mellem cTNM og pTNM**

Hyppigheden af misklassifikation - dvs. klinisk betydende uoverensstemmelse mellem cTNM og pTNM - varierer mellem regionerne og de enkelte afdelinger. Ca. 20% af de opererede patienter viser sig at have et klinisk betydende andet (oftest højere) stadie end det præoperative. Andelen af misklassificerede er højest i Region Nordjylland og Region Midtjylland.

Af Figur 5A fremgår det, at en højere grad af misklassifikation ikke entydigt er relateret til en forøget resektionsrate. Dette ses blandt andet ved, at resektionsraten i Region Midtjylland er 50 % højere hos de patienter, som ikke er misklassificerede.

#### *Fortolkning*

Hyppigheden af misklassifikation er mindst i de regioner/afdelinger, som gennemfører de mest ekstensive udredningsforløb – bl.a. ved anvendelse af nyere undersøgelsesteknikker. Det må ligeledes forventes, at den rutinemæssige anvendelse af PET/CT til potentielt operable patienter vil reducere graden af misklassifikationer, og samtidig andelen af patienter, som endeligt vurderes som operable.

## **Anbefalinger**

Det er umiddelbart vanskeligt at pege på organisatoriske/faglige forhold, som entydig forklaring på de påviste forskelle.

Det skal overordnet anbefales, at de faglige miljøer inden for alle de specialer, som er involveret i udredning og behandling, i en proaktiv proces - såvel regionalt som nationalt - revurderer de faglige og organisatoriske strategier og forhold.

### **Den kliniske stadievurdering/Graden af misklassifikation**

Det anbefales, at de tre vstdanske regioner gennemfører en faglig og organisatorisk vurdering af tilrettelæggelsen af udredningsprocessen – dvs. vurderer, om en årsagskomponent kan være relateret til, at udredning foregår på en række mindre enheder sammenlignet med tilrettelæggelsen i Region Hovedstaden, som foregår på 3 store enheder – hver med et patientgrundlag på ca. 500.000.

### **Resektionsraten**

De fagligt ansvarlige bør revurdere og sikre ens fortolkninger af de gældende algoritmer for operabilitet (f.eks. lungefunktion, kardial status, ernæringstilstand, alkoholforbrug etc.) og specielt beslutte, hvorledes en forestående komorbiditetsvurdering skal indgå i den samlede vurdering af operationsindikationen.

NIP-indikatoren for andelen af resektioner bør nu revurderes og justeres til et niveau, som er i overensstemmelse med det faglige grundlag herfor i Danmark. Målet med en (ambitiøs) tærskelværdi på 25%, havde som den primære forudsætning, at patienter blev henvist fra egen læge tidligere i forløbet og dermed i højere grad var operable – og derfor potentielt kurable.

## **Afsluttende kommentarer**

Det anses for overordentlig vigtig, at rapportens resultater i første fase analyseres hurtigt og grundigt af de fagligt ansvarlige, og at de nationale/regionale vurderinger og anbefalinger efterfølgende forelægges og drøftes med ledelsessystemet. En sådan proces burde også resultere i en højere grad af målopfyldelse for indikatorprojektet: at sikre en såvel fagligt optimal som en national ensartet kvalitet i behandlingen af patienter med lungecancer.

Denne proces bør også medinddrage overvejelser om, hvorvidt særligt aktive helbredssupporterende tiltag – f.eks. rehabilitering – positivt kan influere på mortaliteten.

Givet sygdommens natur – dvs. at overlevelsen er kort for en meget stor gruppe patienter – vil effekten af eventuelle interventioner relativt hurtigt kunne monitoreres og dokumenteres.

## 1. INDLEDNING

I forbindelse med den nationale audit d. 29. april 2008 for lungecancer i Det Nationale Indikatorprojekt (NIP) blev det besluttet, at anmode Kompetencecenter Syd for Landsdækkende Kliniske Databaser (KCS) om at udarbejde en supplerende statistisk analyse:

"Med henblik på yderligere belysning af resultaterne for indikatorer I og II besluttede indikatorgruppen at rekvirere supplerende analyser for overlevelse under ét med operation som prognostisk faktor. Gruppen besluttede ligeledes at rekvirere en supplerende analyse af resultaterne for indikator V med henblik på belysning af resektionsrate versus stadiefordeling".

Den første version af den rekvirerede rapport blev udsendt i december 2008. Det besluttedes i formandsskabet for indikatorgruppen at indhente en uafhængig ekspertvurdering af rapporten hos professor i biostatistik Werner Vach, Syddansk Universitet. Rapporten og professor Vachs gennemgang blev drøftet på møde i indikatorgruppens formandsskab d. 15. januar 2009. Det besluttedes på mødet at der skulle foretages en række justeringer af rapporten, som herefter skulle indgå i den nationale audit-proces for NIP lungecancer i foråret 2009.

Hermed fremlægger KCS den opdaterede rapport. Den opdaterede rapport tager udgangspunkt i samme datasæt fra Dansk Lunge Cancer Register (DLCR), som ligger til grund for NIP-lungecancerrapporten for året 2008. Skæringsdato for indberetning har været 9. februar 2009. Rapportens analyser er dog begrænset til forløb med diagnoseår fra og med 2003 til og med 2007. I forhold til den første version af rapporten fra december 2008 adskiller den opdaterede version sig på følgende punkter:

- Som anført er analyserne suppleret med data for året 2007
- I mortalitetsanalyserne er der justeret for *udredningsstadie* (og ikke, som tidligere, det "globale" stadie)
- Patologi (NSCLC versus SCLC) indgår ikke som justeringsfaktor p.g.a. mistanke om mangelfuldt dataudtræk fra Patobanken; forholdet skønnes ikke at indvirke i større grad på resultaterne
- Analyser af mortalitetsforholdene efter udredning er udeladt, da denne analyses resultater stort set vil være sammenfaldende med resultaterne for analysen af det totale materiale
- Analyser af mortalitetsforholdene for patienter udelukkende behandlet onkologisk er udeladt, da denne analyses resultater ikke vil kunne belyse den rejste problemstilling på meningsfuld måde

## 2. SAMMENFATNING

I mortalitetsanalyserne indgår alle lungecancerforløb med diagnose stillet i årene 2003, 2004, 2005, 2006 og 2007, ialt 17519 forløb. Ud over mortalitetsanalyse af det samlede materiale fremlægges analyser af mortalitet hos patienter uden registreret operation samt en analyse for patientgruppen med registreret operation. Der bringes endvidere analyser af grad af overensstemmelse i stadieklassifikation ved udredning versus efter operation, samt af resektionsforhold.

For en række forhold er resultaterne som forventet: Højere alder ved diagnose er associeret med stigende mortalitet. Stigende sygdomsstadie er associeret med stigende mortalitet. Analysen genfinder det velkendte fænomen, at mortaliteten er lavere for kvinder i forhold til for mænd med lungecancer; denne forskel er specielt udtalt hvad angår mortalitet efter operation.

I alle analyser påvises en udtalt variation i mortalitet på tværs af regioner, når der justeres for de faktorer, der indgår i DLCCR-NIP sammenhæng. Denne variation er til stede, uanset om der er registreret operation eller ej i lungecancerforløbene. Det generelle billede er, at mortalitetsniveauet er lavest i region Hovedstaden. I analysen af mortalitetsforholdene efter operation findes som et meget væsentligt fund, at misklassifikation (på forhånd defineret som klinisk betydende uoverensstemmelse mellem stadie vurderet ved udredning i forhold til stadie vurderet i forbindelse med operation) resulterer i en markant overdødelighed. Sammenholdt hermed findes der en ret udtalt variation på tværs af regioner i forekomsten af misklassifikation. Regioner med relativt højt mortalitetsniveau efter operation tenderer til at have høj forekomst af misklassifikation og øget sandsynlighed for resektion. Høj resektionsrate i en region kan dog ikke alene forklares med misklassifikation, idet specielt region Midtjylland ligger højest i resektionsrate også for operationer, hvor der ikke foreligger misklassifikation. Dette kunne tolkes som om, der er regionale forskelle hvad angår at give tilbud til operation. Analyserne sandsynliggør, at når der tages højde for misklassifikation og udredningsstadie, reterer der en ret markant forskel på tværs af regioner hvad angår mortalitetsniveau efter operation.

Mortalitetsniveauet er specielt for det seneste diagnoseår (2007) signifikant lavere end for de tidligere diagnoseår; i det totale materiale er der ikke umiddelbart nogen systematisk tendens til faldende mortalitet som funktion af tiden. Men for forløb med operation uden misklassifikation er der der er systematisk og statistisk signifikant faldende tendens i mortalitetsniveauet.

Analyserne illustrerer nødvendigheden af at inddrage operation som prognostisk faktor i analyser af dødeligheden ved primær lungecancer. Operation har i det foreliggende materiale en udtalt gunstig prognostisk effekt, i hvert fald på kortere sigt. Regioner med høj operationsaktivitet (sv.t. høj resektionsrate) vil alene i kraft af høj operationsaktivitet udvise et forholdsvis lavt mortalitetsniveau i den samlede patientpopulation. Dette vil også være tilfældet, selv om mortalitetsniveauerne for patienter med, henholdsvis uden operation skulle være lavere, når de hver for sig sammenholdes med regioner med lavere resektionsrate. Den regionsvise sammenligning af mortalitetsniveau i den totale patientpopulation vil afspejle en blanding af eventuelle forskelligheder i resektionsrate samt prognostiske forhold for patienterne med, henholdsvis uden operation. Dette repræsenterer en situation med, hvad der i epidemiologisk terminologi kaldes for *confounding*.

Generelt må der tages forbehold over for analysens resultater som følge af stor variabilitet på tværs af regioner og over kalendertid hvad angår de udrednings- og behandlingsaktiviteter, der er registreret.

