

Screening met een thoracale lage-dosis-CT-scan vermindert de sterfte na 10 jaar door longkanker bij mannelijke actieve of ex-rokers

Referentie

de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med 2020;382:503-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Leidt screening met een thoracale lage-dosis-CT-scan in vergelijking met geen screening tot een afname van de 10-jarige longkankerspecifieke mortaliteit bij mannelijke actieve of ex-rokers?

Achtergrond

Longkanker is de belangrijkste oorzaak van kankersterfte en is voor een groot deel te wijten aan roken. Rokers zouden dus voordeel kunnen halen uit longkankerscreening, een onderwerp dat al lange tijd omstreden is. De Amerikaanse studie NLST ('National Lung Screening Trial'), waarvan de eerste resultaten in 2011 werden gepubliceerd, toonde een vermindering van 20% in longkankersterfte met screening door middel van thoracale computertomografie (CT) in vergelijking met een eenvoudige thoraxradiografie (1). De resultaten op langere termijn toonden aan dat 303 mensen moesten worden gescreend om één overlijden door longkanker te voorkomen (2). Deze resultaten, die ook werden besproken in Minerva, stimuleerden longkankerscreening door middel van thoracale CT in de medische praktijk in de Verenigde Staten (3-5). Tien jaar later bevestigde de NELSON (Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek) studie, de eerste grote Europese gerandomiseerde studie over dit onderwerp, het belang van thoracale computertomografie voor de opsporing van longkanker.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: huidige rokers (die in de voorbije 2 weken sigaretten hebben gerookt) of ex-rokers die >15 sigaretten per dag hebben gerookt gedurende >25 jaar of >10 sigaretten per dag gedurende >30 jaar; een ex-roker definieerde men als iemand die minstens 10 jaar gestopt is met roken
- exclusiecriteria: matige tot ernstige gezondheidsproblemen en niet in staat zijn om twee trappen te doen; lichaamsgewicht van meer dan 140 kg; voorgeschiedenis van melanoom, nier- of borstkanker; diagnose van longkanker of een behandeling voor longkanker in de voorbije 5 jaar; een thorax-CT-scan in het voorbije jaar
- rekrutering van de proefpersonen in 2003 en 2005 door middel van een vragenlijst die werd verstuurd naar 606 409 personen in de leeftijdsklasse van 50 tot 74 jaar, geselecteerd uit de bevolkingsregisters in 4 regio's in Nederland en België
- in totaal kwamen 30 959 van de 150 920 personen die de vragenlijsten terugstuurd in aanmerking en werden ze allemaal uitgenodigd om deel te nemen; 15 822 personen (51,1%) gaven schriftelijk hun geïnformeerde toestemming en ondergingen een eerste (1:1) randomisatie van december 2003 tot juli 2006; 30 deelnemers stierven na het geven van hun geïnformeerde toestemming en vóór de datum van de randomisatie; in totaal namen dus 15 792 mensen deel aan de studie (13 195 mannen, 2 594 vrouwen en 3 deelnemers van wie het geslacht onbekend was)

- men randomiseerde 13 195 mannen, 6 583 naar de screeningsgroep en 6 612 naar de controlegroep; de basiskenmerken verschilden niet significant tussen beide groepen; bij randomisatie was in elke groep de mediane leeftijd van de deelnemers 58 jaar en de mediane rookgeschiedenis 38,0 pakjaren; in totaal was 44,9% van de deelnemers ex-roker.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen die

- een screening met CT-scan ondergingen of niet gescreend werden (de controlegroep); deelnemers in de screeningsgroep werden uitgenodigd om op vier tijdstippen (bij de randomisatie en vervolgens op 1 jaar, 3 jaar en 5,5 jaar) een screening met een lage-dosis-CT-scan te ondergaan in vier verschillende centra; naast lokale protocollering werden alle beelden centraal geanalyseerd met behulp van halfautomatische software; op basis van het volume en de volumeverdubbelingstijd was het resultaat van de screening negatief, onbepaald of positief; de ontdekte nodules werden volgens hetzelfde behandelprotocol behandeld (6)
- na ongeveer 5, 7 en 10-11 jaar van volledige follow-up extraheerde men de follow-upgegevens uit de nationale registers; voor 18 personen (13 mannen en 5 vrouwen) was dat niet mogelijk omdat het digitale toestemmingsformulier niet kon worden opgehaald; voor de 3 Nederlandse centra verkreeg men de gegevens van het protocol, de diagnose en het stadium van kanker, de behandeling, de vitale toestand en de doodsoorzaak via het Centrum voor Genealogische en Heraldische Studie, het Centraal Bureau voor de Statistiek en het Kankerregister; voor het Belgisch centrum (Leuven) waren er bevolkingsgegevens beschikbaar over de datum van randomisatie, het geslacht, de datum van diagnose van longkanker, de datum van overlijden en de doodsoorzaak
- opgemerkt moet worden dat het onderzoek zich richtte op mannen want bij de start (2000-2004) kwam slechts een klein aantal vrouwen in aanmerking voor deelname; vanwege het belang om ook vrouwen te includeren werd een steekproef van vrouwen met een hoog risico gevraagd om deel te nemen (in het artikel "subanalyse" genoemd)
- stratificatie van de randomisatie naargelang de blootstelling aan asbest, zoals oorspronkelijk gepland, bleek niet realiseerbaar bij gebrek aan adequate informatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vergelijking van de longkankerspecifieke mortaliteit tussen de screenings- en de controlegroepen (bij mannen; subanalyse bij vrouwen) op basis van het intention-to-screen-principe
- secundaire uitkomstmaten: vergelijking van de mortaliteit door alle oorzaken en van de incidentie van de eerste geregistreerde diagnose van longkanker tussen beide groepen.

