

University of Groningen

Screenen op longkanker met de multidetector-CT

Van Klaveren, R. J.; Oudkerk, M.; Mali, W. P.Th M.; De Koning, H. J.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Van Klaveren, R. J., Oudkerk, M., Mali, W. P. T. M., & De Koning, H. J. (2008). Screenen op longkanker met de multidetector-CT: Voorlopig nog af te raden. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 152(3), 125-128. <https://www.ntvg.nl/artikelen/screenen-op-longkanker-met-de-multidetector-ct-voorlopig-nog-af-te-raden>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Screenen op longkanker met de multidetector-CT: voorlopig nog af te raden

R.J.van Klaveren, M.Oudkerk, W.P.Th.M.Mali en H.J.de Koning

Enige tijd geleden werden de resultaten van het 'Early lung cancer action program' (ELCAP) beschreven.¹ ELCAP betreft een cohort van 31.567 zware rokers en ex-rokers die jaarlijks lagedosis-CT ondergingen in het kader van een screeningsprogramma voor longkanker. De conclusies van het onderzoek waren verbazingwekkend. Voor het eerst werd er melding gemaakt van een 10-jaarsoverleving van maar liefst 88% voor histologisch bewezen en invasief groeiende vormen van stadium I-longkanker, die waren ontdekt tijdens de eerste twee screeningsronden van de ELCAP-studie. Ter vergelijking: op dit moment is de 5-jaarsoverleving voor deze gunstigste groep longkankerpatiënten slechts 60-70%.²

De boodschap van dat artikel is dat screening op longkanker met behulp van lagedosis-CT longkanker kan genezen en dat daarom CT-screening op longkanker gerechtvaardigd is.³ Niet lang daarna werd een hele andere boodschap afgegeven.⁴ Longkankerscreening met behulp van lagedosis-CT zou leiden tot de detectie van veel meer gevallen van longkanker en tot meer operatieve ingrepen, maar niet tot een sterftereductie.

De vraag is nu hoe wij deze nogal tegenstrijdige onderzoeksresultaten moeten interpreteren en hoe wij in de dagelijkse praktijk moeten omgaan met verzoeken om CT van de thorax voor het vroeg opsporen van longkanker.

HISTORISCH PERSPECTIEF

De gedachte om met behulp van röntgenologische technieken longkanker vroeg op te sporen en op deze wijze te komen tot een hogere kans op genezing is niet nieuw. Reeds in 1955 beschrijft Kalthofen van het consultatiebureau van de Amsterdamse Vereniging tot bestrijding der Tuberculose de resultaten van kleinbeeldröntgenonderzoek bij 225.052 personen in 13 wijken van Amsterdam in het jaar 1953.⁵ In

totaal werden 76 gevallen van longkanker gevonden, 69 bij 103.442 mannen en 7 bij 121.610 vrouwen ofwel een detectiecijfer van respectievelijk 0,067% en 0,0057%. Helaas bleek evenwel onmiddellijk dat 80% van de opgespoorde kankers inoperabel was.

Vervolgens zijn er in de jaren zeventig van de vorige eeuw verschillende grote prospectief gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd met behulp van een standaardthoraxfoto. Het zorgvuldigst uitgevoerde onderzoek met de langste follow-up betreft de Mayo Clinic-studie uit de Verenigde Staten.⁶ In dit onderzoek werd het nemen van een jaarlijkse thoraxfoto vergeleken met de situatie dat geen enkele vorm van screening plaatsvond. Helaas waren de resultaten niet zoals gehoopt. Hoewel het percentage stadium I-longkanker in de gescreende groep hoger was dan in de controle-groep (38 versus 25), evenals het percentage geopereerde patiënten (46 versus 32), en hoewel de 5-jaarsoverleving toenam van 15% in de controlegroep naar 33% in de gescreende groep leidde dit niet tot een sterftereductie, ook niet na langdurige follow-up.⁷ De belangrijkste oorzaak was dat de thoraxfoto een sensitiviteit heeft van slechts 23% en daarmee niet sensitief genoeg is om longkanker op te sporen in het stadium dat een curatieve ingreep nog mogelijk is.⁸ Met name op basis van dit onderzoek is vervolgens geadviseerd niet te screenen op longkanker met een thoraxfoto. Dit advies is wereldwijd overgenomen door alle beroepsorganisaties en is nog altijd van toepassing. Alleen in Japan heeft men in de jaren zeventig besloten, zonder rekening te houden met de resultaten van de Mayo Clinic-studie, om screening met een thoraxfoto en cytologisch onderzoek van sputum breed aan de bevolking aan te bieden.

