

Screening for lungecancer med lavdosis-CT – danske og udenlandske resultater

Zaigham Saghir^{1,2}, Asger Dirksen¹, Haseem Ashraf^{1,3}, Karen Skjoldstrup Bach⁴, John Brodersen⁵, Paul Frost Clementsen¹, Martin Døssing⁶, Hanne Hansen⁷, Klaus Fuglsang Kofoed⁸, Klaus Richter Larsen⁹, Jann Mortensen¹⁰, Jakob Fraes Rasmussen⁵, Laura Hohwü Thomsen^{1,11}, Mathilde Marie Winkler Wille¹, Niels Seersholm¹, Birgit Guldhammer Skov¹², Hanne Thorsen⁵, Philip Tønnesen¹³ & Jesper Holst Pedersen¹⁴

STATUSARTIKEL

- 1) Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital
- 2) Medicinsk Afdeling, Herlev Hospital
- 3) Billedagnostisk Afdeling, Akershus Sykehus, Lørenskog, Norge
- 4) Radiologisk Afdeling, Gentofte Hospital
- 5) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Almen Medicin, København Universitet
- 6) Medicinsk Afdeling, Nordsjælland Hospital, Frederikssund
- 7) Radiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 8) Kardiologisk Afdeling, Rigshospitalet
- 9) Lungemedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 10) Klinisk Fysiologisk & Nuklearmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet
- 11) Hjerter- og lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
- 12) Patologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 13) Dansk Center for Søvnmedicin, Glostrup Hospital
- 14) Thoraxkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V05140283

Lungecancer anses som den mest dødelige cancer-type på verdensplan. I Danmark er lungecancer den næsthøjest hyppigste cancerdiagnose hos begge køn og den hyppigste årsag til cancerdød [1, 2]. I 2012 var der næsten lige så mange, der døde af lungecancer, som der døde af de tre hyppigste cancertyper tilsammen (mamma-, prostata- og coloncancer) [1]. Tobaksrygning er en velkendt risikofaktor og indgår i patogenesen i 90% af lungecancerne i den vestlige verden [3]. Overlevelse efter diagnosetidspunktet korrelerer kraftigt til sygdomsstadiet. En af de vigtigste årsager til den dårlige prognose er, at langt størstedelen af lungecancerne (63%) diagnosticeres i et højt stadium, hvor der ikke er mulighed for kurativt intenderet behandling [2]. Der er i de seneste årtier sket store fremskridt inden for billeddiagnostik og mindre invasive diagnostiske metoder til at få en præcis histopatologisk diagnose og stadietinddeling. På grund af bedre tilgængelighed og kvalitet af CT er det muligt at finde selv små forandringer i lungeweve. Dette har ført til stor interesse for tidlig diagnostik og derved mulighed for kurativ behandling. I håbet om at kunne nedsætte den høje mortalitet af lungecancer er der i løbet af 2000'erne blevet igangsat randomiserede undersøgelser med CT-screening af lungecancer.



FAKTABOKS

Lungecancer er den hyppigste årsag til cancerdød.

63% diagnosticeres i højt stadium uden mulighed for kurativ behandling.

Med lavdosis-CT er det muligt at detektere lungecancer i lavt stadium.

Randomiserede studier med CT-screening fremkom i 2000'erne – heriblandt et dansk studie.

Lungecancer diagnosticeres hyppigere i lavt stadium ved screening end uden screening.

Der er fundet signifikant reduktion i lungecancerdødelighed ved CT-screening i et stort amerikansk studie.

Man afventer mortalitetsdata fra europæiske studier, før et robust estimat af screeningseffekt kan foretages.

I 2011 publicerede gruppen bag den største randomiserede undersøgelse, National Lung Screening Trial (NLST), resultater, som for første gang viste en signifikant reduktion i lungecancerdødeligheden [4]. Dette vakte stor interesse, men rejste samtidig en del spørgsmål om fortolkningen af resultaterne; især med hensyn til falsk positive test, overdiagnostik, potentielt skadelige, unødige undersøgelser, psykosociale konsekvenser og omkostningseffektivitet.