Resultaten

- na een follow-up van 10 jaar waren respectievelijk 156 en 206 mannen met een gekende datum van diagnose overleden aan longkanker in de screenings- en in de controlegroep (respectievelijk 2,50 en 3,30 sterfgevallen per 1 000 persoonsjaren), wat een cumulatief sterftcijfer voor longkanker oplevert van 0,76 (met een 95% BI van 0,61 tot 0,94; $p=0,01$); de mortaliteit door alle oorzaken na 10 jaar follow-up was 13,93 en 13,76 sterfgevallen per 1 000 persoonsjaren respectievelijk in de screenings- en de controlegroep (rate ratio 1,01 met 95% BI 0,92 tot 1,11)
- subanalyse van de kleine steekproef van vrouwen (met een gekende datum van longkankerdiagnose) toonde een niet-significant resultaat met een longkankersterftcijfer van 0,67 (95% BI 0,38 tot 1,14) na 10 jaar follow-up
- na 10 jaar follow-up bedroeg de cumulatieve incidentie van longkanker 5,58 en 4,91 gevallen per 1 000 persoonsjaren voor mannelijke deelnemers respectievelijk in de screeningsgroep (341 kankers) en de controlegroep (304 kankers) (rate ratio van 1,14 met 95% BI van 0,97 tot 1,33)
- 59,0% (203 van de 344) van alle longkankers in de screeningsgroep werden bij de screening ontdekt en 12,8% (44 van de 344) waren intervalekankers; longkanker die men door screening ontdekte, werd veel vaker gediagnosticeerd in stadium IA of IB (58,6%), terwijl slechts 14,2%

(screeninggroep) en 13,5% (controlegroep) van de deelnemers met de diagnose van longkanker buiten de screening zich in stadium IA of IB bevond; van de gediagnosticeerde longkankers was bijna de helft stadium IV terwijl dat dit aandeel slechts 9,4% bedroeg bij de door screening opgespoorde kankers

- een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd voor longkankersterfte, meer bepaald voor de 50% van de deelnemers die voldeden aan de inclusiecriteria van de NLST (The U.S.-based National Lung Screening Trial); bij mannen die in aanmerking kwamen voor inclusie in de NLST bedroeg na 10 jaar follow-up de rate ratio voor overlijden door longkanker 0,82 (met 95% BI van 0,64 tot 1,05); indien men rekening zou houden met alle sterfgevallen door longkanker, dus ook met de gevallen zonder bekende datum van diagnose, zou de rate ratio 0,76 (95% BI 0,62 tot 0,94) bedragen bij alle mannen in de NELSON-studie en 0,81 (95% BI 0,63 tot 1,04) bij alle mannen die voor de NLST in aanmerking komen
- in totaal werden 22 600 CT-scans uitgevoerd in de screeningsgroep; de deelname aan de verschillende screeningsmomenten bedroeg gemiddeld 90,0% (met 95% BI van 76,9 tot 95,8); bij 9,2% van de CT-scans (2 069 van 22 600) was wegens een ‘onbepaald’ resultaat een herhaling van de CT-scan nodig om de verdubbelingstijd van het volume van een verdachte nodule te kunnen berekenen; tijdens de screening bij randomisatie was het percentage ‘onbepaalde’ tests het hoogst (19,7%), waarna het in de jaren 1 tot 5 daalde tot een percentage tussen 1,9% en 6,7%; tijdens de follow-up verdween 55% van de nieuwe nodules; ten slotte waren 467 van de 22 600 CT-scans (2,1%) positief en moesten verder onderzocht worden, wat leidde tot 203 longkankers die door screening waren ontdekt; de totale positieve voorspellende waarde van een positieve screeningstest bedroeg 43,5%; dit betekent dat 264 van de 22 600 geselecteerde deelnemers (1,2%) over alle screeningsmomenten heen een vals-positief resultaat hadden
- er zijn geen ongewenste gebeurtenissen gemeld.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij personen met een hoog risico de mortaliteit door longkanker significant lager is bij degenen die gescreend worden met een volumetrische CT in vergelijking met degenen die niet gescreend worden.