SCREENEN OP LONGKANKER OPNIEUW ACTUEEL

Na 20 jaar stilte rondom het screenen op longkanker is het thema in de jaren negentig weer actueel geworden. De conclusies van de Mayo Clinic-studie werden kritisch onder de loep genomen. Door het ter beschikking komen van een nieuwe techniek, lagedosis-multidetector-spiraal-CT (MSCT), nam de interesse voor screening op longkanker opnieuw toe, met name in Japan. Daar nam na de introductie van lagedosis-MSCT-screening de 5-jaarsoverleving van longkanker toe: van 50%, na screening met een thoraxfoto en sputumonderzoek, naar 80%.⁹ Omdat de introductie van de CT-screening in Japan niet voorafgegaan is door ge-

Erasmus MC-Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.
Afd. Longziekten: hr.dr.R.J.van Klaveren, longarts.
Afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg: hr.dr.H.J.de Koning, arts-epidemioloog.
Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Radiologie, Groningen.
Hr.prof.dr.M.Oudkerk, radioloog.
Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Radiologie, Utrecht.
Hr.prof.dr.W.P.Th.M.Mali, radioloog.
Correspondentieadres: hr.dr.R.J.van Klaveren
(r.j.vanklaveren@erasmusmc.nl).

randomiseerd onderzoek is het onduidelijk of deze verbetering het gevolg is van andere factoren.

De publicatie van de eerste ELCAP-resultaten in 1999 leidde vervolgens tot een wereldwijde belangstelling voor screening op longkanker, maar nu, in tegenstelling tot in de jaren zeventig, met lagedosis-MSCT, die een veel lagere stralenbelasting geeft dan een conventionele CT-scan.¹⁰ Verschillende niet-gerandomiseerde observationele studies gingen van start. Hoewel de detectiecijfers, die varieerden van 0,4-2,7%, weinig hoger waren dan die van het eerder beschreven kleinbeeldonderzoek uit de jaren vijftig in Amsterdam (0,067%), kon longkanker nu in 55-85% van de gevallen in het vroege, operabele stadium I worden opgespoord.¹¹ Het percentage invasieve procedures voor benigne letsels varieerde tussen 4-22 tijdens de eerste screening en 14-55 tijdens de tweede.¹¹ De gemiddelde sensitiviteit van MSCT blijkt in 9 cohortstudies 77% te bedragen als men corrigeert voor studiegrootheid en is daarmee beduidend hoger dan voor de thoraxfoto.^{8, 12} De gemiddelde specificiteit van MSCT is 79%, de positief voorspellende waarde 11% en de negatief voorspellende waarde 99%.¹²