Det anbefales, at analyser som de foreliggende opdateres i takt med, at nye års data registreres og tidligere års data gøres mere komplette. Det anbefales endvidere at inkludere misklassifikation, eventuelt graderet efter misklassifikationens kliniske relevans, som prognostisk faktor i de DLCCR-NIP indikatorer, der omhandler overlevelse efter operation. Endelig anbefales, at fundene i nærværende rapport gøres til genstand for overvejelser om udredningspraksis og operationsindikation for at reducere antallet af operationer, der tilbydes på baggrund af et udredningsstadium, der fejlagtigt vurderes som værende for lavt.

Samtidigt understreges behovet for at inddrage komorbiditet som supplerende prognostisk faktor for at kunne justere herfor i en mere dækkende vurdering af regionale forskelle i lungecancerpatienters mortalitet.



### 3. DATAGRUNDLAG OG ANALYSE

#### Oversigt over data

Det datasæt, der ligger til grund for mortalitetsanalyserne i nærværende rapport, repræsenterer alle forløb af primær lungecancer, som i DLCR er registreret med diagnosedato inden for årene 2003, 2004, 2005, 2006 og 2007 pr. 9. februar 2009 svarende til tidspunktet for udtrækket til årsrapporten for 2008.

Efter fradrag for forløb med patientbopæl registreret i udlandet (hvor det udelukkende drejer sig om bopæl i Grønland) og fradrag for nogle få forløb med inkonsistens mellem registrerede datoer for udredning og behandling) indgår 17519 forløb med primær lungecancer som udgangspunkt for mortalitetsanalysen af det totale materiale (kapitel 6). Mesotheliomer er ikke medtaget i analysen.

For de enkelte analyser vil et vist antal forløb blive ekskluderet på grund af manglende data. Dette gøres der rede for i den konkrete sammenhæng.

Der er i DLCR/NIP-årsrapporten for 2007 redegjort for vanskelighederne med beregning af resektionsrater ud fra DLCRs datagrundlag alene. Som alternativ indfaldsvinkel er der i denne rapport estimeret odds ratio for operation under hensyntagen til en række baggrundsfaktorer (kapitel 4).

I kapitel 5 er forholdet omkring klinisk relevant misklassifikation af lungecancerstadiet (klinisk klassifikation i henhold til udredning over for postoperativ klassifikation) vurderet ved kappa-statistik.

Analyserne angår forskellige kategorier af lungecancerforløb, klassificeret efter behandlings- og udredningsforhold. Derfor er det af afgørende betydning for den overordnede vurdering af rapportens resultater at have indblik i, hvorledes de forskellige forløbskategorier er fordelt efter kalendertid (diagnoseår) og geografi (primært region).

Tabel 3 giver en oversigt over lungecancerforløbene fordelt på diagnoseår og registreret bopælskommune. Antal forløb steg fra 3084 med diagnoseår 2003 til 3914 med diagnoseår 2007; denne stigning må tilskrives stigende kompletthedsniveau i DLCR snarere end en reel øgning i tilgangen til patientpopulationen, idet data fra Cancerregisteret antyder en væsentligt mere stabil incidens af primær lungecancer på tværs af de pågældende år.

Figur 3A viser for hver region (i henhold til patienternes registrerede bopæl) udviklingen over tid i andelen af de registrerede lungecancerforløb med indberettede udredningsdata. Andelen varierer betragteligt på tværs af regioner, samt for visse regioner også som funktion af kalendertiden.

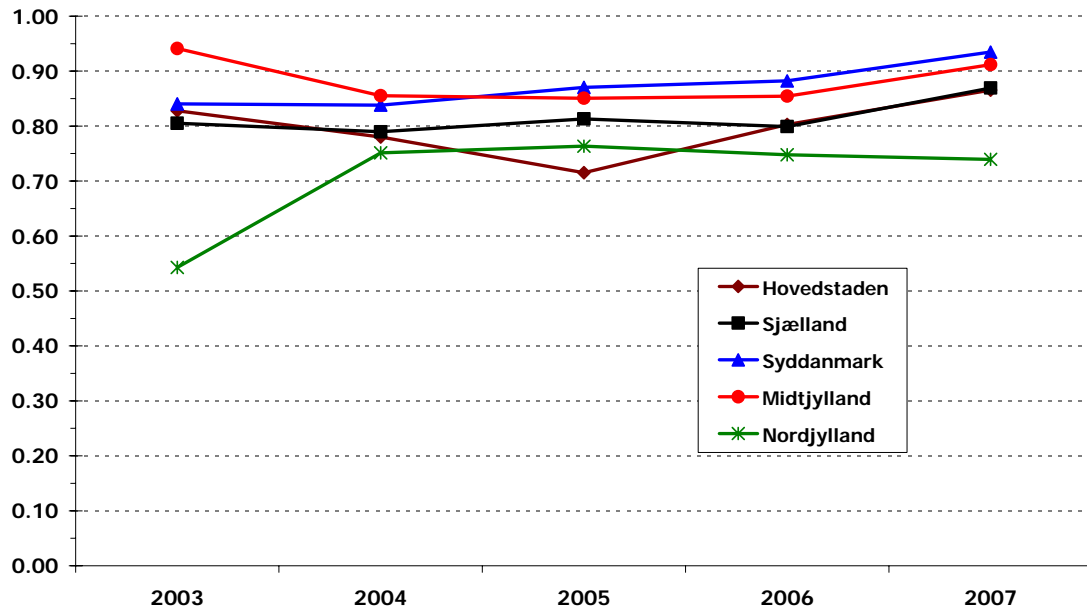
Figur 3B viser tilsvarende for hver region udviklingen over tid i andelen af de registrerede lungecancerforløb med indberettede operationsdata. Billedet afspejler betragtelig heterogenitet, både på tværs af regioner og som funktion af tiden.

Det er uvist, hvorvidt kurveforløbene i Figur 3A og 3B afspejler de reelle tendenser i de respektive typer af aktiviteter, eller om kurveforløbene helt eller delvist skal forklares ved ændringer i indberetningspraksis for udredning, henholdsvis operation.

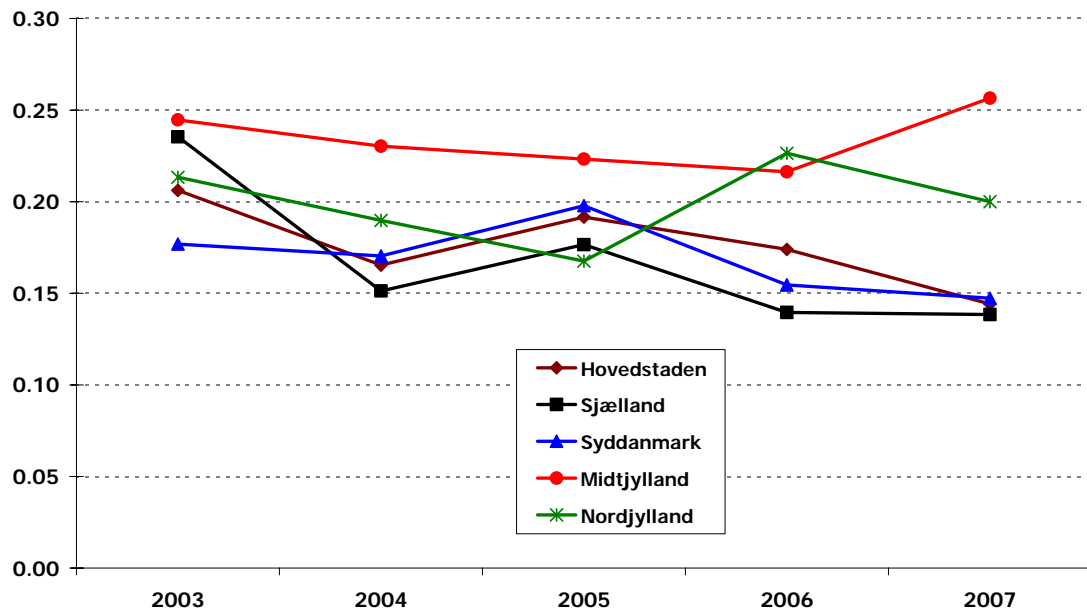
**Tabel 3.** Lungecancerforløbene fordelt på diagnoseår og registreret bopælsregion

Diagnoseår	Hovedstaden	Sjælland	Syddanmark	Midtjylland	Nordjylland	Uoplyst	I alt
2003	912	395	803	613	361	0	3084
2004	937	542	816	699	390	1	3385
2005	945	589	849	757	376	1	3517
2006	995	652	841	735	393	3	3619
2007	1117	636	917	807	430	7	3914
I alt	4906	2814	4226	3611	1950	12	17519

**Figur 3A.** Andel af lungecancerforløb med udredningsdata. Efter region og diagnoseår



**Figur 3B.** Andel af lungecancerforløb med operationsdata registreret. Efter region og diagnoseår



## Dataanalyse

Der henvises generelt til årsrapport 2007 (udgivet i maj 2008) for NIP-DLCR hvad angår den statistiske indfaldsvinkel til analyse af data til NIP-DLCR.

I kapitel 4 er der anvendt logistisk regression for at estimere odds ratio for resektion for hver region, stratificeret for stadie og med justering for alder og køn. Rent arbitrært er der som referencekategori anvendt region Hovedstaden og laveste stadie (stadie 0 og I kombineret).

I kapitel 5 er der til vurdering af validiteten af stadieklassifikation ved udredning anvendt kappa-statistik med test af homogenitet af kappa-koefficienter på tværs af regioner.

Dødelighedsanalyserne (afsnit 6-8) har benyttet Cox proportional hazard model til estimering af mortalitetsrate-ratio (hazard ratio). For at belyse heterogenitet med hensyn til kalendertid og geografi (på regionsniveau, henholdsvis sygehusniveau) er der suppleret med frailty modeller.

