

De waarde van een predictief model voor vroegtijdige diagnostiek van longkanker?

Klinische vraag

Welke gegevens uit de huisartsdossiers van patiënten bij wie naderhand longkanker is vastgesteld, kunnen gebruikt worden om een predictief model uit te werken voor vroegtijdige diagnostiek van longkanker?

Referentie Iyen-Omofoman B, Tata LJ, Baldwin DR et al. Using socio-demographic and early clinical features in general practice to identify people with lung cancer earlier. *Thorax* 2013;68:451-9.

Duiding Alain Van Meerhaeghe, pneumologue, Hôpital Vésale Charleroi

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- gegevens van 40-plussers uit «The Health Improvement Network» (THIN), een representatieve databank van huisartspraktijkgegevens in het V.K.
- voor de uitwerking van het predictieve model: alle patiënten gediagnosticeerd met longkanker tussen januari 2000 en juli 2009 en die al meer dan 1 jaar opgenomen waren in de databank (n=12074) versus 120731 gematchte controlepatiënten, retrospectief onderzocht
- voor de prospectieve validatie van het predictieve model: cohort van 1826293 patiënten ouder dan 39 jaar op 29 juli 2009; diagnose van longkanker bij 1728 patiënten over 1 jaar.

Onderzoekopzet

- case-control studie om het predictieve model te ontwikkelen en prospectieve studie om het predictieve model te valideren
- geanalyseerde predictieve variabelen: leeftijd (in leeftijdsgroepen van 5 jaar), geslacht, socio-economische status (Townsend deprivatiescore, per kwintiel) en antecedenten van tabaksgebruik
- geanalyseerde symptomen: de symptomen opgenomen in de NICE-richtlijn³: hemoptoë en alle andere persisterende en onverklaarbare symptomen (hoest, thoracale- of schouderpijn, dyspnoe, gewichtsverlies, heesheid) samen met de 6 symptomen en diagnoses die het meest voorkwamen in de patiëntendossiers (bovenste en lage luchtweginfecties, niet-specifieke longinfectie, obstipatie, depressie, COPD)
- gegevens over thorax radiografieën, bloedtesten en aantal consultaties; identificatie van alle symptomen, diagnostische onderzoeken en andere huisartsconsultaties in de periode van 4 tot 24 maanden vóór de diagnose van longkanker.

Uitkomstmeting

- opbouw van het predictieve model aan de hand van een multivariate, logistische regressie-analyse met alleen de variabelen die in een univariate analyse verband hielden met de diagnose van longkanker ($p < 0,05$)
- validatie van het predictieve model: vergelijking van de sensitiviteit en de specificiteit bij verschillende cut-off waarden; evaluatie van het discriminerende vermogen van het model door het berekenen van de **ROC-curve** en de **'area under**

Achtergrond

De vijfjaarsoverleving bij longkanker is sterk afhankelijk van het stadium van de aandoening, dat aangegeven is door de TNM-classificatie ('Tumour Nodules Metastases'). Bij een niet-kleincellig longcarcinoom varieert de overleving van 73% voor de stadia pT1a naar 13% voor de stadia pT4¹. Of er al dan niet een curatieve behandeling mogelijk is, is sterk afhankelijk van het stadium op het ogenblik van de diagnose. In het V.K. liggen de overlevingskansen lager dan in andere, vergelijkbare landen. Daarom hebben epidemiologen uit Nottingham een predictief model uitgewerkt en gevalideerd dat een diagnose in een eerder stadium moet mogelijk maken. In tegenstelling tot een eerder ontwikkeld predictiemodel², excluderen deze auteurs de symptomen die zich voordoen in de periode die onmiddellijk voorafgaat aan de diagnose, en trachten ze op die manier predictieve variabelen te valideren om de diagnose eerder te kunnen stellen.

the curve' (AUC); vergelijking van het predictiemodel met de sensitiviteit en de specificiteit van het model dat NICE aanbeveelt en dat alleen op symptomen gebaseerd is³.