VERTEKEND BEELD VAN DE OVERLEVINGSCIJFERS IN OBSERVATIONEEL ONDERZOEK

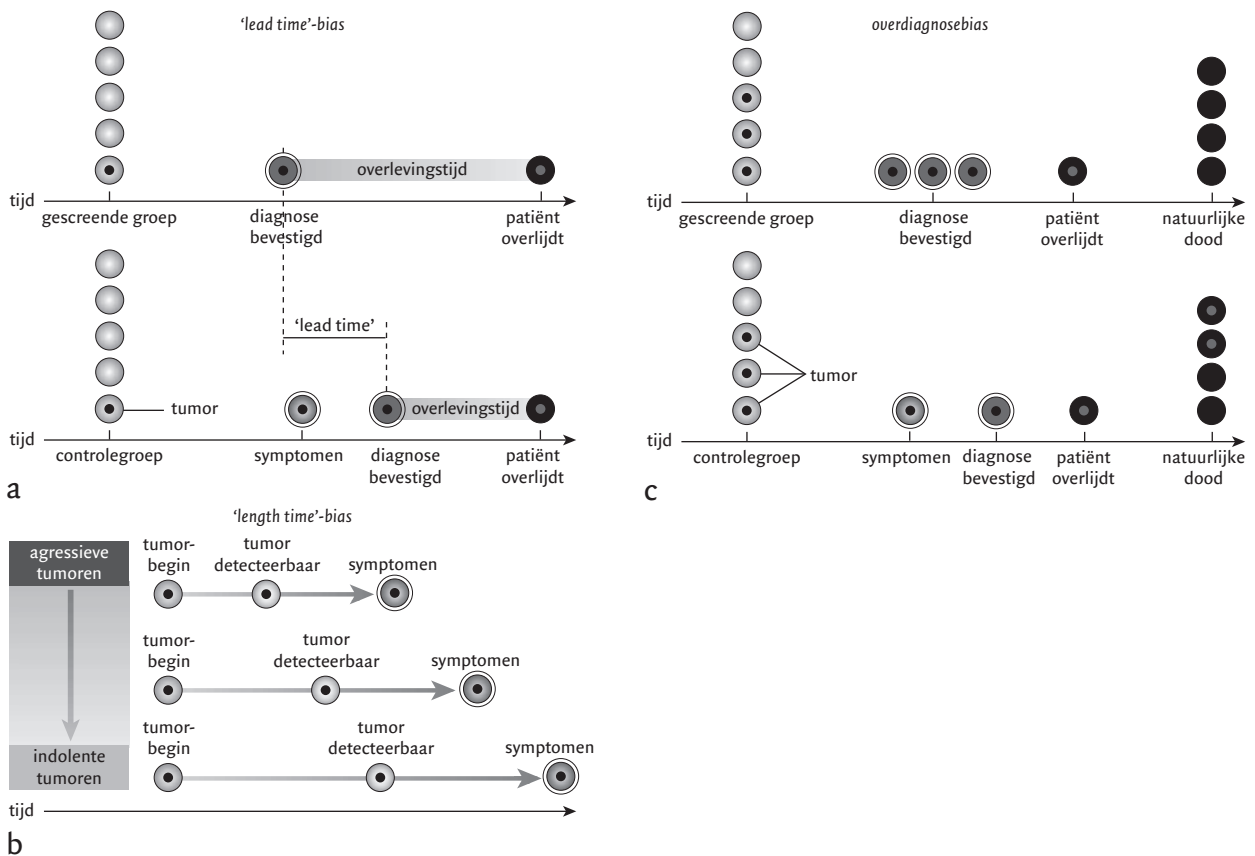
Kan men de diagnose met behulp van lagedosis-MSCT zo veel vervroegen dat dit ook zal leiden tot een sterftereductie bij patiënten met longkanker? Met andere woorden, zijn de huidige beschikbare resultaten voldoende overtuigend om tot grootschalige implementatie van longkanker-screening met behulp van lagedosis-MSCT over te gaan? Het antwoord is overduidelijk 'nee'. Men zou kunnen denken dat de patiënten met stadium I-longkanker zoals beschreven in de ELCAP-studie inderdaad genezen zijn als zij een 10-jaarsoverleving hebben van 88%.¹³ Dit is echter niet het geval.