På regionsniveau er region Hovedstaden anvendt som reference, mens der på hospitalsniveau (vedr. mortalitet efter operation) er anvendt Rigshospitalet som reference. Med hensyn til udvikling over kalendertid er diagnoseåret 2007 anvendt som reference.

Der er ved visuel sammenligning af kurverne for estimererne på  $-\ln(-\ln(\text{overlevelse}))$  over for Kaplan-Meier kurverne for hver Cox regressionsanalyse konstateret acceptabel opfyldning af analysens forudsætninger.

## 4. RESEKTIONSFORHOLD

### Data og analysestrategi

Analysen omhandler den regionale variation med hensyn til resektion, når der tages højde for stadie og visse andre justeringsfaktorer. Ved resektion forstås operation *på nær eksplorativt indgreb*.

*Faktor af primær interesse* for vurdering af variation:

- Region

*Prognostiske faktorer:*

- Sygdomsstadie (udredningsstadie)

*Justeringsfaktorer:*

- Alder ved diagnose
- Køn
- Diagnoseår

Justering af alder er ud fra forskellige statistiske afprøvninger bedømt at kunne foretages mest hensigtsmæssigt ved dikotomisering svarende til alder 67 år.

Ved vurdering af den prognostiske betydning af stadie er stadie 0 slået sammen med stadie I af hensyn til små tal, således at der opereres med følgende stadiekategorier: 0+I, II, IIIa, IIIb og IV.

Der anvendes logistisk regression for at estimere odds ratio for resektion for hver region, stratificeret for stadie og med justering for alder, køn og diagnoseår. Rent arbitrært er der som referencekategori anvendt region Hovedstaden og laveste stadie (stadie 0 og I kombineret).

Datakompletheden hvad angår de relevante variabler fremgår af nedenstående oversigtstabel og dokumenterer acceptabel complethed. Største deficit (18-19%) er manglende information om udredningsstadie på grund af manglende udredningsdata for de pågældende forløb. Der er fuld information for i alt 14253 (81,4%) af det totale antal forløb.

### Oversigt over datakomplethed

Faktor	Med komplette data	Med manglende data	Datakomplethed (%)	I alt
Alder	17519	0	100.0	17519
Køn	17519	0	100.0	17519
Stadie	14268	3251	81.4	17519
Operation	17519	0	100.0	17519
Region	17507	12	99.9	17519
Diagnoseår	17519	0	100.0	17519

## Resultater

**Table 4.** Odds ratio for resektion i henhold til stadie og region med justering for alder, køn og diagnoseår. Reference: Stadie 0+I komb. for region Hovedstaden. Antal analyserede forløb: 14253 ud af 17519 (81,4%)

	Faktor	Odds Ratio	S.E.	P-værdi
	Alder	0.41	.02	0.000
	Køn	0.91	.05	0.105
	Diagnoseår	1.04	.02	0.791
Stadie 0+I komb.	Hovedstaden	1.00		
	Sjælland	0.78	.11	0.078
	Syddanmark	0.95	.11	0.649
	Midtjylland	1.58	.18	0.000
	Nordjylland	0.82	.13	0.205
Stadie II	Hovedstaden	0.43	.08	0.000
	Sjælland	0.55	.11	0.002
	Syddanmark	0.30	.05	0.000
	Midtjylland	0.63	.12	0.012
	Nordjylland	0.23	.06	0.000
Stadie IIIa	Hovedstaden	0.18	.03	0.000
	Sjælland	0.17	.04	0.000
	Syddanmark	0.07	.02	0.000
	Midtjylland	0.11	.02	0.000
	Nordjylland	0.11	.03	0.000
Stadie IIIb	Hovedstaden	0.07	.01	0.000
	Sjælland	0.03	.01	0.000
	Syddanmark	0.02	.01	0.000
	Midtjylland	0.03	.01	0.000
	Nordjylland	0.03	.01	0.000
Stadie IV	Hovedstaden	0.01	.00	0.000
	Sjælland	0.01	.00	0.000
	Syddanmark	0.01	.00	0.000
	Midtjylland	0.02	.00	0.000
	Nordjylland	0.02	.00	0.000

Tabel 4 giver en oversigt over de estimerede odds ratio' er. Høj alder er (som forventet) statistisk signifikant associeret med reduceret odds for resektion, mens køn og diagnoseår ikke indvirker statistisk signifikant på odds for resektion.

Det generelle billede er som forventet, at niveauet for odds ratio falder med stigende stadie. Specielt for stadierne IIIb og IV er der tale om stor usikkerhed på grund af et begrænset antal resektioner i disse stadiekategorier: 187 resektioner med stadie IIIb og 130 resektioner med stadie IV.

For at lette oversigten er resultaterne fremstillet grafisk med stratifikation af stadie (Figur 4). For specielt de to laveste kategorier af stadier falder region Midtjylland ud med markant højere odds ratio end de øvrige regioner. Tilsvarende billede ses ikke for de højere stadier.

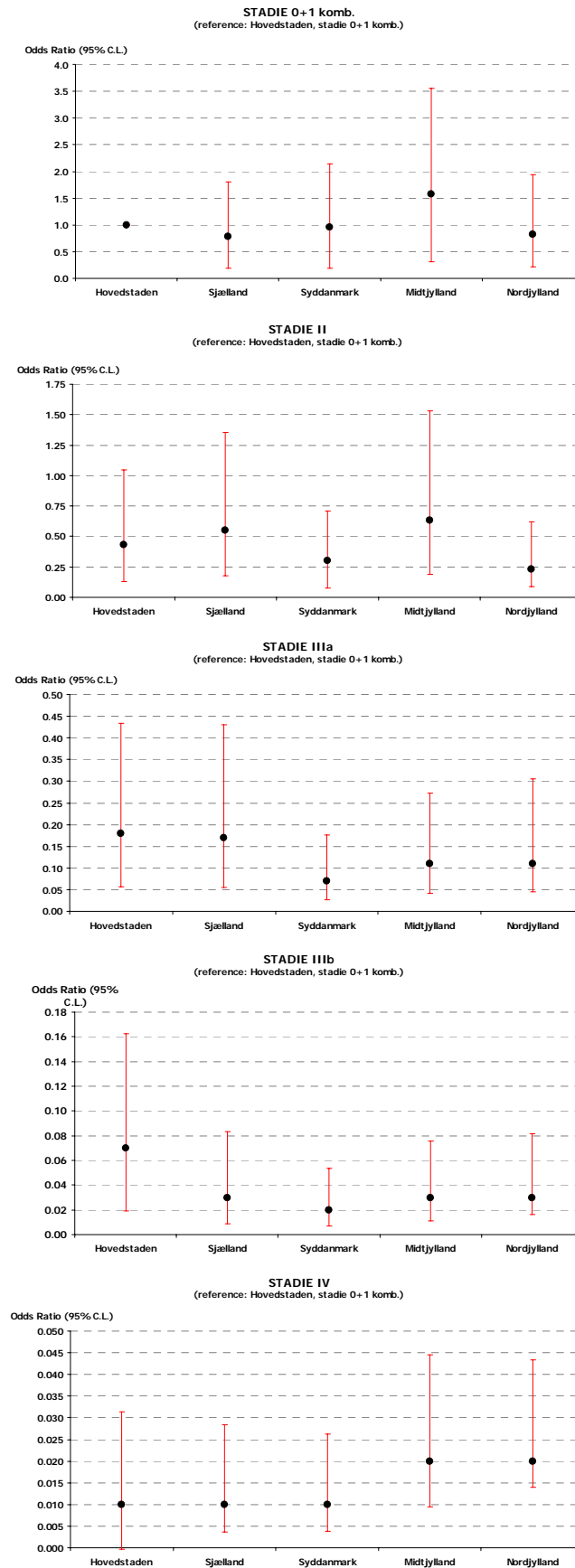
## Konklusion

Analyser finder som forventet, at odds ratio – og dermed sandsynligheden – for resektion aftager med stigende stadie. Høj alder er forbundet med reduceret odds for resektion, mens der ingen association findes for køn og diagnoseår.

Specielt for de to laveste stadietrin, hvor det overvejende antal af resektioner forekommer, samt for stadie IV ses en markant højere sandsynlighed for resektion i region Midtjylland.

Der må i fortolkningen af resultaterne tages generelt forbehold, da dataindberetningen specielt hvad angår behandlingsforhold varierer i udtalt grad mellem regioner og over kalendertid.

**Figur 4.** Odds ratio for resektion for hver region, stratificeret efter udredningsstadium og justeret for køn og alder



## 5. MISKLASSIFIKATION

### Data og analysestrategi

I denne analyse belyses graden af overensstemmelse mellem stadieklassifikation ved udredning, henholdsvis operation. Der medtages udelukkende forløb med registreret operation. Bortfald fra analysen betinges af manglende/ufuldstændig kirurgisk stadieklassifikation og/eller manglende/ufuldstændig registrering af stadie ved udredning (klinisk stadie).

*Faktor af primær interesse* for vurderinger af variation:

- Region

I denne analyse indgår ingen yderligere justeringsfaktorer eller prognostiske faktorer.

I analysen er anvendt kappa-statistik med test af homogenitet af kappa-koefficienter på tværs af regioner. Der er anvendt  $\chi^2$ -teknik til vurdering af heterogenitet på tværs af regioner.

Datakompletheden hvad angår de relevante variabler fremgår af nedenstående oversigtstabel og dokumenterer kompromitteret complethed. Største deficit (24-25%) er manglende information om udredningsstadiet på grund af manglende udredningsdata for de pågældende forløb. Der er endvidere udtalt variation i completheden på tværs af regioner. Der er fuld information for i alt 2471 (75,4%) af det totale antal forløb.