Financiering van de studie

De Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en -ontwikkeling, het KWF Kankerbestrijding, de Stichting Innovatiefonds Zorgverzekeraars, de G.Ph. Verhagen Stichting, de Rotterdamse Oncologic Thoracic Study Group, het Erasmus Trust Fund, Stichting tegen Kanker, Vlaamse Liga tegen Kanker, Lokaal Gezondheidsoverleg (LOGO) Leuven. Siemens Duitsland leverde vier werkstations en software voor volumemetingen.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige van de onderzoekers hebben honoraria ontvangen of hebben contracten met fabrikanten, waaronder Siemens.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De populatie van rokers is duidelijk gedefinieerd. De definities komen echter niet overeen met die van de Amerikaanse NLST-studie. Slechts 50 procent van de Europese patiënten zou daarvoor in aanmerking gekomen zijn. Het voordeel van de NELSON-studie is dan men een echte controlearm zonder screening voorzag, terwijl men in de NLST-studie een röntgenonderzoek van de borstkas als controlearm nam.

Randomisering gebeurde centraal door een externe operator. Het oorspronkelijke protocol werd herzien en gewijzigd in 2006, toen de werving van de deelnemers was afgerond.

In eerste instantie was voorzien om alleen mannen te rekruteren, gezien het lage percentage vrouwen dat rookte in die tijd. Vrouwen werden intussen echter wel geïncludeerd en in een aparte analyse opgenomen.

De keuze van de primaire en de secundaire uitkomstmaten is correct en duidelijk gedefinieerd en geanalyseerd. De analyse gebeurde volgens intention to screen. Het artikel vermeldt niet hoeveel proefpersonen gescreend moeten worden om één overlijden door longkanker te voorkomen. Na een eigen berekening komen we op een NNS van ongeveer 130 uit.

De studie omvatte centra uit twee landen, Nederland en België. De gegevensextractie van de deelnemers, met inbegrip van de doodsoorzaak, gebeurde door het raadplegen van de nationale registers. De procedure wordt in het artikel duidelijk gerapporteerd voor de Nederlandse centra in tegenstelling tot de Belgische instellingen.

De steekproefgrootte berekende men op basis van een geschatte power van 90% en er werd tweezijdig getest. Het protocol werd nauwkeurig opgevolgd met een geringe uitval van patiënten. De auteurs melden geen ongewenste effecten. Zij hadden echter geen toegang tot de gegevens van de verslagen en de behandelingen. Hoewel dit in het protocol is opgenomen, wordt in het artikel geen melding gemaakt van de gevolgen van screening (of het ontbreken daarvan) voor de levenskwaliteit. De impact van deelname aan het onderzoek op het verder roken van de gerandomiseerde proefpersonen blijft ook onbekend. De auteurs baseren de screening op basis van de meting van het volume van de nodules en niet, zoals vaak het geval is, op een unidimensionale of bidimensionale meting (6). Ze gebruikten radiologische software om deze volumes te berekenen. Bij de zogenaamde ‘onbepaalde’ gevallen maakten herhaalde CT-scans het mogelijk om nodules al dan niet als verdacht te classificeren.

Interpretatie van de resultaten

De primaire (longkankermortaliteit) en secundaire (mortaliteit door alle oorzaken en incidentie van de eerste geregistreerde diagnose van longkanker) uitkomstmaten worden nauwkeurig geanalyseerd en zijn bij mannen in het voordeel van screening. De apart gerapporteerde analyse voor vrouwen heeft te weinig power om conclusief te zijn, ook al is de tendens in het voordeel van screening. Idealiter zou de studie op een adequate statistische manier herhaald moeten worden bij vrouwen.

Deze resultaten komen overeen met die van de Amerikaanse NLST-studie. Er is echter een groot verschil tussen de twee studies met betrekking tot de controlearm: geen screening in de Europese en screening door middel van een RX-thorax in de Amerikaanse studie.

