

# Screening for lungecancer med lavdosis-CT kræver grundige overvejelser

Zaigham Saghir<sup>1,2</sup>, Asger Dirksen<sup>1</sup>, Haseem Ashraf<sup>1,3</sup>, Karen Skjoldstrup Bach<sup>4</sup>, John Brodersen<sup>5</sup>, Paul Frost Clementsen<sup>1</sup>, Martin Døssing<sup>6</sup>, Hanne Hansen<sup>7</sup>, Klaus Fuglsang Kofoed<sup>8</sup>, Klaus Richter Larsen<sup>9</sup>, Jann Mortensen<sup>10</sup>, Jakob Fraes Rasmussen<sup>5</sup>, Laura Hohwü Thomsen<sup>1,11</sup>, Mathilde Marie Winkler Wille<sup>1</sup>, Niels Seersholm<sup>1</sup>, Birgit Guldhammer Skov<sup>12</sup>, Hanne Thorsen<sup>5</sup>, Philip Tønnesen<sup>13</sup> & Jesper Holst Pedersen<sup>14</sup>

## 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:V06140341

Der er stort fokus på lungecancerscreening med lavdosis-CT i disse år. Resultaterne fra det amerikanske National Lung Screening Trial (NLST) har vist såvel en lungecancerspecifik som en total mortalitetsreduktion ved CT-screening for lungecancer [1]. Resultaterne fra NLST og de øvrige europæiske resultater er gennemgået i en anden artikel i dette nummer af Ugeskrift for Læger [2]. Der er dog stadig uafklarede spørgsmål vedrørende håndtering af pulmonale noduli, falsk positive test, overdiagnostik, psykosociale konsekvenser, rygevaner, omkostningseffektivitet og håndtering af tilfældige fund. Formålet med denne artikel er at gøre status over den tilgængelige viden om disse aspekter af lungecancerscreening med lavdosis-CT og diskutere fremtidsperspektiverne.

## HÅNDTERING AF PULMONALE NODULI OG FALSKE POSITIVE TEST

I Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) blev der registreret ikke færre end 1.029 ikkekalcificerede noduli fordelt på 611 deltagere [3]. De fleste blev registreret ved første skanning, og antallet af nye noduli i de senere runder var nogenlunde konstant. Det er indlysende, at mængden af noduli har en betydning for antallet af reskanninger og eventuelle diagnostiske udredninger. For at reducere antallet af falsk positive test er det vigtigt, at risikovurderingen er så præcis som mulig. I DLCST var prævalensen af falsk positive test 7,9% ved *baseline* og gennemsnitligt 1,8% i de resterende runder. I NLST, hvor grænsen for positiv test var en nodulistørrelse på > 4 mm, fik knap hver fjerde, der var screenet med CT, et falsk positivt resultat. Den store forskel kan ikke forklares alene ud fra tærsklen for et positivt svar, der har snarere været en forskel i vurderingen af noduli. Hvor de amerikanske radiologer har rapporteret alle ikkekalcificerede noduli > 4 mm som positive test, har de danske radiologer vurderet noduli ud fra størrelse, morfologi og lokalisation og har »kun« sendt de deltagere til reskanning, hvor malignitetsrisikoen vurderedes at være relevant.

I kølvandet på NLST er der stort fokus på nedbringelse af antallet af falsk positive resultater. I den

forbindelse er det ønskværdigt med en forbedret selektion af både personer og noduli, der skal følges. Udviklingen af risikomodeller, som inddrager såvel epidemiologiske som sociale og kliniske lungecancer-risikofaktorer, vurderes derfor at kunne bedre screeningseffektiviteten. Én model er PanCan Prediction Model, som er udviklet af en canadisk gruppe. PanCan-gruppen har for nylig publiceret deres resultater, hvor de har testet deres model på to forskellige CT-screeningskohorter [4]. Der blev inkluderet i alt 12.029 noduli fordelt på 2.961 personer, som blev fulgt i minimum to år. Prædiktorerne for malignitet var høj alder, kvindeligt køn, lungecancer i familien, emfysem fundet på CT, større nodulusdiameter, lokalisation af nodulus i overlappen, delvis solid nodulus-type, et mindre antal noduli og spikulering. Modellen havde en høj prædiktiv værdi på de to inkluderede kohorter, men den kræver dog validering på eksterne kohorter, og der er planer om at anvende den retrospektivt på DLCST-data.

## OVERDIAGNOSTIK

Den simple definition af overdiagnostik er i denne sammenhæng diagnostik af en lungecancer, som udiagnosticeret ikke ville have givet symptomer eller været medvirkende årsag til død. Teoretisk kan omfanget først vurderes korrekt, når alle screeningsdeltagere er døde, og dødsårsagerne er klarlagt. På det tidspunkt er omfanget af overdiagnostik forskellen i antallet af lungecancer, der blev diagnosticerede i screeningsgruppen og kontrolgruppen [5]. Det kan tage mange år, før den sidste deltager er død, og derfor foretages der i praksis ofte et estimat over overdiagnostikken efter et givet antal år. I NLST var estimatet således efter knap syv års opfølgning, at 18% af tilfældene af lungecancer i screeningsgruppen var overdiagnosticerede [6].

I DLCST var der ved sidste screening diagnosticeret 45 flere tilfælde af lungecancer i screeningsgruppen end i kontrolgruppen. En del af forklaringen kunne være, at nogle langsomtvoksende lungecancer i kontrolgruppen var uden symptomer, og derfor endnu ikke var diagnosticeret uden screening. Der er

planlagt en beregning af overdiagnostik i DLCST i 2015, hvor der vil være mindst fem års opfølgning efter sidste CT-screening.

De europæiske studier forventes at være bedre egnede end NLST til vurdering af graden af overdiagnostik, da deltagerne i kontrolgrupperne ikke blev tilbudt screening.

### PSYKOSOCIALE KONSEKVENSER

Et vigtigt aspekt ved screening er risikoen for negative psykosociale konsekvenser, når en deltager får et falsk positivt svar. I DLCST har der fra begyndelsen været fokus på dette, og de første resultater viste, at deltagerne i begge grupper oplevede at være gennemsnitligt mere psykisk belastede end normalt i det første år, de deltog i screeningsprojektet [7]. I opgørelsen efter et år havde deltagerne i kontrolgruppen oplevet flere negative psykosociale konsekvenser end de deltagere fra screeningsgruppen, der havde fået konstateret normale forhold ved CT'en.

Resultaterne fra opgørelsen over screeningssvares betydning for psykosociale konsekvenser er for nylig blevet opgjort, og det viser sig, at gruppen, der fik et falskt positivt eller et sandt positivt svar, havde signifikant flere negative konsekvenser over kort tid end kontrolgruppen og gruppen, der fik et sandt negativt svar. Der var dog ingen negative psykosociale konsekvenser over længere tid (præsenteret af *JF Rasmussen* til World Organization of Family Doctors Europe Conference, Lissabon 2014).

En opgørelse over DLCST-deltagernes brug af antidepressiva og anxiolytika tydede ikke på, at deltagelse i et screeningsprogram medfører øget forbrug [8].

### RYGEVANER

DLCST er det eneste screeningsstudie, hvor man har kortlagt rygevanerne hos alle i både screenings- og kontrolgruppen. Der har været en hypotese om, at deltagelse i lungecancerscreening kunne medføre mindre motivation til rygestop, da deltagerne fik en falsk tryghed ved et normalt skanningsresultat og derfor følte, at de kunne fortsætte (også kaldet *a license to smoke*). Resultaterne fra DLCST har vist, at der ikke var nogen forskel i rygevaner imellem de to grupper, hverken efter to eller fem års screening. Andelen af eksrygere steg dog signifikant, og ved screeningsens ophør var hver fjerde *baseline*-ryger holdt op [9, 10].

I det hollandske/belgiske Nederlands Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON), hvor man lavede et stikprøvestudie efter to år, fandt man ligeledes en større andel eksrygere end i baggrundsbefolkningen [11]. Der er i faglige kredse bred enig-

hed om at inddrage rygestopintervention og undervisning som en fast del af et screeningsprogram.

### OMKOSTNINGSEFFEKTIVITET

Der mangler reelle cost-benefit-analyser på data fra lungecancerscreening. De analyser, der hidtil er publiceret, er baseret på modeller og ikke reelle omkostningsanalyser på screeningsdata [12-14]. I en analyse af NLST-data fandt man på baggrund af disse modeller en udgift på 126.000-169.000 USD/kvalitetsjusteret leveår (QUALY) [14]. Hvis man dertil lagde rygestop hos dobbelt så mange som i baggrundsbefolkningen faldt omkostningerne til 75.000 USD/QUALY. I en anden analyse af NLST-data, hvor man simulerede en årlig CT-screening af en højrisikogruppe i 15 år, beregnede man en udgift på 47.115 USD/QUALY. Til sammenligning har man i en retrospektiv analyse af udgifterne til amerikansk mammografiscreening hvert andet år påvist udgifter på 53.611 USD/QUALY [13]. I DLCST er der af gode grunde kun opgjort omkostningsdelen af cost-benefit-analysen, da der endnu ikke foreligger data for effekten af screeningen. Udtræk fra Landspatientregisteret m.fl. har givet en unik mulighed for ret præcist at vurdere de økonomiske omkostninger, som screening medfører, både i primær- og sekundærsektoren. Resultaterne fra denne omkostningsanalyse blev publiceret for nylig [15] og har vist, at i en periode på 12 måneder efter CT-screeningen var der en stigning i omkostningerne til screeningsgruppen (gennemsnitligt ca. 10.000 kr./person/år) i forhold til kontrolgruppen (gennemsnitligt ca. 8.900 kr./person/år), men kun hvad der svarede til, det selve screeningsprogrammet kostede (ca. 1.800 kr./person/år). Deltagerne, der fik sandt positive og falskt positive test kostede samfundet signifikant mere end deltagere i



#### FAKTABOKS

Der er fundet høj falsk positiv rate i et amerikansk studie (NLST) – lav i et dansk (DLCST).