### Oversigt over datakomplethed

Faktor	Med komplette data	Med manglende data	Datakomplethed (%)	I alt
Hovedstaden	602	256	70.2	858
Sjælland	329	129	71.8	458
Syddanmark	598	116	83.8	714
Midtjylland	744	102	87.9	846
Nordjylland	198	191	50.9	389
Uoplyst	0	0	-	0
I alt	2471	794	75.7	3265

### Resultater

Tabel 5 sammenfatter resultaterne. Konventionelt anses kappa-værdier  $\geq 40$  for at repræsentere 'acceptable' overensstemmelse, mens værdier  $\geq 75$  anses for at repræsentere 'excellent' overensstemmelse. På tværs af regioner varierer kappa-værdierne mellem 0,492 (region Nordjylland) som det laveste men inden for accept-niveauet og 0,751 (region Hovedstaden) som er tæt på det optimale. Der er statistisk evidens for heterogenitet på tværs af regionerne ( $P < 0,001$ ). Totalt for landet er kappa-værdien 0,621 (95% sikkerhedsinterval: 0,562-0,621).

Specielt bemærkes, at regionerne Midtjylland og Nordjylland ligger lavest hvad angår grad af overensstemmelse.



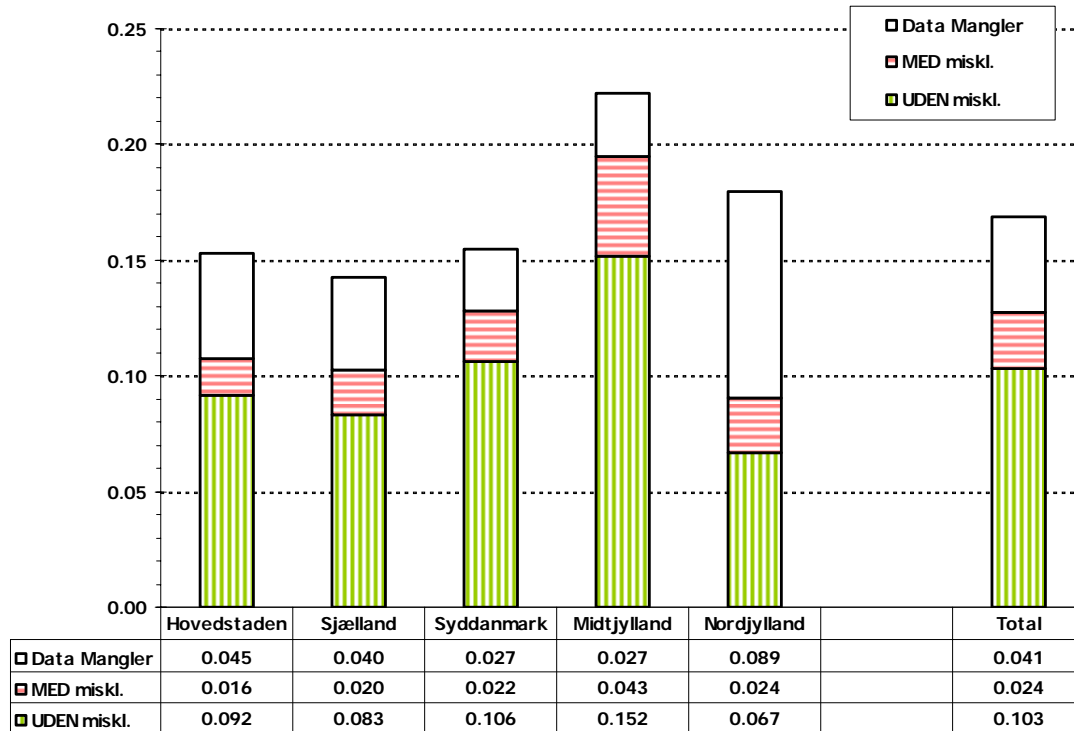
**Table 5.** Overensstemmelse (kappa-statistik) mellem stadietklassifikation ved udredning, henholdsvis operation. Antal analyserede forløb: 2,471 ud af 3,265 (75,6%)

Region	Kappa	C.L.95%, lav	C.L.95%, høj
Hovedstaden	0.751	0.723	0.785
Sjælland	0.665	0.645	0.735
Syddanmark	0.609	0.562	0.621
Midtjylland	0.506	0.482	0.523
Nordjylland	0.492	0.432	0.521
Hele landet	0.621	0.609	0.632

Der er i kapitel 4 redegjort for, at region Midtjylland har en specielt høj resektionsrate. Analysen i nærværende kapitel viser, at samme region ligger ret lavt hvad angår grad af overensstemmelse mellem udredningsstadiet og postoperativt stadium. Det er derfor nærliggende at belyse, hvorvidt der er en sammenhæng mellem høj resektionsrate og højt niveau af misklassifikation, således at højt niveau af misklassifikation medfører at flere patienter fejlagtigt klassificeres i et stadium foreneligt med operation.

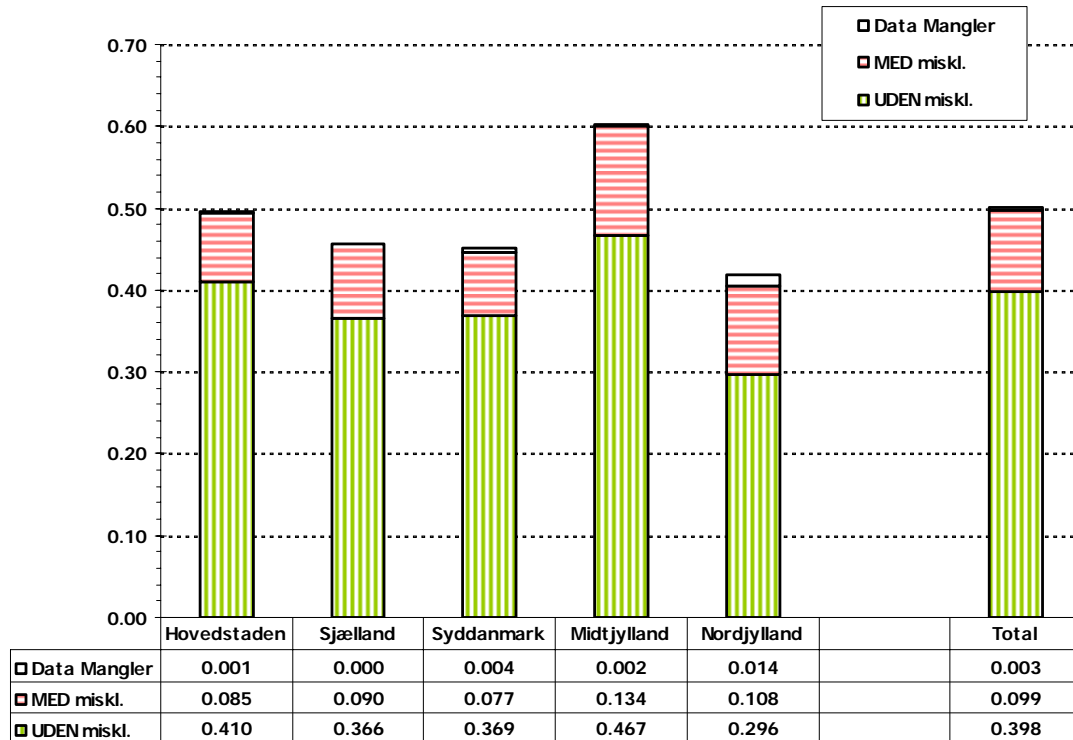
Figur 5A sammenfatter den regionale fordeling af resektionsrater med specielt fokus på misklassifikation, *uanset niveau hvad angår udredningsstadium*. Der tegner sig et billede af ret udtalt heterogenitet i resektionsraterne på tværs af regioner. Endvidere viser figuren, at højere niveau for misklassifikation ikke umiddelbart kan forklare de regionale forskelle i resektionsraten: For forløb uden misklassifikation er resektionsraten i Midtjylland ca. 50% større end resektionsraten i de øvrige regioner kombineret. Der må tages højde for, at forløb med manglende fuld information varierer ret udtalt på tværs af regioner.

**Figur 5A** Andel resecerede patienter i det totale materiale, fordelt på regioner (efter patientbopæl) og misklassifikationsstatus. Der er IKKE taget hensyn til udredningsstadium



Figur 5B illustrerer, at billedet fra Figur 5A er gældende specielt for udredningsstadier med værdier mindre end III.

**Figur 5B.** Andel resecerede patienter i det totale materiale, fordelt på regioner (efter patientbopæl) og misklassifikationsstatus. Kun forløb med udredningsstadier  $\leq$  II er medtaget.



## Konklusion

Analysen har dokumenteret en ret udtalt og statistisk signifikant variation på tværs af regioner hvad angår overensstemmelse mellem stadieklassifikation ved udredning over for stadieklassifikation ved efterfølgende operation. Regionerne Midtjylland og Nordjylland ligger lavest. Alle regioner ligger dog inden for accept-niveauet.

Høj grad af misklassifikation er tilsyneladende ikke umiddelbart forbundet med højere resektionsrate, idet forløb uden misklassifikation også udviser betydende geografisk heterogenitet.

Det skal understreges, at den geografiske variabilitet i grad af overensstemmelse udelukkende har kunnet vurderes i det udsnit af forløb, hvor der er registreret et operativt indgreb. Ifølge sagens natur kan analysen ikke belyse variationen i misklassifikation for de patienter, der ikke får foretaget operation.

Der må i fortolkningen af resultaterne tages generelt forbehold, da dataindsamlingen specielt hvad angår de operative behandlingsforhold varierer i udtalt grad mellem regioner og over kalendertid.

## 6. MORTALITET I DET TOTALE MATERIALE

### Data og analysestrategi

I denne analyse belyses, hvorledes mortaliteten for patienter med primær lungecancer ændres over tid og mellem regioner. Der tages udgangspunkt i det totale materiale.