Resultaten

Case-control studie

- gemiddelde follow-up vóór de diagnose: 9,5 jaar in de gevalengroep en 9,1 jaar in de controlegroep
- variabelen geïnccludeerd in de finale, multivariate regressie-analyse: leeftijd, geslacht, Townsend deprivatiescore in kwintielen, tabaksgebruik (status en hoogste dagelijkse sigarettengebruik (>40 sigaretten per dag)), aantal huisartsconsultaties voor andere redenen; behouden symptomen en diagnoses: hoest, hemoptoë, dyspnoe, gewichtsverlies, lage luchtweginfecties, niet-specifieke longinfecties, COPD, thoracale- of schouderpijn, heesheid en bovenste luchtweginfecties (=verklarende variabelen)
- ontwikkeling van het predictieve model: de kans op longkanker verhoogt met de leeftijd, met een grotere socio-economische deprivatie, een hoger sigarettengebruik (vooral bij actieve rokers) en mannelijk geslacht

Validatie van het model

- AUC=0,88; bij toepassing van de symptomen uit het NICE-model moeten significant meer patiënten thorax radiografie ondergaan om hetzelfde aantal terecht-positieven te bekomen (AUC=0,64).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun nieuw model substantieel performanter is dan het huidige NICE-model en dan alle andere vergelijkbare modellen. Het model kan vroegtijdig longkanker voorspellen en detectie mogelijk maken in een curatief stadium, omdat huisartsen met dit model beter de risico's kunnen stratifiëren bij hun patiënten. Een klinische studie moet nog het absolute voordeel voor de patiënten en de kosteneffectiviteit van het model onderzoeken in de praktijk.

Financiering van de studie doctoraatsbeurs van het Economic and Social Research Council (V.K.)

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze observationele studie is eerst retrospectief opgezet (case-control) en nadien prospectief (validatiecohort). De auteurs onderzochten welke sociodemografische en klinische variabelen een predictieve waarde hebben om voldoende vroeg longkanker te kunnen opsporen.

Zoals in ieder observationeel onderzoek kunnen onbekende versturende factoren en bepaalde vormen van bias methodologisch een beperking zijn. De case-control studie voor de ontwikkeling van het predictieve model heeft verschillende pluspunten, onder meer een snelle en goedkope uitvoering, aangepast aan onderzoek bij aandoeningen met een lange latentieperiode en met een lage prevalentie, en de mogelijkheid om tegelijkertijd meerdere risicofactoren te evalueren.

Om bias en het effect van versturende factoren te beperken moet observationeel onderzoek voldoen aan enkele essentiële methodologische aspecten. Vooreerst moet de definitie van de 'gevallen' exact en nauwkeurig zijn; voor longkanker is de geloofwaardigheid van de diagnose zeer groot en betrouwbaar. De in- en exclusiecriteria moeten dezelfde zijn in de gevallengroep en in de controlegroep, wat in deze studie correct gebeurde. Bij ieder epidemiologisch onderzoek is de generaliseerbaarheid van de resultaten een permanente zorg. In deze studie rekruteerden de auteurs de gevallen uit een gerenommeerde, patiëntengegevensbank die representatief is voor de huisartspraktijken in het Verenigd Koninkrijk, terwijl de controlepatiënten at random geselecteerd werden uit dezelfde praktijk als de cases. Dit zijn vereisten van observationeel onderzoek waaraan dus in deze studie voldaan is.

Bij een pathologie met een relatief lage incidentie raadt men aan om per geval het aantal controlepatiënten te verhogen zodat de power van de studie toeneemt. Meer dan 4 controlepatiënten per geval verhoogt de **power** maar in beperkte mate, en we weten niet goed waarom de auteurs kozen voor 10 controlepatiënten per geval.

De validatie en de globale inschatting van de discriminerende waarde van een model aan de hand van een ROC-curve in prospectief cohortonderzoek komen tegemoet aan de kwaliteitsvereisten van het vooropgestelde doel.

De auteurs splitsten de periode voorafgaand aan de definitieve diagnose op in 2 afzonderlijke tijdsvakken (4-12 maanden en 13-24 maanden). De analyse van de symptomen, bloedtesten en huisartsconsultaties wees op een hogere odds ratio voor het risico van longkanker in de periode van 4 tot 12 maanden dan in de periode van 13-24 maanden. Alle analyses van de bovenvermelde resultaten gebeurden dus correct op de periode van 4 tot 12 maanden voorafgaand aan de diagnosestelling.