Vormen van bias. De effectiviteit van een screeningsprogramma kan alleen worden bewezen als duidelijk vaststaat dat de kankerspecifieke sterfte afneemt. Tot dusver is dit voor longkankerscreening nog niet aangetoond, omdat dit alleen mogelijk is aan de hand van prospectief gerandomiseerd onderzoek. Observationele studies zoals de ELCAP-studie zijn onderhevig aan allerlei vormen van bias, zoals 'lead time'-bias, overdiagnosebias en 'length time'-bias (duurvertekening). Onder 'lead time'-bias verstaat men het vervroegen van het moment van diagnose zonder dat het moment van overlijden verandert (figuur). Als een afwijking wordt ontdekt die zonder screening nooit tot ziekte geleid zou hebben, spreekt men van overdiagnosebias. Duurvertekening ontstaat doordat langzaam verloopende ziekteprocessen een grotere kans hebben aan het licht te komen bij screening dan snel verloopende, biologisch agressieve ziekteprocessen (zie de figuur).

Lead time-bias zou inderdaad het zeer hoge 10-jaars-overlevingspercentage in de ELCAP-studie kunnen verklaren. Uit eerder screeningsonderzoek met thoraxfoto's is komen vast te staan dat de vervroeging van de diagnose (de zogenaamde 'lead time') misschien wel 4-8 jaar zou kunnen bedragen.¹⁶ CT-screening zou deze lead time nog verder kunnen vergroten, omdat nog kleinere tumoren kunnen worden opgespoord. Bijgevolg zouden de 5- en 10-jaarsoverlevingscijfers schijnbaar nog verder toenemen. Overlevingscijfers gaan tenslotte tellen vanaf de diagnose en als deze 5-10 jaar eerder is, lijkt de overleving beter. Bovendien moeten wij ons realiseren dat de gerapporteerde 10-jaarsoverlevingscijfers van de ELCAP-studie schattingen zijn aan de hand van een kaplan-meieroverlevingscurve. Van de in totaal 412 patiënten bij wie stadium I-longkanker werd ontdekt gedurende de eerste twee screeningsronden, waren er in absolute zin na 5 jaar slechts 90 en na 10 jaar nog 2 in leven.

Anderzijds kan op grond van het artikel in de JAMA het nut van longkankerscreening niet worden verworpen.⁴ Om tot een werkelijk betrouwbare uitspraak te komen is er gerandomiseerd onderzoek nodig, waarbij de sterftereductie in de experimentele groep, uitgenodigd voor screening, wordt vergeleken met die bij de huidige standaardbehandeling, namelijk geen screening. In plaats van een dergelijk prospectief gerandomiseerd onderzoek hebben de auteurs van het JAMA-artikel de longkankersterfte in een fictieve controlearm geschat aan de hand van het longkankerrisicomodel van Bach.¹⁷ Door middel van dit model kan op basis van de leeftijd, het geslacht en de rookgeschiedenis het absolute risico op longkanker worden geschat voor de komende 10 jaar. Vervolgens werd de geobserveerde sterfte van 3 gepoolde cohortstudies vergeleken met de aan de hand van dit model geschatte longkankersterfte. Er werd een 3-voudige toename gevonden van het aantal nieuwe longkankergevallen, een 10-voudige toename van het aantal resecties voor longkanker, maar geen afname van het percentage gevorderde longkanker en geen afname van de sterfte aan longkanker (38 overleden patiënten; verwacht aantal 38,8).⁴

De auteurs geven in hun artikel toe dat bij een follow-up-duur van slechts 3 jaar hooguit 30% verschil in longkankersterfte kan worden aangetoond en dat bij een langere follow-up mogelijk wel een sterftereductie in het voordeel van longkankerscreening zou kunnen worden aangetoond.⁴ Daarnaast zijn er nog een aantal belangrijke beperkingen van de sterfteschatting. Het longkankerrisicomodel van Bach bleek bij een recente validatie in de 'Alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study' het absolute risico op longkanker te onderschatten.¹⁸ Ook bleek het de effecten van comorbiditeit aanmerkelijk te onderschatten.¹⁸ Dit toont niet alleen aan hoe moeilijk het is om op individueel niveau tot een goede absolute risico-inschatting te komen, maar ook dat het bach-model het kankerrisico, en dus ook