Der er lovende forskning i risikomodeller.

Et estimat for overdiagnostik i NLST er på 18% – der kræves længere followuptid i de europæiske studier.

Der er ikke fundet øget forbrug af antidepressiva og anxiolytika ved deltagelse i et screeningsprogram (DLCST).

Rygestopintervention og undervisning skal være obligatorisk i et evt. screeningsprogram.

Der mangler data for omkostningseffektivitet.

En anbefaling kræver en samlet vurdering af den tilgængelige evidens af gavnlige og skadelige effekter af CT-screening.



TABEL 1

Oversigt over de amerikanske videnskabelige selskaber og patientorganisationer, der anbefaler lungcancerscreening.

Videnskabeligt selskab	Alder, år	Pakkeår	Rygestop inden for, år	Andet	Screeningsinterval
AATS	55-79	30	Ikke anført	Anbefaler også screening af personer med: > 20 pakkeår og alder > 50 år og 1 anden risikofaktor <sup>a</sup> , der forøger risikoen 5% over 5 år	Årligt
ACCP & ASCO	55-74	30	15		Årligt
ACS	55-74	30	15		Årligt
ALA	55-74	30	15		Årligt
NCCN	55-74	30	15	Anbefaler også screening til personer med: > 20 pakkeår og alder > 50 år og 1 anden risikofaktor <sup>a</sup>	Årligt

AATS = American Association of Thoracic Surgeons; ACCP = American College of Chest Physicians; ACS = American Cancer Society; ALA = American Lung Association; ASCO = American Society of Clinical Oncology; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

a) udsat for passiv rygning, radon, asbest, sod m.m./anamnese med visse andre cancertyper/lungecancer i familien/kronisk obstruktiv lungesygdom/lungefibrose.

kontrolgruppen, men denne udgift blev neutraliseret af den store gruppe, der fik et sandt negativt svar. Der var en tendens til, at sandt negativ-gruppen brugte sundhedsvæsnen mindre end kontrolgruppen. Dette medførte, at der ikke blev observeret signifikante forskelle i totalomkostninger i de to grupper.

### TILFÆLDIGE FUND

Betydningen og omfanget af de tilfældige fund, der blev opdaget ved CT-screening, er omdiskuteret. Ifølge NELSON var der et klinisk relevant tilfældigt fund hos 1% af knap 2.000 tilfældigt udvalgte deltagere. Et klinisk relevant fund blev defineret som et fund, der krævede yderligere udredning/opfølgning. Konklusionen fra forfatterne var, at gevinsten ved systematisk registrering af tilfældige fund var lille, og man frarådede dette [16]. En opgørelse fra hele screeningsperioden i DLCST viste dog, at 140 deltagere havde mindst et tilfældigt, klinisk betydende fund, og 11 af disse fik en anden cancerdiagnose [17]. Der er behov for yderligere afklaring på området, især med henblik på hvornår et givent tilfældigt fund bør give anledning til yderligere opfølgning.

### FREMTIDSPERSPEKTIVER

I USA har flere videnskabelige selskaber anbefalet screening af personer med høj risiko for at få lungecancer (Tabel 1) [18], mens American Academy of Family Physicians har konkluderet, at der ikke i øje-

blikket er tilstrækkeligt grundlag til at beslutte for eller imod indførelse af screening i USA [19].

I USA er CT-screening allerede nu ved at blive implementeret af private aktører og enkelte forsikringsselskaber, men endnu ikke af det offentlige Medicare. Ifølge International Association of the Study of Lung Cancer (IASLC) bør CT-screening kun udføres i nært samarbejde med centre, hvor man har multidisciplinær ekspertise til at håndtere alle aspekter af lungecancer, for at optimere evt. videre udredning og behandling [20].

Der er på nuværende tidspunkt flere undersøgelser i gang, hvor man kan belyse områder med behov for yderligere afklaring, hvilket er nødvendigt i vurderingen af, om lungcancerscreening skal implementeres eller ej. Fokus er på omkostningseffektivitet, valg af optimale selektionskriterier for screeningspopulationen, forskning i biomarkører og risikomodeller. Der arbejdes imod en yderligere optimering af håndteringen af lungeinfiltrater, afklaring af ideelle screeningsinterval og -varighed, strålehygiejniske konsekvenser og en endelig afvejning af gavnlige og skadelige effekter, herunder graden af overdiagnostik.

