

# Opsporen van risicopatiënten voor longkanker in de eerste lijn

**Duiding:** T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

**Referentie:** Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected lung cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Brit J Gen Pract* 2011;e715-23.

## Klinische vraag

Wat is de waarde van een diagnostisch algoritme bestaande uit symptomen en risicofactoren om gevallen van longkanker in de eerste lijn vroegtijdig op te sporen?

## Achtergrond

De prognose van longkanker is afhankelijk van het stadium waarbij de diagnose gesteld wordt<sup>1</sup>. Een vroegtijdige diagnose zou mogelijk gemaakt kunnen worden door systematische screening en door tijdige doorverwijzing van symptomatische patiënten in de eerste lijn.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 3 748 456 patiënten van 30 tot 84 jaar (gemiddelde leeftijd 49 jaar), tussen 1 januari 2000 en 30 september 2010 geregistreerd in het elektronisch medische dossier van 564 huisartsenpraktijken in Engeland en Wales; 51% nooit gerookt; 17% ex-rokers
- exclusiecriteria: patiënten zonder postcode-gerelateerde **Townsendscore**, met een voorgeschiedenis van longkanker, met een red flag-symptoom (hemoptysis, verminderde eetlust, recent gewichtsverlies) in de voorbije 12 maanden.

### Onderzoekopzet

- prospectief cohortonderzoek, omvatte alle huisartspraktijken van Engeland en Wales die sinds minstens één jaar het EMIS®-systeem gebruikten (Egton Medical Information Systems)
- clustergerandomiseerde verdeling van de studiepopulatie in twee cohorten:
- 'derivation' cohort (2/3<sup>de</sup> van de populatie): Cox regressie analyse van verschillende alarmsymptomen, demografische gegevens en co-morbiditeit die een diagnose van longkanker (in het EMD of in een nationale databank) binnen de twee jaar voorspellen; variabelen met statistisch significante ( $p < 0,01$ ) **HR**  $< 0,80$  of  $> 1,20$  opgenomen in diagnostisch algoritme
- 'validation' cohort: evaluatie van de diagnostische accuraatheid (ROC) van het algoritme met de huidige NICE-richtlijn als referentie (raadt verwijzing voor uitsluiten/aantonen van longkanker aan bij (ex-)rokers ouder dan 40 jaar (risicogroep) met hemoptoë (alarmsymptoom).

### Uitkomstmeting

- sensitiviteit en positieve voorspellende waarde van het diagnostisch algoritme om longkanker binnen de twee jaar te voorspellen
- analyse volgens geslacht.

### Resultaten

- geselecteerde variabelen in het 'derivation cohort': hemoptysis, verminderde eetlust, gewichtsverlies, hoest, BMI, Townsendscore, rookstatus, COPD, anemie, voorafbestaande kanker (enkel bij vrouwen)

- diagnostische accuraatheid van het algoritme in het 'validation cohort': ROC 0,92 (95% BI 0,91 tot 0,93), zowel voor mannen als voor vrouwen
- sensitiviteit en PPV van het algoritme bedroeg resp. 77,3% en 1,3% voor de 10% patiënten met een risico  $> 0,37\%$  om binnen twee jaar een diagnose van longkanker te krijgen.

### Besluit van de auteurs

Het algoritme kan goed discrimineren en berekenen en zou een rol kunnen spelen in het identificeren van patiënten met het hoogste risico van longkanker waardoor een vroegtijdige verwijzing en op puntstelling mogelijk wordt.

**Financiering van de studie:** geen externe financiering

**Belangenconflicten van de auteurs:** beide auteurs zijn werknemer bij de software producent (Clin Risk Ltd) van het algoritme; de eerste auteur deelt bovendien belangen bij de producent van EMIS®.

### Methodologische beschouwingen

Deze prospectieve studie heeft een grote interne validiteit omwille van de grote groep patiënten, de langdurige opvolging, de afwezigheid van **selectie-, recall en responder bias**.

Voor sommige symptomen of risicofactoren is **informatiebias** echter niet uitgesloten. Milde symptomen zijn misschien onvoldoende aan de huisarts gemeld of onvolledig in het dossier opgenomen. Ook is het niet uitgesloten dat sommige ex-rokers zich onterecht als nooit-rokers rapporteerden. Omdat familiale voorgeschiedenis van longkanker niet routinematig werd nagevraagd kan ook daar onderrapportering mogelijk zijn. Daardoor kunnen de hazard ratio's voor milde symptomen, rookstatus en familiale voorgeschiedenis van longkanker vals verlaagd zijn. Volgens de auteurs zou de incidentie van longkanker in de medische dossiers van de huisartsen overeenkomen met deze van het nationaal kankerregister. Een belangrijke beperking van de studie is echter dat het stadium van longkanker noch in de medische dossiers van de huisartsen, noch in het nationale kankerregister opgenomen is. Uit deze studie kunnen we bijgevolg niet afleiden of het diagnostische algoritme kan leiden tot een vroegtijdigere diagnose van longkanker en onrechtstreeks tot een betere (longkankerspecifieke) mortaliteit. Het gebruik van eenzelfde cohort voor derivatie en validatie van het algoritme is enerzijds methodologisch wel correct, maar verlaagt anderzijds de externe validiteit van de resultaten.