Formålet med denne artikel er at foretage en status over lungecancerscreening med CT, herunder at præsentere både nationale og internationale resultater [5-8] og at diskutere de mulige konsekvenser i Danmark.

RANDOMISEREDE KONTROLLERED E SCREENINGSSTUDIER MED LAVDOSIS-CT

Europa

I alt syv europæiske randomiserede screeningsstudier så dagens lys i 2000'erne. I alle studierne sammenlignede man lavdosis CT-screening med ingen screening og havde lungecancerspecifik mortalitet som primært endepunkt. Trods samme primære endepunkt er der væsentlige forskelle i studieprotokollerne. I skrivende stund er screeningsperioden afsluttet for tre af dem, det danske Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) [9, 10] og to italienske Detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular essays (DANTE) [11] og Italian lung cancer computed tomography screening trial (ITALUNG) [12, 13]. I **Tabel 1** vises en oversigt over de forskellige studiers design og de foreløbige resultater for lungecancer mortalitet.

Danmark

Indenrigs- og Sundhedsministeriet bevilligede i 2004 midler til et femårigt dansk forsøg med screening for lungecancer, DLCST. Forsøget blev ledet af en styregruppe, der var udpeget af Dansk Lunge Cancer Gruppe. Forsøget er et randomiseret studie, hvor man rekrutterede deltagere igennem annoncer i gratisavisser og via internettet. Deltagerne skulle være 50-70 år, rygere eller eksrygere med et tobaksforbrug på



TABEL 1

Studie	Population	Runder, n/ interval, år	Lungecancer mortalitet	Oversigt over CT-screeningsstudier.
<i>Afsluttede</i>				
DANTE [11], Italien	1.276 CT vs. 1.196 kontrol Alder: 60-74 år Mænd: 100% Rygere: 55%	5/1	Interimsanalyse efter 3-årsfollowup: ingen mortalitetsreduktion Afventer rapportering i 2015	
DLCST [9, 10], Danmark	2.052 CT vs. 2.052 kontrol Alder: 50-70 år Mænd: 55% Rygere: 76%	5/1	Interimsanalyse ved sidste screening: ingen mortalitetsreduktion Afventer rapportering af 5-årsfollowup i 2015	
ITALUNG [12, 13], Italien	1.613 CT vs. 1.593 kontrol Alder: 55-69 år Mænd: 65% Rygere: 65%	4/1	Ikke publiceret Afventer rapportering i 2015	
NLST, USA [4, 14]	26.722 CT vs. 26.732 røntgen Alder: 55-74 år Mænd: 59% Rygere: 48%	3/1	Endelig mortalitetsanalyse: signifikant relativ reduktion af lungecancer mortalitet (20%) og total mortalitet (6,7%)	
<i>Aktive</i>				
LUSI [15], Tyskland	2.029 CT vs. 2.023 kontrol Alder: 50-69 år Mænd: 66% Rygere: 61%	5/1	Ikke publiceret Afventer rapportering i 2015	
MILD [16], Italien	1.185 + 1.182 CT vs. 1.630 kontrol Alder: 49-75 år Mænd: 68% Rygere: 63%	10 eller 5 runder Randomiseres til 1 eller 2 år	Interimsanalyse 1 år efter sidste randomisering: ingen mortalitetsreduktion Afventer rapportering i 2015	
NELSON [17], Holland/Belgien	7.515 CT vs. 7.907 kontrol Alder: 50-75 år Mænd: 84% Rygere: 55%	4/1, 2 & 2,5	Ikke publiceret Afventer rapportering i 2015	
UKLS [18], England	2.000 + 14.000 CT vs. 2.000 + 14.000 kontrol Alder: 50-75 år Ikke rekrutteret færdigt	1 runde	Ikke publiceret Afventer rapportering i 2015	

DANTE = Detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular essays; DLCST = Danish Lung Cancer Screening Trial; ITALUNG = Italian lung cancer computed tomography screening trial; LUSI = Lung Cancer Screening Intervention; MILD = Multicentric Italian Lung Detection; NELSON = Nederlands Leuven Longkanker Screenings Onderzoek; NLST = National Lung Screening Trial; UKLS = UK Lung Screen.

mindst 20 pakkeår og/eller maks. ti års rygestop bag sig. Grundlæggende var inklusions- og eksklusionskriterierne bestemt således, at deltagerne, ud over at have en relativt høj risiko for at få lungecancer, skulle være i stand til at kunne indgå i en eventuel invasiv udredning og behandling.