Vi må i Danmark begynde at overveje, om lungcancerscreening med lavdosis-CT kan blive et redskab til at nedbringe dødeligheden af lungecancer. En anbefaling om, hvorvidt screening for lungecancer skal implementeres eller ej i Danmark, kræver en samlet vurdering af den tilgængelige evidens af gavnlige og skadelige effekter af CT-screening. Spørgsmålet om, hvordan et eventuelt screeningsprogram kan implementeres i Danmark, vil blive forsøgt besvaret i en fremtidig artikel. Når resultaterne fra de europæiske studier foreligger, forventer vi at kunne vurdere, hvad der taler for, og hvad der taler imod at CT screene for lungecancer.

**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

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

### LITTERATUR

1. 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.
2. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al. Screening for lungcancer med lavdosis CT – danske og udenlandske resultater. *Ugeskr Læger* 2014;176:V05140283.
3. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. *Thorax* 2012;67:296-301.
4. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013;369:910-9.
5. Zahl P-H, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of overdiagnosis. *Br J Cancer* 2013;109:2014-9.
6. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:269-74.
7. Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V et al. Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2012;2:e000663.
8. Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH et al. CT-screening for lung cancer does not

- increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. *BMC Cancer* 2012;12:188.
9. Ashraf H, Tønnesen P, Holst Pedersen J et al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009;64:388-92.
  10. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014;69:574-9
  11. van der Aalst CM, van den Bergh KAM, Willemsen MC et al. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax* 2010;65:600-5.
  12. Goulart BHL, Bensink ME, Mummy DG et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:267-75.
  13. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB et al. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS One* 2013;8:e71379.
  14. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1841-8.
  15. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH et al. Healthcare costs in the Danish randomised controlled lung cancer CT-screening trial: a registry study. *Lung Cancer* 2013;83:347-55.
  16. van de Wiel JCM, Wang Y, Xu DM et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol* 2007;17:1474-82.
  17. Saghir Z, Dirksen A, Rasmussen JF et al. In lung cancer screening by CT incidental findings are frequent and often of clinical importance. *American Thoracic Society*, 2012:A5072.
  18. Field JK, Hansell DM, Duffy SW et al. CT screening for lung cancer: countdown to implementation. *Lancet Oncol* 2013;14:e591-e600.
  19. AAFP. Lung Cancer. [www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/lung-cancer.html](http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/lung-cancer.html) (6. apr 2014).
  20. Field JK, Aberle DR, Altorki N et al. The International Association Study Lung Cancer (IASLC) Strategic Screening Advisory Committee (SSAC) response to the USPSTF Recommendations. *J Thorac Oncol* 2014;9:141-3.

## AKADEMISKE AFHANDLINGER

Morten Ølgaard Jensen:

### Biomechanical aspects of mitral valve function and repair

Disputats

**E-MAIL:** dr.morten.jensen@gmail.com

**UDGÅR FRA:** Health, Aarhus Universitet.

**FORSVARET FINDER STED:** den 6. marts 2015, kl. 14.00, Auditorium 424, Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet, Aarhus.

**OPPONENTER:** Robert Klautz, Holland, Neil B. Ingels, USA, og Henning Mølgaard.



Morten Bundgaard-Nielsen:

### Perioperative individualized goal-directed fluid therapy

Methodological and clinical aspects

Disputats

**E-MAIL:** morten.bundgaard-nielsen@regionh.dk

**UDGÅR FRA:** Enhed for kirurgisk patofysiologi, Juliane Marie Centret og Anæstesi-afdelingen, Abdominalcentret, Rigshospitalet.

**FORSVARET FINDER STED:** den 13. marts 2015, kl. 14.00 i auditorium 1, Rigshospitalet, København.

**OPPONENTER:** Mike Grocott, Storbritannien, Else Tønnesen og Anders Perner.



Martin Lindberg-Larsen:

### Early morbidity after bilateral and revision hip and knee arthroplasty in Denmark

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** martin@dadlnet.dk

**ARBEJDET UDGÅR FRA:** Enhed for Kirurgisk Patofysiologi, Rigshospitalet, og Lundbeckfondcentret for fast-track hofte- og knæalloplastik.

**FORSVARET FINDER STED:** den 12. marts 2015, kl. 14.00, Teilum-bygningen, Auditorie B, Rigshospitalet, København.

**BEDØMMERE:** Jes Bruun Lauritzen, Henrik Malchau, USA, Johan Kärrholm, Sverige.

**VEJLEDERE:** Henrik Kehlet, Torben Bæk Hansen, Søren Solgaard og Henrik Husted.