### Interpretatie van de resultaten

Na validatie van het algoritme blijkt dat de sensitiviteit matig goed is maar dat de positief voorspellende waarde eerder laag uitvalt. Onrechtstreeks kunnen we hieruit afleiden dat het algoritme veel vals-positieven oplevert en dat de specificiteit bijgevolg laag is. Waarom de auteurs geen cijfers geven voor specificiteit, negatieve voorspellende waarde en likelihoodratio is onduidelijk. De auteurs verklaren evenmin waarom een persoonlijke voorgeschiedenis van kanker bij vrouwen wel en bij mannen geen risicofactor vormt. Heeft dit verschil te maken met het feit dat vrouwen op jongere leeftijd geconfronteerd worden met borstkanker?

De resultaten zijn niet extrapolieerbaar naar de eerste lijn buiten het V.K. gelet op de verschillen in structuur van de gezondheidszorg en de mogelijkheid van een verschil in incidentie van longkanker tussen het V.K. en België.

### Andere studies

De resultaten van deze studie dienen geïnterpreteerd te worden in het licht van de recente publicaties van de PLCO-<sup>2</sup> en NLST-<sup>3</sup> studies. In de PLCO-studie vond men na dertien jaar geen verschil in incidentie van longkanker, mortaliteit door longkanker en globale mortaliteit tussen jaarlijkse RX thorax en usual care gedurende drie jaar. In de NLST-studie vond men na 6,5 jaar wel een daling van de mortaliteit door longkanker met jaarlijkse CT thorax versus RX thorax gedurende drie jaar (NNT 308). Er was geen verschil in globale mortaliteit. Een verklaring voor het verschil in resultaat tussen de PLCO- en de NLST-studie zou kunnen zijn dat men in de NLST-studie alleen personen met een voorgeschiedenis van meer dan 30 pakjaren includeerde. Echter, in een secundaire analyse van de PLCO-studie met alleen personen die dezelfde kenmerken als de populatie in de NLST-studie hadden, zag men evenmin een daling van de mortaliteit door longkanker. Deze vaststelling doet vermoeden dat RX thorax als screeningsmiddel voor longkanker uitgesloten is<sup>4</sup>.

Zowel in de PLCO- als in de NLST-studie was het aantal vals-positieven groot (tot 95% in de NLST-studie). Dat gaf aanleiding tot heel wat nutteloze bijkomende onderzoeken<sup>5</sup>, waarbij naast

psychologische belasting ook een duidelijke toename van ongewenste effecten (pneumothorax, atelectase, infectie) werd vastgesteld<sup>4</sup>. De meerwaarde van een algoritme op basis van symptomen en risicofactoren (zoals roken) zou erin kunnen liggen om een risicopopulatie te identificeren waarbij gericht beeldvorming kan gebeuren om gevallen van longkanker vroegtijdig op te sporen. De studie van Hippisley-Cox et al. was echter niet opgezet om dit aan te tonen. Momenteel is er wel een studie lopende waarbij het effect van screening met spiraal CT versus usual care wordt onderzocht bij patiënten met een verhoogd risico van longkanker volgens een diagnostisch model<sup>6</sup>.

### Besluit Minerva

Deze studie besluit dat een diagnostisch algoritme bestaande uit symptomen en risicofactoren zou kunnen leiden tot de identificatie van een groep patiënten met verhoogd risico om binnen de twee jaar longkanker te krijgen. Deze winst gaat echter gepaard met een groot aantal vals-positieven. Of de implementatie van het algoritme ook zal leiden tot een daling van de (longkankerspecifieke) mortaliteit is niet uit deze studie af te leiden.

### Voor de praktijk

Volgens de NICE-richtlijn over diagnose en behandeling van longkanker is een vroege diagnose van longkanker belangrijk. Systematische screening wordt hiervoor niet aangeraden. Ook voor case-finding met CT thorax is volgens de richtlijn geen winst op het vlak van mortaliteit aangetoond<sup>7</sup>. In een andere NICE-richtlijn over beleid bij vermoeden van kanker blijkt dat huidige of ex-rokers, patiënten met COPD door roken, met asbestose of met een voorgeschiedenis van kanker sneller (<3 weken) moeten doorgestuurd worden (GRADE C) wanneer zich suggestieve symptomen voor longkanker (hemoptysis, borstkas- en schouderpijn, dyspnee, gewichtsverlies, heesheid, clubbing, cervicale of supraclaviculaire lymfeklieren, hoesten) voordoen<sup>8</sup>. De huidige studie stelt deze aanbeveling niet in vraag.

### Referenties

1. van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR, van Den Bosch JM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000;117:374-9.
2. Oken MM, Hocking WC, Kvale PA, et al; PLCO Project Team. Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1865-7.
3. The National Lung Screening Trial Research Team, 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.
4. Lacasse Y. Screening with chest radiography did not reduce lung cancer mortality in older patients. *ACP Journal Club* 2012;156:JC3-8.
5. Gross CP. Screening with low-dose computed tomography reduced lung cancer mortality in high-risk patients. *ACP Journal Club* 2011;155: J5-6.
6. 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.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. The diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Cancer, April 2011.
8. The National Collaborating Centre for Primary Care. Referral guidelines for suspected cancer in adults and children. April 2011.