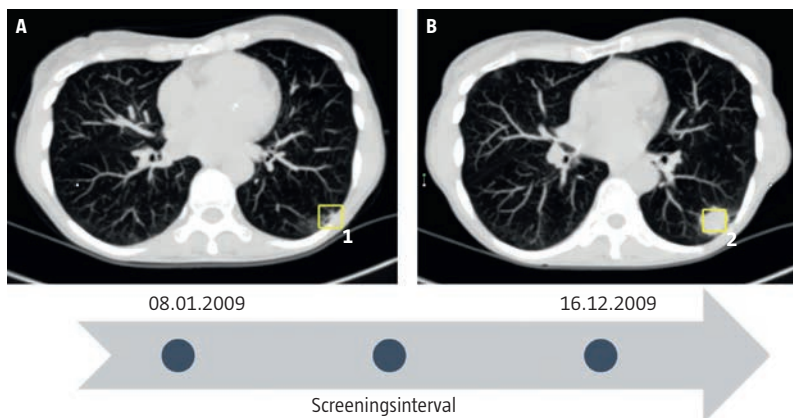
I alt 4.104 deltagere blev randomiseret 1:1 til enten årlig screening med lavdosis-CT af thorax (stråledosis: 1 mSv) eller ingen screening. Alle deltagere skulle gennemføre årlige besøg i screeningsklinikken

på Gentofte Hospital, hvor der blev udført spirometri og udfyldt spørgeskemaer om rygevaner, livskvalitet og sygdomshistorik.

Skanningerne blev udført i en dedikeret CT-skanner og beskrevet af to erfarne thoraxradiologer. Ved uenighed blev der opnået konsensus. Deltagere, der havde noduli (infiltrat) uden benigne karakteristika og diameter på 5-15 mm, blev reskannet efter tre måneder. Deltagere, der havde voksende noduli og noduli > 15 mm uden benigne karakteristika, blev

 FIGUR 1

Lungecancer detekteret ved screening (markeret med gult). Vækst af uspecifik forandring (A) til solid cancer (B).



henvist til udredning på de lungemedicinske afdelinger på Gentofte Hospital og Bispebjerg Hospital. Computersoftware til semiautomatisk beregning af nodulus' volumen blev brugt til at måle væksthastighed i form af volumendoblingstider. Denne information blev brugt som supplement til vurdering af nodulus' malignitetsrisiko. Desuden blev ^{18}F -fluorodeoxyglukose (FDG)-PET anvendt til at vurdere nodulus' metaboliske aktivitet [19]. Alle lungecancerdiagnoserne blev verificeret histologisk, og efter endelig stadienddeling blev patienterne henvist til relevant behandling i kirurgisk og/eller onkologisk regi.

Ud over den årlige opfølgning ved besøgene i screeningsklinikken blev oplysninger om diagnoser og mortalitet indsamlet ved hjælp af hospitalsjournaler, information fra praktiserende læger, udtræk fra Dansk Lunge Cancer Register, Dødsårsagsregisteret, Det Centrale Personregister, politirapporter og obduktionsrapporter. Endelig dødsårsag blev fastlagt af et lokalt bedømmelsesudvalg på Gentofte Hospital.

Den sidste screenings-CT blev foretaget den 31. marts 2010, og resultaterne ved denne skæringsdato er blevet publiceret [10]. Deltagelsen var høj i begge grupper, og meget få fik foretaget CT-screening uden for projektet [20]. I alt blev 69 lungecancer diagnosticeret i screeningsgruppen, og i samme periode blev 24 lungecancer diagnosticeret i kontrolgruppen. Der blev identificeret et relativt stadieskifte, idet de lungecancer, der blev fundet ved screeningen, langt hyppigere var i lavt stadie (IA-IIIB: 70%), hvor en kurativ behandling kunne tilbydes. Der var dog samtidig ingen ændring af antallet af lungecancer i højt stadie. En deltager fik konstateret stadie IV-lungecancer mellem to screenings, hvor de forudgående

