

**dr. Robin Cornelissen**  
 longarts Erasmus MC Rotterdam,  
 voorzitter projectgroep  
 longkankerscreening

# Vroegtijdige longkanker- screening kan prognose sterk verbeteren



GETTY IMAGES

Longkanker is wereldwijd de belangrijkste kankergerelateerde doodsoorzaak. Screening op longkanker heeft als doel om de ziekte in een vroeger stadium te ontdekken. En dat kan genezing dichterbij brengen.

**O**ndanks de ontwikkelingen in de behandeling blijft de aan longkanker gerelateerde sterfte hoog; ruim 80 procent van de longkankerpatiënten overlijdt binnen vijf jaar. Bij de detectie van longkanker is er gewoonlijk sprake van een gevorderd stadium; op dit moment is slechts bij ongeveer één op de vier patiënten een

in opzet curatieve behandeling mogelijk. De verwachting is dat bij vroegtijdige screening curatie bij een groter deel van de patiënten mogelijk is, waardoor de prognose aanzienlijk kan verbeteren.

#### **Bewijs**

Er zijn meerdere studies verricht naar de effectiviteit van longkankerscreening.

De Amerikaanse National Lung Screening Trial (NLST) is de grootste gerandomiseerde gecontroleerde studie, waarbij 53.454 mensen met een hoog risico op longkanker werden gerandomiseerd naar een lagedosis-CT-scan van de borstkas (CT-thorax) of een röntgenfoto van de borstkas (X-thorax).<sup>1</sup> De deelnemers zijn in de studie opgenomen op basis van het te verwachten risico op het ontwikkelen van longkanker, wat werd ingeschat op basis van rookprofiel en leeftijd. Kandidaten voor de studie waren tussen de 55 en 74 jaar en moesten minimaal dertig pakjaren gerookt hebben en maximaal vijftien jaar gestopt zijn met roken. Er waren drie jaarlijkse screeningsronden.

Na een follow-up van ruim zes jaar bleek bij een tussentijdse analyse dat het primaire eindpunt, een reductie in aan longkanker gerelateerde sterfte van 20 procent, was bereikt. De reductie in totale sterfte (6,7%) was tevens statistisch significant.

Bij de interpretatie van deze studieresultaten moet worden opgemerkt dat deze 20 procent afname in sterfte bereikt is met het verrichten van driejaarlijkse CT-scans en een follow-uptijd waarbij geen scans gemaakt worden. Over de grootte van het effect van een jaarlijkse screening kan, gezien het beperkte aantal screeningsronden, geen goede uitspraak gedaan worden.

Jaarlijkse screening is bijvoorbeeld uitgevoerd in de I-ELCAP-studie (Early Lung Cancer Action Program).<sup>2</sup> In deze studie werd een jaarlijkse CT-screening uitgevoerd in een risicopopulatie. Hierbij werd van alle nieuw ontdekte longtumoren ten gevolge van de screening 80 procent ontdekt in het vroegste stadium. De Duitse LUSI (Lung Cancer Screening Intervention)-studie laat daarnaast zien dat pas vanaf screeningsronde 3 het aantal gevorderde longkankers terugloopt. Dit toont aan dat het daadwerkelijke effect van screening door de NLST-studie onderschat wordt, omdat al na ronde 3 gestopt werd met screening.<sup>3</sup>

Een groot nadeel van de NLST-studie was het hoog percentage doorverwijzingen in verband met een bevinding op de CT-scan die volgens het protocol een verdere interventie noodzakelijk maakte (25%), waarbij het in 96 procent van de gevallen uiteindelijk niet bleek te gaan om een maligniteit.

### **Nelson-studie**

Recentelijk zijn de resultaten naar buiten gebracht van de Nelson-studie (het Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek). Hierin werd bij 15.792 vrijwilligers die actief rookten of gerookt hadden, geloot tussen CT-screening en observatie. Deze studie liet zien dat er een afname van aan longkanker gerelateerde sterfte was van 26 procent onder de mannelijke deelnemers (aanvan-

kelijk werden alleen mannen toegelaten in deze studie en zodoende was dit ook de groep waarvoor gepowered was). Derhalve dupliceert deze studie minimaal het resultaat van de NLST-studie, met dezelfde beperkingen als hiervoor genoemd over de grootte van het effect. Echter, door gebruik te maken van andere algoritmen (waarbij gekeken wordt naar de groeisnelheid van de gevonden afwijking) kon het percentage patiënten dat doorverwezen moest worden voor verder onderzoek evident verlaagd worden naar 2,3 procent, waarvan uiteindelijk 59 procent foutpositief bleek te zijn. De winst in all-cause mortality was 3,2 procent.