*Faktorer af primær interesse* for vurderinger af variation:

- Region (region Hovedstaden som reference)
- Diagnoseår (2007 som reference)

*Prognostiske faktorer:*

- Sygdomsstadie (efter udredningsstadie)
- Operation (ja/nej)

*Justeringsfaktorer:*

- Alder ved diagnose (Alder < 67 år som reference)
- Køn (Mænd som reference)

Justering af alder er ud fra forskellige statistiske afprøvninger bedømt at kunne foretages mest hensigtsmæssigt ved dikotomisering svarende til alder 67 år.

Ved vurdering af den prognostiske betydning af stadie er stadie 0 slået sammen med stadie I af hensyn til små tal, således at der opereres med følgende stadiekategorier: 0+I, II, IIIa, IIIb og IV.

Stadie 0+I er anvendt som reference for andre kategorier.

Ved vurdering af faktorer af primær interesse er året 2007 anvendt som reference for de andre år, og region Hovedstaden er reference for regioner.

Der er anvendt Cox regression model med kovariater: alder, køn, operation, stadie, region og diagnosticeringsår. Til belysning af heterogenitet med hensyn til kalendertid og geografi på regionsniveau er der suppleret med frailty modeller.

Datakompletheden hvad angår de relevante variabler fremgår af nedenstående oversigtstabel og dokumenterer acceptabel complethed. Største deficit (18-19%) er manglende information om udredningsstadie på grund af manglende udredningsdata for de pågældende forløb. Der er fuld information for i alt 14253 (81,4%) af det totale antal forløb.

### Oversigt over datakomplethed i de analyserede forløb

Faktor	Med komplette data	Med manglende data	Datakomplethed (%)	I alt
Alder	17519	0	100.0	17519
Køn	17519	0	100.0	17519
Stadie	14268	3251	81.4	17519
Operation	17519	0	100.0	17519
Region	17507	12	99.9	17519
Diagnoseår	17519	0	100.0	17519

Det totale antal forløb er tabelleret efter patienternes registrerede bopælsregion, henholdsvis diagnoseår i oversigtstabellen neden for. Tabellen, som herved supplerer Figur 3B, bekræfter variabiliteten i andel opererede patienter på tværs af regioner såvel som over kalendertid.

### Oversigt over forløb i henhold til operationsstatus

Region	Med operation	Uden operation	Andel opererede (%)	I alt
Hovedstaden	858	4048	17.5	4906
Sjælland	458	2356	16.3	2814
Syddanmark	714	3512	16.9	4226
Midtjylland	846	2765	23.4	3611
Nordjylland	389	1561	19.9	1950
Uoplyst	0	12	0.0	12
I alt	3265	14254	18.6	17519

Diagnosticeringsår	Med operation	Uden operation	Andel opererede (%)	I alt
2003	650	2434	21.1	3084
2004	611	2774	18.1	3385
2005	685	2832	19.5	3517
2006	642	2977	17.7	3619
2007	677	3237	17.3	3914
I alt	3265	14254	18.6	17519

### Analysestrategi

Det overordnede formål med analysen er at vurdere variation (heterogenitet) på tværs af regioner hvad angår mortaliteten i det samlede materiale. Analysestrategien blev fastlagt ved fremlæggelse af rapportens første version. Den endelige statistiske model opbygges gradvis ved successiv inklusion af de relevante kovariater i følgende trin:

- Inklusion af køn og alder
- Inklusion af køn, alder og operationsstatus
- Inklusion af køn, alder, operationsstatus og diagnoseår
- Inklusion af køn, alder, operationsstatus, diagnoseår og udredningsstadiet (den fulde model)

Afslutningsvis vurderes den endelige models konsistens over tid ved at stratificere diagnoseår i 3 forskellige sammenhæng:

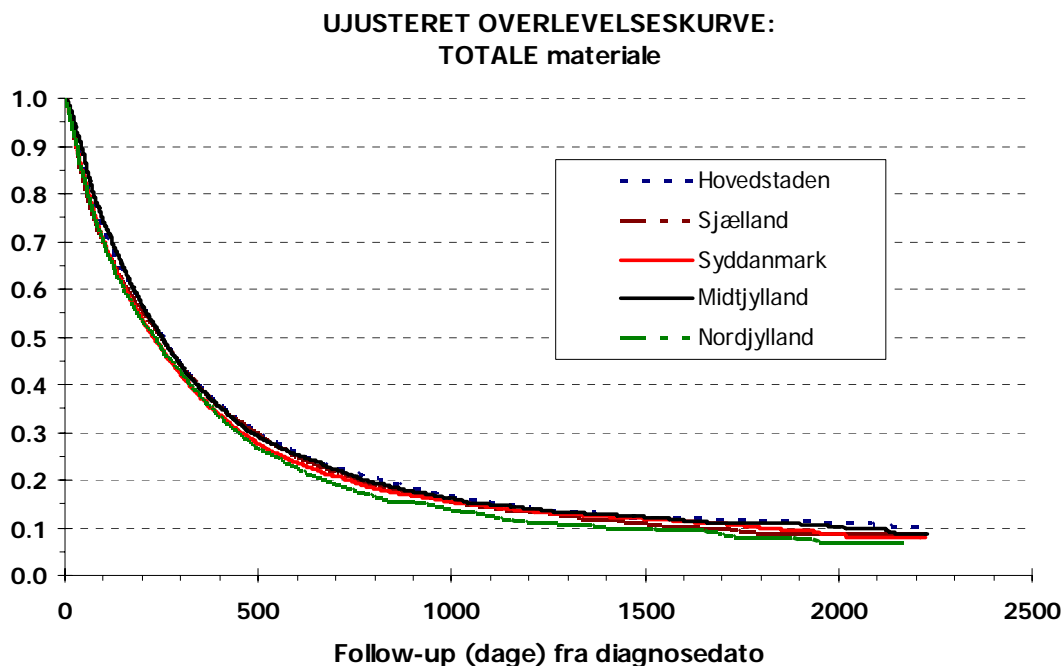
- Diagnoseår 2003-2005 (inkl.)
- Diagnoseår 2006-2007 (inkl.)
- Diagnoseår 2007 alene

## Resultater

Indledningsvist bringes *ujusterede* overlevelseskurver for det totale materiale efter patienternes registrerede bopælsregion (Figur 6A). Vurderet med en log-rank test er kurveforløbene statistisk signifikant forskellige ( $\chi^2$ -værdi: 17,96; antal frihedsgrader: 4;  $P=0,0013$ ). I den første del af kurveforløbet ligger region Nordjylland og region Syddanmark lidt lavere end de andre regioner, mens specielt region Nordjylland ligger lavt sent i opfølgingsperioden.

I det totale materiale spænder estimatet på den ujusterede 5-års overlevelse fra 11,4% (region Hovedstaden) til 8,0% (region Nordjylland)

**Figur 6A.** Analyse af det totale materiale: Overlevelseskurver (uanset diagnoseår) for patienter efter registreret bopælsregion



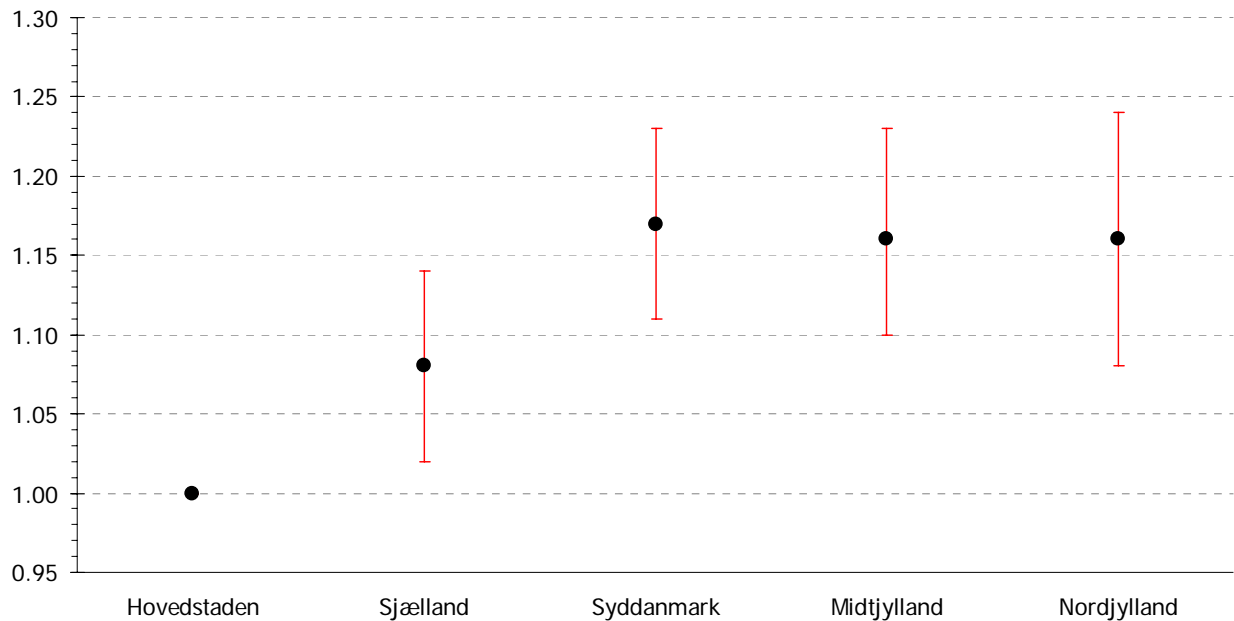
Opbygningen af den statistiske model er vist i Tabel 6A. Uanset udvalget af medtagne kovariater findes statistisk evidens for heterogenitet på tværs af regioner. Den fulde model (yderste højre kolonne i Tabel 6A) anses for at beskrive data bedst.