CT'er havde vist normale forhold (intervalcancer) (Figur 1). 84% af de lungecancerne, der blev fundet i CT-gruppen og var egnet til kirurgisk behandling, blev opereret med minimalt invasiv teknik i form af *video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS). Syv deltagere blev opereret for benign lidelse, da der blev foretaget VATS på mistanke om lungecancer. En deltager, en 65-årig mand, blev udskrevet på tiendedagen efter en ukompliceret åben lobektomi for et 12 mm stort adenokarcinom i højre lunge. Han blev genindlagt med pneumoni på dag 25 og døde af akut myokardieinfarkt på dag 34. Derudover blev der ikke rapporteret om større komplikationer i forbindelse med udredning eller behandling [21].

I løbet af screeningsperioden blev der ikke observeret reduktion i hverken lungecancermortalitet eller total mortalitet i den screenede gruppe i forhold til kontrolgruppen.

ØVRIGE EUROPÆISKE STUDIER

Fra alle de øvrige europæiske studier er der offentliggjort foreløbige resultater undtagen det britiske UK Lung Screen(UKLS), hvor man påbegyndte rekruttering i 2011. Fælles for dem alle er, at der ved screening i overvejende grad diagnosticeres lungecancer i lavt stadie (62-87%) [11, 13, 15, 16, 22].

Ud over fra DLCST har man fra DANTE og Multicentric Italian Lung Detection (MILD) offentliggjort mortalitetsresultater, og der er indtil videre ikke observeret reduktion i lungecancermortalitet. Rapporteringerne af mortalitetsdata anses dog for at være præliminære, og der er europæisk konsensus om at foretage en samlet mortalitetsanalyse i 2015 [23, 24].

USA

NLST er det hidtil største randomiserede kontrollerede screeningsstudie med lavdosis-CT. I perioden 2002-2004 blev 53.454 personer med høj risiko for lungecancer randomiseret 1:1 til enten årlige lavdosis-CT eller årlig røntgenfotoografering af thorax i tre år. Deltagerne kom fra forskellige dele af USA fordelt på 33 centre over hele landet. Der blev inkluderet mænd og kvinder i aldersgruppen 55-74 år, rygere eller eksrygere med et tobaksforbrug på mindst 30 pakkeår og maks. 15 års rygestop bag sig [14]. Eksklusionskriterierne var stort set de samme som i DLCST. Det primære endepunkt var lungecancermortalitet. En positiv screening var defineret ved et lungeinfiltrat, der var suspekt for lungecancer og var ≥ 4 mm. Deltagerne blev derefter anbefalet at få det suspekte fund undersøgt via deres egen læge eller forsikring. Der var ingen fast protokol for den videre udredning eller behandling, men vejledende guidelines. Den sidste deltager blev screenet i 2006.

I 2011 blev de endelige resultater af NLST publiceret efter en medianopfølgning på 6,5 år [4] (Tabel 1). Der blev observeret en reduktion af lungecancer-mortaliteten på 20% og en reduktion af totalmortaliteten på 6,7%, begge statistisk signifikante. Der blev diagnosticeret 720 lungecancer i CT-gruppen og 470 i kontrolgruppen. Ved screeningens afslutning blev der interessant nok observeret et absolut skift i stadietfordelingen, således at der var signifikant færre stadie IV-cancer i CT-gruppen end i kontrolgruppen.

FREMTIDSPERSPEKTIVER

Der er stort fokus på lungecancerscreening med lavdosis-CT i disse år. Der er enighed om, at resultaterne fra NLST viser, at der er evidens for såvel en specifik som en total mortalitetsreduktion ved CT-screening for lungecancer. Resultater vedrørende mortalitetsreduktion er endnu ikke publiceret fra de europæiske studier. På grund af et samlet set lavere deltagerantal og fordi deltagerne har røget færre pakkeår, har de europæiske studier en mindre statistisk styrke end NLST. I modsat retning tæller, at kontrolgruppen i NLST blev screenet med røntgenfotografering af thorax, hvor kontrolgrupperne i de europæiske studier ikke blev screenet. Det skal derfor blive interessant at se, hvad fremtidige metaanalyser af de europæiske studier og NLST vil vise mht. mortalitetsreduktion (lungecancerspecifik såvel som total). For først på dette tidspunkt vil man kunne få et mere robust estimat af den mulige mortalitetsreduktion ved CT-screening.