Door een methodologie toe te passen naar analogie met de ontwikkeling van de thoracoscoring in het 'Thoracic Surgery Scoring System'⁴, konden de auteurs voor elke patiënt het risico van kanker voorspellen.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten suggereren dat een combinatie van variabelen uit huisartspraktijkgegevens toelaat om de diagnose van longkanker vroeger te stellen bij deze populatie.

De predictieve waarde van een model dat gebruik maakt van variabelen uit de dagelijkse praktijk is potentieel waardevol en de toepassing is kosteloos.

Toch is het nodig om de meerwaarde van deze aanpak te vergelijken met het effect van screening. De National Lung Screening Trial (NLST) includeerde 53 454 rokers met meer dan 30 pakja-

ren⁵. Een lage-dosis-CT-scan gaf in vergelijking met een röntgenfoto van de thorax een absoluut verschil in mortaliteit van 0,28%. De **Number Needed to Screen** (NNS) om met deze techniek over 6,5 jaar 1 extra sterfgeval door longkanker te vermijden, bedraagt 353 (95% BI van 198 tot 1 612). Voor de globale mortaliteit is de NNS om 1 extra sterfgeval te vermijden berekend op 219 (95% BI van 112 tot 5 626).

Het aantal onderzoeken met een vals-positieve uitslag, resulterend in nutteloze diagnostische en therapeutische ingrepen, laat de vraag naar de kosteneffectiviteit- en de kostenbatenverhouding van deze strategie open. Daarnaast moeten we ook rekening houden met het risico van secundaire kanker door de bestraling.

Momenteel loopt er onderzoek om na te gaan in hoeverre er sprake is van overdiagnostiek (ontdekken van kanker die zonder invloed blijft op iemands verdere leven). In de NLST-studie leidde een lage-dosis-CT-scan in vergelijking met thoraxradiografie tot overdiagnose bij 120 patiënten. We kunnen evenwel alleen conclusies trekken na een opvolging op lange termijn.

De recente systematische review van Bach et al. (2012) geeft hier geen duidelijker antwoord op⁶.

Gerandomiseerde studies zoals de lopende PCLO-studie (prostate, lung, colorectal, ovarian cancer screening) zullen misschien meer licht werpen op de waarde van screening.

Een vroegtijdige diagnostiek zoals geëvalueerd in de hier besproken studie, heeft als meerwaarde dat het aantal vals-positieve testresultaten en het aantal overdiagnoses verminderen. Bovendien is de risico-inschatting met dit model kosteloos. Een prospectieve, gerandomiseerde studie zal moeten uitmaken of de voordelen van deze aanpak opwegen tegen de risico's: weegt een vermindering in diagnostische ingrepen en in aantal overdiagnoses op tegen de gevolgen van een eventuele laattijdige diagnose bij sommige van deze patiënten?

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct opgezette observationele studie suggereert dat het mogelijk is om aan de hand van eenvoudige patiëntgegevens uit de huisartspraktijk, een model te ontwikkelen om het risico van longkanker te voorspellen.

Voor de praktijk

Om vroegtijdig longkanker op te sporen in de huisartspraktijk raadt de NICE-richtlijn een predictiemodel aan dat gebaseerd is op symptomen³. Met het model van NICE moeten 421 patiënten een thorax radiografie ondergaan om bij 1 extra patiënt longkanker te detecteren. Het predictiemodel in de hier besproken studie is ontwikkeld en gevalideerd bij een Britse populatie op basis van sociodemografische en klinische gegevens in de huisartspraktijk en zou het aantal vals-positieve testresultaten kunnen verminderen, en dus ook het aantal vereiste radiografieën om bij 1 patiënt longkanker te kunnen detecteren.

Twee problemen vragen verdere opvolging: een evaluatie van dit predictief model in gerandomiseerd onderzoek en een vergelijking van het model met screeningsmethododes waarover op dit moment nog geen definitieve conclusies mogelijk zijn.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be