Vertekeningen die een rol spelen bij de interpretatie van effecten van populatiescreening in observationeel onderzoek:¹⁴ (a) doordat de tumor vroeg wordt ontdekt, lijkt de overlevingstijd van de patiënt langer, hoewel het moment van overlijden niet verandert ('lead time'-bias). Hierdoor kan het 5- of 10-jaarsoverlevingspercentage van kankerpatiënten toenemen zonder afname van de kankerspecifieke sterfte; (b) langzaam groeiende, indolente tumoren zijn gedurende langere tijd aanwezig en hebben daardoor een grotere kans door screening te worden gevonden dan snel groeiende, agressieve tumoren, waardoor de groep patiënten met een door screening ontdekte tumor langer lijkt te overleven ('length time'-bias); (c) in de gescreende groep worden meer tumoren gevonden, en doordat het vooral indolente tumoren betreft die niet tot sterfte leiden, lijkt de overlevingstijd in de gescreende groep toegenomen, terwijl de kankersterfte in feite gelijk is aan die in de niet-gescreende groep (overdiagnosebias) (naar een eerder gepubliceerde figuur).¹⁵

het aantal patiënten met kanker in de controlearm van het JAMA-artikel, waarschijnlijk heeft onderschat.

Aan de andere kant was het kankerrisico in de screeningsarm hoger dan normaal, omdat een van de 3 cohorten een hoogrisicopopulatie met ernstige COPD betrof. Hoewel de auteurs hiervoor hebben gecorrigeerd, is het niet uitgesloten dat een potentieel voordeel van longkankerscreening teloor is gegaan door een onderschatting van het kankerrisico in de controlearm en een hoger dan verwacht risico in de screeningsarm. Bovendien hebben de auteurs van het JAMA-artikel besloten de sterftereductie onder invloed van CT-screening in het eerste jaar weg te laten, omdat men ervanuit is gegaan dat screening niet al zo snel tot een sterftereductie zou kunnen leiden. Of dit geheel terecht is, valt te betwijfelen. Werde het eerste jaar wél meegenomen in de

analyse, dan bleek longkankerscreening tot een sterftereductie te leiden, maar was het verschil niet statistisch significant.⁴

KOSTEN VAN CT-SCREENING EN EFFECTEN OP DE KWALITEIT VAN LEVEN

Naast gegevens over de effectiviteit van een screeningsprogramma is informatie over de kosten en de impact op de kwaliteit van leven eveneens van belang voor een afgewogen besluit. In 2006 heeft de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg voorgesteld een behandeling kosteneffectief te noemen als de kosten per gewonnen levensjaar, gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven, lager zijn dan € 80.000,-.¹⁹ Tot op heden wordt deze grens gesteld op € 20.000,-.¹⁹

Voor longkankerscreening zijn nog geen werkelijke data beschikbaar, alleen schattingen die uiteenlopen van € 30.000,- tot € 100.000,- per gewonnen levensjaar.^{20, 21} Om deze schattingen te kunnen maken zijn er vele aannamen gedaan, onder andere op het gebied van de mate van lead time-bias en overdiagnosebias. Aangezien de werkelijke data uit gerandomiseerd onderzoek nog niet bekend zijn, is de waarde van deze schattingen erg beperkt en kan op grond hiervan geen besluit genomen worden. Een en ander toont aan dat een gerandomiseerd onderzoek van zeer groot belang is. Indien longkankerscreening met de lagedosis-MSCT-techniek kosteneffectief zou blijken te zijn, zou dit een belangrijke doorbraak in de behandeling van longkanker betekenen. Anderzijds zullen veel kosten en onnodige ingrepen bespaard blijven als de uitkomsten van gerandomiseerd onderzoek ongunstig zijn.