I denne artikel er der gjort status over de randomiserede kontrollerede screeningsstudier med lavdosis-CT og de tilgængelige data, der omhandler incidens, stadietfordeling og mortalitet. Andre aspekter af lungecancerscreening, herunder udfordringer ved håndtering af CT-fund, falsk positive test, overdiagnostik, omkostningseffektivitet m.m. gennemgås i en anden artikel i dette nummer af Ugeskrift for Læger [25].

KORRESPONDANCE: Zaigham Saghir, Horsensgade 12, 5., 2100 København Ø.
E-mail: zaigham.saghir@gmail.com

ANTAGET: 28. juli 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. oktober 2014

INTERSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Dødsårsagsregisteret 2012. www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre/~/_media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre/Dødsårsagsregisteret/D%20C3%B8ds%20C3%A5rsagsregisteret%202012.ashx. 2013. (1. jun 2014).
2. DLCC. Årsrapport 2012. www.lungecancer.dk/documents/08D91DE2-CD7A-49AE-9DE9-7F5DB8D1AD05.pdf. 2013. (1. jun 2014).
3. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer 2001;31:139-48.
4. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.
5. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013;159:411-20.
6. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:33-8.
7. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS et al. Lung cancer screening. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:240-65.
8. Wender R, Fontham ETH, Barrera E et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA Cancer J Clin 2013;63:107-17.
9. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial – overall design and results of the prevalence round. J Thorac Oncol 2009;4:608-14.
10. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. Thorax 2012;67:296-301.
11. Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:445-53.
12. Lopes PA, Picozzi G, Mascalchi M et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. Lung Cancer 2009;64:34-40.
13. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. J Thorac Oncol 2013;8:866-75.
14. Aberle DR, Berg CD, Black WC et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011;258:243-53.
15. Becker N, Motsch E, Gross M-LL et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. J Cancer Res Clin Oncol 2012;138:1475-86.
16. Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. Eur J Cancer Prev 2012;21:308-15.
17. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med 2009;361:2221-9.
18. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ et al. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. Thorax 2011;66:308-13.
19. Ashraf H, Dirksen A, Loft A et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. Thorax 2011;66:315-9.
20. Saghir Z, Ashraf H, Dirksen A et al. Contamination during 4 years of annual CT screening in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCCST). Lung Cancer 2011;71:323-7.
21. Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A et al. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. J Thorac Oncol 2012;7:1026-31.
22. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:848-54.
23. Field JK, Oudkerk M, Pedersen JH et al. Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. Lancet 2013;382:732-41.
24. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. J Surg Oncol 2013;108:280-6.
25. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al. Screening for lung cancer with low-dose CT kræver grundige overvejelser. Ugeskr Læger 2015;177:V06140341.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK
2. MARTS 2015

Fibrinokløbere og cyanoacrylater til brug i kirurgiske specialer

Andreas Qvist Fenger, Hans-Christian Pommegaard, Jakob Burcharth et al

Neonatal anæmi på grund af føtomaternel blødning diagnosticeret ved flowcytometri

Pia Jennes Foli-Andersen, Gitte Holst Hahn, Morten Hanefeld Dziegiel et al

Akut smertebehandling af stofbrugere i substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin

Louise Zinck, Nan M. Sonne, Sidsel Lægdsgaard Madsen et al

Neurogen dysfagi ses hyppigt hos patienter på intensivafdelinger

Anette Barbre Pedersen, Annette Kjærsgaard, Jens Kjærsgaard Rolighed Larsen et al

Seksuelle bivirkninger ved radikal prostatektomi er mere end dårlig rejsningsfunktion

Anders Ullmann Kiis Frey, Jens Otto Sønksen, Peter Busch Østergren et al