Een van de problemen bij studies over screening zijn de vals-positieven. De methode van volumetrische detectie van nodules, herhaald onderzoek in geval van een onbepaalde diagnose (9,2%), maakte het mogelijk om het percentage patiënten met een vals-positieve test te verminderen ten opzichte van de Amerikaanse studie: 2,1% (NELSON) tegenover 24% (NLST). In het geval van een positieve test waren de positieve voorspellende waarden voor longkanker respectievelijk 43,5% en 3,8%. De aanvankelijke overdetectie als gevolg van onbepaalde resultaten heeft een tijdelijk negatief effect op de levenskwaliteit van de deelnemers, zoals blijkt uit een studie met een steekproef van 733 patiënten (7).

Men moet er echter rekening mee houden dat volumetrie in veel centra nog niet is ingeburgerd. In de studie leidde dit tot een algoritme voor de oppuntstelling van gedetecteerde nodules (6). Als men de NELSON-studie wil extrapoleren naar de eigen praktijk is het daarom zeer belangrijk om dezelfde methodologie te gebruiken en de radiologen te overtuigen de gepaste software aan te kopen.

De werving van deelnemers gebeurde niet op klinische basis (ontmoeting arts-patiënt) maar door middel van een brief die men verstuurde naar doelpersonen die in de bevolkingsregisters werden geïdentificeerd. Patiënten die gerandomiseerd werden voor een CT-scan werden naar de universitaire radiologieafdelingen van de deelnemende instellingen gestuurd. In het geval van een positieve test werd de patiënt doorverwezen naar zijn of haar behandelend arts voor de diagnostische oppuntstelling en de behandeling van eventueel geconstateerde kanker. De klinische gegevens extraheerde men eveneens uit de registers. Daarom is er geen sprake van een klinische follow-up van de deelnemers. Dit is een van de zwakke punten van de NELSON-studie, maar ook van de NLST-studie.

Om deze reden was het niet mogelijk om het effect van de screening op het verder roken van de deelnemers te evalueren. De onderzoekers die zich bewust zijn van deze potentiële bias vroegen daarom aan een steekproef van Nederlandse deelnemers om een vragenlijst in te vullen (8). Zij constateerden in

beide armen een grotere tendens om te stoppen met roken dan in de algemene bevolking. In de niet gescreende groep was de kans om te stoppen met roken groter dan in de gescreende groep.

De studie voorziet een economische evaluatie, maar deze wordt niet vermeld in het artikel. Een economische evaluatie zal overigens niet eenvoudig zijn zonder nauwkeurige klinische gegevens. Ze mag immers niet beperkt blijven tot de radiologische onderzoeken, maar moet ook de diagnostische oppuntstellingen en de toegediende behandelingen in overweging nemen, met inbegrip van deze die onnodig waren in het geval van vals-positieven. Hetzelfde geldt voor de beoordeling van de ongewenste effecten.

Tot slot is er geen effect van de screening op de globale mortaliteit waargenomen. Dit was een secundaire doelstelling van de studie maar er was onvoldoende power om hiervoor een significant verschil aan te tonen. Ook de NLST-studie toonde geen effect op de globale mortaliteit.

Besluit van Minerva

De Nelson-studie toont aan dat de sterfte aan longkanker bij risicovolle rokers aanzienlijk lager is bij degenen die een lage-dosis-CT-scan met volumetrische beoordeling van nodules hebben ondergaan die zijn ontdekt bij de randomisatie en vervolgens op 1 jaar, 3 jaar en 5,5 jaar, dan bij degenen die niet zijn gescreend. Er was geen significant effect op de globale mortaliteit. Volgens het onderzoeksprotocol was 2,1% van de uitgevoerde CT-scans positief met een positieve voorspellende waarde van 43,5% voor longkanker. De NNS kan worden berekend op ongeveer 130 gescreende personen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Naar aanleiding van de NLST-studie is voor Amerikanen longscreening tot de standaardpraktijk gaan behoren, zoals aanbevolen door het NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (9) en het CHEST (American College of Chest Physicians) (10). In Europa wilden de wetenschappelijke verenigingen, de European Society of Radiology (ESR) en de European Respiratory Society (ERS) (11), de Oncologiegroep van de Société de Pneumologie de langue française (SPLF) (12) of de European Society of Medical Oncology (ESMO) (13) geen sterke aanbevelingen doen op basis van de Amerikaanse studie alleen.

De Europese richtlijnen zullen hoogstwaarschijnlijk evolueren naar een positieve aanbeveling voor de screening van longkanker door middel van een CT-scan bij risicopersonen. Echter mag men niet uit het oog verliezen dat deze opsporing uitgevoerd zal moeten worden volgens het protocol van de NELSON-studie, zijnde een CT-scan met lage dosis volgens een algoritme dat gebaseerd is op het volume van de gedetecteerde nodules. De berekening van de kosteneffectiviteit zal op basis van deze studie echter zeer moeilijk zijn.

Referenties zie website