## Screening is geen vervanging voor preventie

De NLST-studie vond plaats zonder een rookstopinterventie. De afgelopen jaren is hier meer onderzoek naar gedaan en het blijkt dat de combinatie van CT-screening met een rookstopinterventie de effectiviteit en kosteneffectiviteit evident kan doen toenemen en de longkankergerelateerde sterftereductie kan verhogen van 20 naar 38 procent.<sup>4</sup>

### **All-cause mortality**

Een veelgehoorde kritische noot bij de Nelson-studie is de lage winst in all-cause mortality. Zowel de Nelson- als de NLST-studie is hierop echter niet gepowered. Hierbij moeten we in acht nemen dat een screeningsstudie structureel compleet anders is dan de reguliere interventiestudies waarbij alle geïncludeerde patiënten een ziekte hebben en middel X vergeleken wordt met de standaard op dat moment. Bij de all-cause mortality wordt aan het einde van de studie gekeken of patiënten nog in leven zijn. Bij een groep mensen

van 55 tot 75 jaar zal derhalve een deel overlijden, zeker gezien het risicogedrag dat deze mensen hebben, bijvoorbeeld het risico van hart- en vaatziekten. Als echter longkankerscreening middels CT ingevoerd wordt, zal deze groep op een later moment overlijden.

### **Kosten**

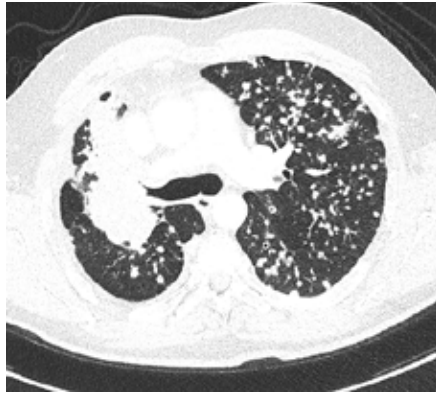
Veel studies zijn inmiddels verricht naar de kosteneffectiviteit van longkankerscreening. Voor de Nederlandse situatie wordt geschat dat screening per jaar 450 duizend CT-scans zou omvatten en dat dit 68 miljoen euro per jaar kost. Het moet wel duidelijk zijn dat dit een schatting is en dat veel aspecten nog niet geheel hierin opgenomen zijn. Primaire preventie van roken is uiteraard de meest effectieve manier om deze dodelijke ziekte te voorkomen en longkankerscreening is daar nooit een vervanging voor. De beslissing hoe longkankerscreening bekostigd moet worden, ligt uiteindelijk bij de verantwoordelijken binnen de politiek. De QALY (Quality-Adjusted Life Year) is nog niet beschikbaar voor de Nederlandse situatie, maar de recente pilot naar longkankerscreening in het Verenigd Koninkrijk liet een QALY zien van 10.000 tot 20.000 pond (11.200 tot 22.500 euro).

### **Vorbereidingen**

Screening op kanker door röntgenstralen vereist goedkeuring door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Wachtende op de publicatie van de Nelson-studie en de uiteindelijke goedkeuring kan al wel gewerkt worden aan de voorbereidingen die noodzakelijk zijn voor een zinvol screeningsprogramma. Er is al een begin gemaakt door contacten te leggen tussen radiologie, longgeneeskunde en maatschappelijke gezondheidszorg. De huisartsen en longchirurgen zijn uitgenodigd om aan te sluiten. Uiteraard is de publicatie van de Nelson-studie een moment om tot een definitief oordeel te komen over deze studie. Dan kan door middel van doorberekening van de patiëntendata berekend worden wat de meest efficiënte situatie zou zijn voor Nederland. In het verleden is al gerekend



Longkanker stadium 1



Stadium 4

met de bestaande data en gebleken dat jaarlijkse screening effectiever is dan tweejaarlijkse en dat de populatie van 75 tot 80 jaar ook kosteneffectief gescreend kan worden.<sup>5</sup>

### Gestandaardiseerd protocol

Als we tot invoering van longkanker-screening overgaan, moeten de CT-scans volgens een gestandaardiseerd protocol vervaardigd worden, waarbij de CT-scans kunnen plaatsvinden in gespecialiseerde units of in bestaande ziekenhuizen.