Op dit moment zijn er wereldwijd slechts 2 grote gerandomiseerde onderzoeken: in de Verenigde Staten de 'National lung screening trial' (NLST) met 53.000 deelnemers en in Nederland, België en Denemarken het 'Nederlands-Leuven longkankerscreeningsonderzoek' (NELSON) met 20.000 deelnemers.^{22, 23} De NLST vergelijkt CT-screening met een thoraxfoto, in de NELSON-trial wordt CT-screening vergeleken met geen screening. Verschillen in longkankersterfte tussen de twee armen kunnen voor de NELSON-studie pas over vele jaren verwacht worden. Tot die tijd valt het af te raden om in Nederland buiten het NELSON-onderzoek om hoogrisicorokers en ex-rokers te screenen met lagedosis-MSCT.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 oktober 2007

Literatuur

- Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. *N Engl J Med.* 2006;355:1763-71.
- Beadsmoore CJ, Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radiol.* 2003;45:8-17.
- Henschke CI. CT screening for lung cancer is justified. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:440-1.
- Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA.* 2007;297:953-61.
- Kalthofen A. Bijdrage tot het vraagstuk van primaire longkanker, op grond van ervaringen, opgedaan bij het kleinbeeld-onderzoek van 225.052 Amsterdammers. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1955;99:197-201.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med.* 1986;28:746-50.
- Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo lung project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1308-16.

- Sone S, Li F, Yang ZG, Takeshima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol.* 2000;73:137-45.
- Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography. *J Clin Oncol.* 2002;20:911-20.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999;354:99-105.
- Mulshine JL, Sullivan DC. Lung cancer screening. *N Engl J Med.* 2005;352:2714-20.
- Yau G, Lock M, Rodrigues G. Systematic review of baseline low-dose CT lung cancer screening. *Lung Cancer.* 2007;58:161-70.
- Gleeson FV. Screening for lung cancer with spiral CT is not justified. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:442-3.
- Patz jr EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2000;343:1627-32.
- Giard RWM. De oogst van borstkankerscreening: het belang van observationele data en de problemen van bias. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148:352-5.
- Walter SD, Kubic A, Parkin DM, Reissigova J, Adamec M, Khlal M. The natural history of lung cancer estimated from the results of a randomized trial of screening. *Cancer Causes Control.* 1992;3:115-23.
- Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:470-8.
- Cronin KA, Gail MH, Zou Z, Bach PB, Virtamo J, Albanes D. Validation of a model of lung cancer risk prediction among smokers. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:637-40.
- Smulders Y, Thijs A. Kostprijs per gewonnen levensjaar: trends en tegenstrijdigheden. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:2467-70.
- Black C, Bagust A, Boland A, Walker S, McLeod C, de Verteuil R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic reviews. *Health Technol Assess.* 2006;10:1-90.
- Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, Eng J, Goodman SN, Powe NR. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers. *JAMA.* 2003;289:313-22.
- Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung screening study of the National Cancer Institute. *Chest.* 2004;126:114-21.
- Iersel CA van, Koning HJ de, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection of the general population in a screening trial. *Int J Cancer.* 2007;120:868-74.

Abstract

Multi-detector CT screening for lung cancer is still to be discouraged for the time being. – Lung cancer is an important public health problem with almost no improvement in survival over the past decades. Although observational studies demonstrate that low-dose multi-detector spiral-CT screening is able to detect lung cancer in an early stage in 55-85% of all cancer cases detected, and that 5- and even 10-year survival rates close to 90% can be achieved, these studies do not answer the question whether CT screening is advisable. Excellent survival rates in a few individuals do not necessarily indicate that there is a lung cancer-specific reduction in mortality, since observational studies are subject to several biases: lead time bias, over-diagnosis bias, and length time bias. Therefore, there is a strong worldwide recommendation from various professional organisations not to adopt CT screening for lung cancer on a wide scale, but to await the results from large randomised studies such as the US 'National lung screening trial' and the Dutch-Belgian-Danish 'Netherlands-Louvain lung cancer screening study' (NELSON), which will provide more clarity as to the effectiveness and cost-effectiveness and possible negative effects of CT screening for lung cancer. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:125-8