For køn og alder viser den fulde model forhold som forventet: Kvinder har lavere mortalitetsniveau end mænd, og høj alder er forbundet med højere mortalitet. Højt udredningsstadium er forbundet med væsentligt øget mortalitet; for de laveste stadier er billedet imidlertid ikke helt entydigt, idet stadium II umiddelbart ser ud til at være forbundet med højere mortalitet end stadium IIIa. Diagnoseår 2007 har et statistisk signifikant lavere mortalitetsniveau med en reduktion af størrelsesordenen 10% i forhold til de foregående år; der kan ikke umiddelbart identificeres en klar tendens for udvikling i mortaliteten over kalendertid.

Operation er som forventet forbundet med en væsentlig og statistisk signifikant mortalitetsreduktion.

I den fulde model har region Sjælland et mortalitetsniveau lidt (men statistisk signifikant) højere end region Hovedstaden. De tre vstdanske regioner har ensartede mortalitetsniveauer som er statistisk signifikant væsentligt højere (16-17%) end region Hovedstaden (Figur 6B).

**Figur 6B.** Analyse af det totale materiale: Relativ mortalitet på regionsniveau, den fulde statistiske model (yderste højre kolonne, Tabel 6A). Der angives 95% sikkerhedsintervaller i forhold til referencen



Afslutningsvis er der foretaget stratifikation af den fulde model efter diagnoseår som vist i Tabel 6B. Det overordnede billede viser konsistente resultater på tværs af de udvalgte perioder

## Konklusion

Analysen falder ud med resultater som forventet hvad angår mortalitetsforholdene for alder, køn, og operationsstatus. Mønsteret er lidt mindre klart hvad angår den prognostiske effekt af udredningsstadiet, om end højt udredningsstadium findes at være forbundet med væsentligt øget mortalitetsniveau.

Det seneste diagnoseår (2007) er forbundet med væsentligt lavere mortalitetsniveau i forhold til de forudgående diagnoseår; nærværende analyse har ikke frembragt en klar tendens i udviklingen i mortalitetsniveauet over årene op til år 2007.

Efter justering for de medtagne faktorer fremstår en statistisk signifikant variation i mortaliteten på tværs af regioner, således at de vstdanske regioner har en højere mortalitet i forhold til region Hovedstaden og region Sjælland.

Det uklare mønster for den prognostiske effekt af lavt stadium kan skyldes mulig interaktion mellem operationsindikation og udredningsstadium som følge af indvirkning fra komorbiditet. Det er desværre ikke muligt i nærværende undersøgelse at inddrage komorbiditet, men problematikken søges alligevel nærmere belyst ved at foretage mortalitetsanalyser separat i patientgruppen efter operationsstatus.

Der må i fortolkningen af resultaterne tages generelt forbehold, da dataindberetningen specielt hvad angår behandlingsaktivitet varierer i udtalt grad mellem regioner og over kalendertid. Imidlertid vurderes den fulde statistiske model at være robust, idet der findes konsistente resultater i forskellige delperioder efter diagnoseår.

**Tabel 6A.** Det totale materiale (i alt 14253 analyserede forløb ud af 17519 mulige): Opbygning af den endelige statistiske model

Medtagne kovariater	Alder; køn	Alder; køn; operation	Alder; køn; operation; diagnoseår	Alder; køn; operation; diagnoseår; stadie
Faktor	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi
Alder (ref.: <67 år)				
≥67 år	1.36 (0.02); 0.000	1.28 (0.02); 0.000	1.28 (0.02); 0.000	1.39 (0.03); 0.000
Køn (ref.: Mand)				
Kvinde	0.89 (0.01); 0.000	0.86 (0.01); 0.000	0.86 (0.01); 0.000	0.84 (0.02); 0.000
Operation (ref.: Nej)				
Ja	-	0.23 (0.01); 0.000	0.23 (0.01); 0.000	0.36 (0.01); 0.000
Stadie (ref.: 0+I kombineret)				
Stadie II	-	-		1.47 (0.07); 0.000
Stadie IIIa	-	-		1.33 (0.06); 0.000
Stadie IIIb	-	-		1.72 (0.06); 0.000
Stadie IV	-	-		2.53 (0.08); 0.000
Region (ref.: Hovedstaden)				
Sjælland	1.04 (0.03); 0.107	1.01 (0.03); 0.573	1.02 (0.03); 0.524	1.08 (0.03); 0.007
Syddanmark	1.05 (0.02); 0.048	1.05 (0.02); 0.053	1.04 (0.02); 0.066	1.17 (0.03); 0.000
Midtjylland	0.98 (0.02); 0.487	1.08 (0.03); 0.003	1.07 (0.03); 0.003	1.16 (0.03); 0.000
Nordjylland	1.08 (0.03); 0.005	1.14 (0.03); 0.000	1.13 (0.03); 0.000	1.16 (0.04); 0.000
Diagnoseår (ref.: 2007)				
2003	-	-	1.15 (0.03); 0.000	1.14 (0.03); 0.000
2004	-	-	1.07 (0.03); 0.008	1.08 (0.03); 0.007
2005	-	-	1.11 (0.03); 0.000	1.11 (0.03); 0.001
2006	-	-	1.11 (0.03); 0.000	1.10 (0.03); 0.001
Theta (variation over region)	0.007	0.002	0.001	0.003
95% højeste vs 5% laveste	1.09	1.14	1.13	1.20
Test af nul-hypotesen vedr. heterogenitet , P-værdi	0.02	0.001	0.001	0.000



**Tabel 6B.** Det totale materiale (i alt 14253 analyserede forløb ud af 17519 mulige): Den endelige statistiske model stratificeret efter diagnoseår

Stratifikation efter diagnoseår	Diagnoseår: 2003-2005	Diagnoseår: 2006-2007	Diagnoseår: 2007	Diagnoseår: 2003-2007
Faktor	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi
Alder (ref.: <67 år)				
≥67 år	1.40 (0.03); 0.000	1.40 (0.03); 0.000	1.45 (0.06); 0.000	1.39 (0.03); 0.000
Køn (ref.: Mand)				
Kvinde	0.84 (0.02); 0.000	0.82 (0.02); 0.000	0.87 (0.04); 0.001	0.84 (0.02); 0.000
Operation (ref.: Nej)				
Ja	0.38 (0.02); 0.000	0.32 (0.02); 0.000	0.29 (0.03); 0.000	0.36 (0.01); 0.000
Stadie (ref.: 0+I kombineret)				
Stadie II	1.44 (0.08); 0.000	1.47 (0.09); 0.000	1.71 (0.21); 0.000	1.47 (0.07); 0.000
Stadie IIIa	1.32 (0.07); 0.000	1.36 (0.08); 0.000	1.55 (0.17); 0.000	1.33 (0.06); 0.000
Stadie IIIb	1.61 (0.07); 0.000	1.8 (0.08); 0.000	2.04 (0.18); 0.000	1.72 (0.06); 0.000
Stadie IV	2.39 (0.1); 0.000	2.67 (0.12); 0.000	3.23 (0.27); 0.000	2.53 (0.08); 0.000
Region (ref.: Hovedstaden)				
Sjælland	1.07 (0.04); 0.072	1.12 (0.04); 0.003	1.04 (0.07); 0.542	1.08 (0.03); 0.007
Syddanmark	1.16 (0.04); 0.000	1.2 (0.04); 0.000	1.18 (0.07); 0.003	1.17 (0.03); 0.000
Midtjylland	1.17 (0.04); 0.000	1.17 (0.04); 0.000	1.18 (0.07); 0.018	1.16 (0.03); 0.000
Nordjylland	1.07 (0.05); 0.152	1.27 (0.06); 0.000	1.39 (0.11); 0.000	1.16 (0.04); 0.000
Diagnoseår (global ref.: 2007)				
2003	1.03 (0.03); 0.348	-	-	1.14 (0.03); 0.000
2004	0.98 (0.03); 0.520	-	-	1.08 (0.03); 0.007
2005	Reference	-	-	1.11 (0.03); 0.001
2006	-	1.04 (0.03); 0.087	-	1.10 (0.03); 0.001
Theta (variation over region)	0.003	0.006	0.009	0.003
95% højeste vs 5% laveste	1.20	1.30	1.36	1.20
Test af nul-hypotesen vedr. heterogenitet , P-værdi	0.000	0.000	0.001	0.000

## 7. MORTALITET UDEN OPERATION

### Data og analysestrategi

I denne analyse belyses, hvorledes mortaliteten ændres over tid og mellem regioner for patienter med primær lungecancer, som *ikke* har fået registreret et operativt indgreb.

*Faktorer af primær interesse* for vurderinger af variation:

- Region
- Diagnoseår

*Prognostiske faktorer:*

- Sygdomsstadie *i henhold til udredningsresultat* (klinisk stadieklassifikation)

*Justeringsfaktorer:*

- Alder ved diagnose
- Køn

Justering af alder er ud fra forskellige statistiske afprøvninger bedømt at kunne foretages mest hensigtsmæssigt ved dikotomisering svarende til alder 67 år.

Ved vurdering af den prognostiske betydning af stadie er stadie 0 slået sammen med stadie I af hensyn til små tal, således at der opereres med følgende stadiekategorier: 0+I, II, IIIa, IIIb og IV.

Stadie 0+I er anvendt som reference for andre kategorier.

Ved vurdering af faktorer af primær interesse er året 2007 anvendt som reference for de andre år, og region Hovedstaden er reference for regioner; Rigshospitalet er valgt som reference for de øvrige behandlende hospitaler.

Der er anvendt Cox regression model med kovariater: alder, køn, stadie, region og diagnosticeringsår. Til belysning af heterogenitet med hensyn til kalendertid og geografi (på regionsniveau, henholdsvis hospitalsniveau) er der suppleret med frailty modeller.

Datakompletheden hvad angår de relevante variabler fremgår af nedenstående oversigtstabel og dokumenterer acceptabel kompletthed. Største deficit (17-18%) er manglende information om udredningsstadie på grund af manglende udredningsdata for de pågældende forløb. Der er fuld information for i alt 11767 (82,6%) af det totale relevante antal forløb.

### Oversigt over datakomplethed

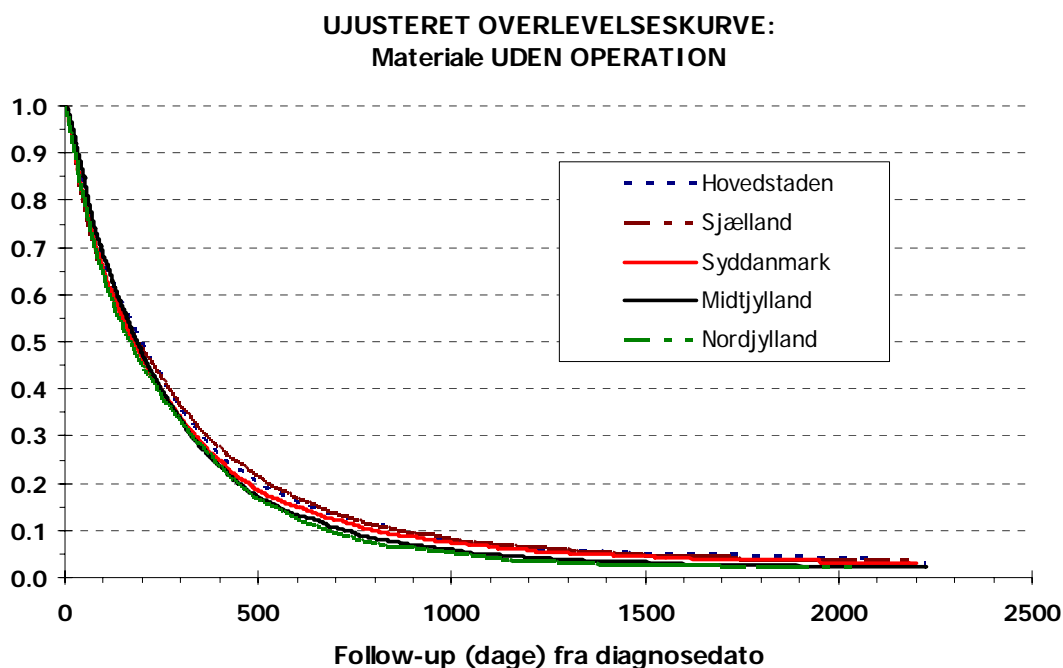
Faktor	Med komplette data	Med manglende data	Datakomplethed (%)	I alt
Alder	14254	0	100.0	14254
Køn	14254	0	100.0	14254
Stadie	11782	2472	82.7	14254
Region	14242	12	99.9	14254
Diagnoseår	14254	0	100.0	14254

## Resultater

Der indgår 11767 forløb (82,6% af det relevante antal forløb). Indledningsvist bringes *ujusterede* overlevelseskurver for patienterne uden operation efter patienternes registrerede bopælsregion (Figur 7). Vurderet med en log-rank test er kurveforløbene statistisk signifikant forskellige ( $\chi^2$ -værdi: 23,61; antal frihedsgrader: 4;  $P < 0,0001$ ). I den første del af kurveforløbet ligger regionerne ret tæt; fra omkring 200 opfølgingsdage ligger region Nordjylland og region Syddanmark lidt lavere end de andre regioner, mens specielt region Nordjylland ligger lavt sent i opfølgingsperioden.

I patientmaterialet uden registreret operation spænder estimatet på den ujusterede 5-års overlevelse fra 4,6% (region Hovedstaden) til 2,2% (region Nordjylland).

**Figur 7.** Analyse af patientmaterialet uden registreret operation. Overlevelseskurver (uanset diagnoseår) for patienter efter registreret bopælsregion



Resultater af den statistiske analyse er vist i tabel 7. Den prognostiske effekt af alder kan ikke evalueres i den valgte statistiske model, idet de ikke opererede patienter stort set alle tilhører det ældre alderssegment i patientpopulationen. Hvad angår effekt af køn bekræftes resultaterne i analysen for det totale materiale (kapitel 6). Effekten af stadie er generelt som for det totale materiale. At Stadie II tilsyneladende er forbundet med højere mortalitet end stadie IIIa kan muligvis tilskrives forekomsten af belastende komorbiditet hos patienter, der ikke er opereret på trods af forholdsvis lavt udredningsstadie. Diagnoseår 2007 har et statistisk signifikant lavere mortalitetsniveau med en reduktion af størrelsesordenen 10% i forhold til de foregående år; der kan ikke umiddelbart identificeres en klar tendens for udvikling i mortaliteten over kalendertid.

Med justering for de ovenfor nævnte faktorer har region Sjælland et mortalitetsniveau lidt (men statistisk signifikant) højere end region Hovedstaden. De tre vstdanske regioner har stort set ensartede mortalitetsniveauer som er statistisk signifikant væsentligt højere (14-16%) end region Hovedstaden.

**Tabel 7.** Patientmaterialet uden operation. Statistisk analyse efter REGION. Antal analyserede forløb: 11767 ud af 14254 (83 %)

Faktor	HR	se	P-værdi
Køn (ref. : Mand)			
Kvinde	0.85	.02	0.000
Stadie (ref.: 0+I kombineret)			
StadieII	1.48	.08	0.000
StadieIIIa	1.26	.06	0.000
StadieIIIb	1.63	.06	0.000
StadieIV	2.36	.09	0.000
Region (ref.:Hovedstaden)			
Sjælland	1.07	.03	0.021
Syddanmark	1.16	.03	0.000
Midtjylland	1.14	.03	0.000
Nordjylland	1.14	.04	0.000
Diagnoseår (ref.: 2007)			
2003	1.09	.03	.007
2004	1.06	.03	.075
2005	1.08	.03	.008
2006	1.09	.03	.006
Theta (variation over region): 0.003			
95% højeste vs 5% laveste: 1.18			
Test af nul-hypotesen vedr. heterogenitet , P-værdi: 0.000			

## Konklusion:

Analysen falder ud med resultater som generelt svarer til resultaterne for det samlede materiale.

Efter justering for de medtagne faktorer fremstår en statistisk signifikant variation i mortaliteten på tværs af regioner, således at de vstdanske regioner har en højere mortalitet i forhold til region Hovedstaden og region Sjælland.

Det uklare mønster for den prognostiske effekt af lavt stadie kan skyldes mulig interaktion mellem operationsindikation og udredningsstadie som følge af indvirkning fra komorbiditet. Specielt skal det understreges, at patienter med lavt udredningsstadie sandsynligvis har belastende komorbiditet, som udelukker ellers relevant operativt behandlingstilbud. Dette understreger behovet for at medtage komorbiditet som prognostisk faktor i mortalitetsanalyser af den foreliggende art.

Der må i fortolkningen af resultaterne tages generelt forbehold, da dataindberetningen specielt hvad angår behandlingsaktivitet varierer i udtalt grad mellem regioner og over kalendertid.

## 8. MORTALITET EFTER OPERATION

### Data og analysestrategi

I denne analyse belyses, hvorledes mortaliteten for patienter med primær lungecancer efter kirurgisk intervention ændres over tid og mellem regioner. Det skal understreges, at operation også inkluderer eksplorativt indgreb.

*Faktorer af primær interesse for vurderinger af variation:*

- Behandlende hospital
- Diagnoseår

*Prognostiske faktorer:*

- Sygdomsstadie *i henhold til udredningsresultat* (klinisk stadieklassifikation)
- Misklassifikation (ja/nej)

*Justeringsfaktorer:*

- Alder ved diagnose
- Køn

Justering af alder er ud fra forskellige statistiske afprøvninger bedømt at kunne foretages mest hensigtsmæssigt ved dikotomisering svarende til alder 67 år.

Ved vurdering af den prognostiske betydning af stadie er stadie 0 slået sammen med stadie I af hensyn til små tal, således at der opereres med følgende stadiekategorier: 0+I, II, IIIa, IIIb og IV.

Stadie 0+I er anvendt som reference for andre kategorier.

Ved vurdering af faktorer af primær interesse er året 2007 anvendt som reference for de andre år, og region Hovedstaden er reference for regioner; Rigshospitalet er valgt som reference for de øvrige behandlende hospitaler.

Der er anvendt Cox regression model med kovariater: alder, køn, stadie, misklassifikation, region/hospital og diagnosticeringsår. Til belysning af heterogenitet med hensyn til kalendertid og geografi er der suppleret med frailty modeller.

Datakompletheden hvad angår de relevante variabler fremgår af nedenstående oversigtstabel og dokumenterer nedsat komplethed. Største deficit (24-25%) er manglende information om udredningsstadie på grund af manglende udredningsdata for de pågældende forløb. Der er fuld information for i alt 2269 (69.5%) af det totale relevante antal forløb. Yderligere er 38 forløb med operation i Vejle, henholdsvis Viborg i perioden 2003-2004 udelukket fra analysen.

### Oversigt over datakomplethed

Faktor	Med komplette data	Med manglende data	Datakomplethed (%)	I alt
Alder	3265	0	100.0	3265
Køn	3265	0	100.0	3265
Stadie	2486	779	76.1	3265
Misklassifikation	2471	794	75.7	3265
Region	3265	0	100.0	3265
Diagnoseår	3265	0	100.0	3265

## Analysestrategi

Korrekt stadietklassificering af patienterne ved udredning er afgørende for at kunne tilbyde den mest hensigtsmæssige behandling, herunder operation. Derfor må misklassifikation, dvs. væsentlige afvigelser mellem stadiet klassificeret ved udredning og det stadie, der konstateres ved en efterfølgende operation, anses for en vigtig prognostisk faktor. Mortalitetsforholdene efter operation er derfor belyst på tre forskellige måder:

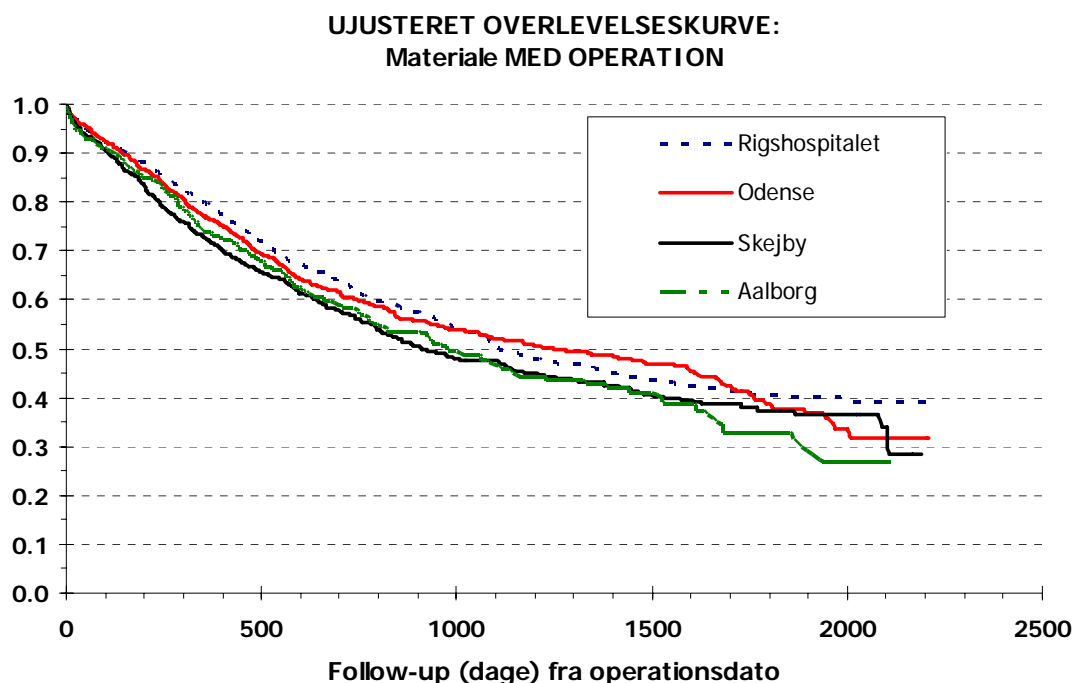
- Ved at inkludere misklassifikation som kovariat i den statistiske model
- Ved at begrænse analysen til forløb uden misklassifikation
- Ved at begrænse analysen til forløb med misklassifikation

## Resultater

Der indgår 2231 forløb (68,3% af det relevante antal forløb). Indledningsvist bringes *ujusterede* overlevelseskurver for materialet med registreret operation efter opererende sygehus (Figur 8). Vurderet med en log-rank test er kurveforløbene statistisk signifikant forskellige ( $\chi^2$ -værdi: 8,433; antal frihedsgrader: 3;  $P=0,0379$ ). Fra forholdsvist tidligt i opfølgingsperioden skiller Skejby Sygehus og Ålborg Sygehus sig ud ved at ligge lidt lavere i forhold til de to øvrige operationssteder.

I patientmaterialet med registreret operation spænder estimatet på den ujusterede 5-års overlevelse fra 40,3% (patienter opereret på Rigshospitalet) til 33,0% (patienter opereret på Ålborg Sygehus). Skønnene er dog forbundet med stor usikkerhed, da der kun er få observationer til rådighed med en overlevelse på 5 år eller mere.

**Figur 8.** Analyse af patientmaterialet med registreret operation. Overlevelseskurver (uanset diagnoseår) fra operationsdato for patienter efter opererende sygehus



Resultaterne af den statistiske analyse er sammenfattet i Tabel 8 med den geografiske dimension repræsenteret ved behandlende sygehus.

**Tabel 8.** Patientmaterialet med operation. Statistisk analyse efter BEHANDLENDE SYGEHUS. Antal analyserede forløb: 2231 ud af 3265 (68,3%)

Model	Inklusion af misklassifikation som kovariat	Kun forløb UDEN misklassifikation	Kun forløb MED misklassifikation
Faktor	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi	Hazard Ratio (S.E.); P-værdi
Alder (ref.: <67 år)			
≥67 år	1.27 (0.08); 0.000	1.26 (0.10); 0.003	1.34 (0.14); 0.007
Køn (ref.: Mand)			
Kvinde	0.67 (0.04); 0.000	0.66 (0.05); 0.000	0.72 (0.08); 0.003
Misklassifikation (ref.: Nej)			
Ja	2.25 (0.15); 0.000	-	-
Stadie (ref.: 0+I kombineret)			
Stadie II	1.48 (0.14); 0.000	1.62 (0.18); 0.000	1.28 (0.21); 0.124
Stadie IIIa	1.75 (0.19); 0.000	2.08 (0.26); 0.000	1.15 (0.25); 0.522
Stadie IIIb	1.94 (0.22); 0.000	2.14 (0.27); 0.000	1.43 (0.35); 0.14
Stadie IV	2.36 (0.28); 0.000	2.85 (0.42); 0.000	1.76 (0.39); 0.000
Behandlende sygehus (ref.: Rigshospitalet)			
Odense Universitetshospital	1.14 (0.09); 0.114	1.10 (0.11); 0.346	1.27 (0.18); 0.098
Århus Universitetshospital, Skejby	1.40 (0.11); 0.000	1.33 (0.13); 0.003	1.57 (0.22); 0.001
Ålborg Sygehus	1.21 (0.16); 0.150	1.21 (0.22); 0.295	1.34 (0.28); 0.157
Diagnoseår (ref.: 2007)			
2003	1.54 (0.19); 0.000	1.73 (0.26); 0.000	1.32 (0.28); 0.196
2004	1.48 (0.16); 0.000	1.39 (0.19); 0.015	1.60 (0.31); 0.015
2005	1.35 (0.15); 0.006	1.27 (0.17); 0.077	1.45 (0.28); 0.049
2006	1.30 (0.15); 0.018	1.23 (0.17); 0.140	1.44 (0.27); 0.053
Theta (variation over region)	0.01	0.08	0.02
95% højeste vs 5% laveste	1.43	1.34	1.55
Test af nul-hypotesen vedr. heterogenitet, P-værdi	0.001	0.066	0.036

Uanset model findes effekter af alder og køn som forventet. Det bemærkes, at mortaliteten for kvinder efter operation er yderligere reduceret i forhold til for mænd efter operation.

I den første model med misklassifikation inkluderet som kovariat findes misklassifikation at være en betydende prognostisk faktor med væsentligt øget mortalitetsniveau for forløb med misklassifikation. Det skal understreges, at misklassifikation i den foreliggende sammenhæng er operationaliseret som en 'ja/nej'-variabel, som ved 'ja' til misklassifikation i de fleste tilfælde vil betyde et *højere* stadie efter operation i forhold til udredningsstadiet. Derfor er der forskellige sandsynligheder for misklassifikation i de forskellige stadier, hvilket har mulig interaktion mellem misklassifikation og stadie som konsekvens.

Dette ligger til grund for efterfølgende at opdele analysen i undergrupper afhængigt af status for misklassifikation.

Angående analysen for forløb *med* misklassifikation er det principielt misvisende at anvende udredningsstadiet som prognostisk faktor. Derfor må den statistiske models resultater for denne analyse tages med forbehold.

For undergruppen af forløb *uden* misklassifikation findes som forventet stigende mortalitetsniveau med stigende udredningsstadiet.

For alle modeller ses samme mønster med ret udtalt heterogenitet på tværs af behandlende sygehuse. Rigshospitalet har den relativt laveste mortalitet, mens Århus Universitetshospital, Skejby, har den relativt højeste relative mortalitet. For analysen af forløb uden misklassifikation er heterogeniteten dog ikke statistisk signifikant.

I de justerede analyser med misklassifikation som kovariat, henholdsvis forløb uden misklassifikation falder mortalitetsniveauet gradvis fra 2003 til referenceværdien 1 i 2007. Der er statistisk evidens for heterogenitet på tværs af diagnoseår.

## Konklusion

Det skal understreges, at denne del-analyse udelukkende omhandler forløb med operation. Inden for denne begrænsning viser resultaterne, at der efter at have taget hensyn til misklassifikation på forskellig måde fremdeles udestår en betragtelig heterogenitet på tværs af behandlende sygehuse. Af mulige forklaringer kunne man pege på, at de forskellige sygehuse har forskellige holdninger til operabilitet hos patienter med andre sygdomme.

Der må i fortolkningen af resultaterne tages generelt forbehold, da dataindsamlingen specielt hvad angår behandlingsaktivitet varierer i udtalt grad mellem regioner og over kalendertid.

Mortalitetsforholdene efter operation bør ses i relation til mortalitetsforholdene i patientmaterialet uden operation såvel som i det totale patientmateriale, idet dette illustrerer nødvendigheden af at inddrage operation som prognostisk faktor i mortalitetsanalyserne.

Operation har i det foreliggende materiale en udtalt gunstig prognostisk effekt, i hvert fald på kortere sigt. Regioner med høj operationsaktivitet (sv.t. høj resektionsrate) vil alene i kraft af høj operationsaktivitet udvise et forholdsvis lavt mortalitetsniveau i den *samlede* patientpopulation. Dette vil også være tilfældet, selv om mortalitetsniveauerne for patienter med, henholdsvis uden operation skulle være lavere, når de hver for sig sammenholdes med regioner med lavere resektionsrate. Den regionsvise sammenligning af mortalitetsniveau i den totale patientpopulation vil afspejle en blanding af eventuelle forskelligheder i resektionsrate samt prognostiske forhold for patienterne med, henholdsvis uden operation. Dette repræsenterer en situation med, hvad der i epidemiologisk terminologi kaldes for *confounding*.