Inmiddels is de software voor automatische beoordeling dermate goed dat deze geschikt zou zijn voor de eerste beoordeling van deze scans.<sup>6</sup> Dit kan dan centraal gebeuren, wat de kwaliteit en kosteneffectiviteit ten goede komt. De verwachting is dat er per jaar 450 duizend CT-scans nodig zijn voor longkankerscreening in Nederland. Hiervoor moet capaciteit worden gecreëerd. Dit zal leiden tot ongeveer 3700 longkankers die gedetecteerd worden binnen dit programma.

Bij het uitvoeren van screening door CT worden naast nieuwvormingen in de long ook andere aandoeningen waargenomen. Met name COPD en verkalking aan de kransslagaders van het hart zijn goed waar te nemen en vroegere detectie van deze aandoeningen geeft hogere kansen op gunstige resultaten door vroegere behandeling.<sup>7,8</sup> Met name omdat coronaire verkalkingen sterk correleren met sterfte en (cardiovasculaire) ziektelast van de deelnemers, lijkt het zinnig een hierop aangepast behandelbeleid te ontwikkelen.

Daarnaast zullen berekeningen gemaakt moeten worden ten aanzien van de benodigde hoeveelheid personeel; naast de radiologie en longziekten zal dit namelijk ook betrekking hebben op de capaciteit van de longchirurgie en radiotherapie. Longkankerscreening door CT biedt tevens een podium voor het verder onderzoeken van nieuwe mogelijkheden. Hierbij valt te denken aan nieuwe biomarkers voor longkanker in bijvoorbeeld bloed en uitademingslucht.

### Informatiecampagne

In de Verenigde Staten blijkt dat slechts 4 procent van de te screenen populatie daadwerkelijk gescreend wordt. Deze lage opkomst heeft te maken met meerdere factoren, waaronder de bekostiging van het zorgstelsel (vervolgonderzoeken vallen niet onder de verzekering). Als in Nederland longkankerscreening ingevoerd wordt, moet dit gepaard gaan met een informatiecampagne en informatievoorzieningen voor de risicogroep. Nieuwe data van pilotprojecten naar longkankerscreening in het Verenigd Koninkrijk laten een vele malen hogere opkomst zien in een met Nederland vergelijkbaar zorgsysteem.

### Verslavingsziekte

Longkankerscreening is alleen kosteneffectief in een risicopopulatie.<sup>9</sup> Roken is een verslavingsziekte. Er is een genetische predispositie waarbij het derhalve deels genetisch is bepaald dat stoppen met roken tot de moeilijkste taak in het leven

behoort. Het starten met roken gebeurt vrijwel altijd in de puberteit, een periode waarin niet nagedacht wordt over de consequenties op de lange termijn. Longkankerscreening is geen vervanging voor primaire preventie van het beginnen met roken/rookstopbeleid en zal altijd gecombineerd moeten worden met rookstopprogramma's.

### Maximale effectiviteit

Concluderend laat jaarlijkse longkankerscreening door een lagedosis-CT-scan een bewezen afname zien van sterfte aan longkanker in een risicopopulatie. De data van de NLST-studie waren in de Verenigde Staten en Canada voldoende aanleiding om longkankerscreening in te voeren. Recentelijk is de Nelson-studie gepresenteerd en ook deze studie liet zien dat screening op longkanker door een CT-scan effectief is, waarbij het aantal foutpositieve CT-scans significant minder is dan bij de NLST-studie en de screening om die reden haalbaar wordt voor het Nederlandse zorgsysteem. Bij jaarlijkse screening gecombineerd met rookstopinterventies kan een evident groter effect verwacht worden dan in de studies behaald is. Door verfijning van het analyseschema, verdere specificering van de risicopopulatie en optimalisatie van de uitvoering wordt verwacht dat maximale effectiviteit en kosteneffectiviteit bereikt kunnen worden. Hiermee is invoering van longkankerscreening een noodzakelijke interventie om sterfte door roken te reduceren. ■

### contact

r.cornelissen@erasmusmc.nl  
cc: redactie@medischcontact.nl

De voetnoten vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl.