

LONGKANKERSCREENING IN NEDERLAND

Gaat het dan echt gebeuren?



Hester Gietema



Mathias Prokop



Rozemarijn Vliegenthart

Afgelopen jaar heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Ernst Kuipers de Gezondheidsraad om advies gevraagd ten aanzien van de eventuele invoering van een bevolkingsonderzoek naar longkanker in Nederland. Op vrijdag 14 april jongstleden vond een hoorzitting van de Gezondheidsraad plaats. Hierin lichtten verschillende partijen uit het veld hun visie en standpunt op dit onderwerp toe. De auteurs deden dat namens de radiologie.

Al sinds de jaren 70 van de vorige eeuw wordt bekeken of het mogelijk en zinvol is om zware rokers te screenen op longkanker. Achterliggende gedachte is, dat longkanker pas laat symptomen geeft en vaak ontdekt wordt als er al sprake is van metastasen en de prognose zeer slecht. Het aantal nieuwe longkankerdiagnosen per jaar in Nederland is op dit moment ruim 14.000, tegen ruim 10.000 jaarlijkse overlijdensgevallen. Dat is meer dan de overlijdens aan darm-, borst- en baarmoederhalskanker bij elkaar – kankers waar op dit moment bevolkingsonderzoeken voor bestaan. Daarmee is longkanker de meest dodelijke vorm van kanker.

Toevalsopsporing

Op het moment van diagnose heeft ruim de helft van de patiënten met longkanker metastasen, waarbij de 5-jaaroverleving slechts 3 procent is. Wanneer longkanker echter in een vroeg stadium wordt ontdekt, kan het in het een groot deel van de gevallen met succes worden behandeld. Van de patiënten met stadium I overleeft ruim 60 procent ten minste 5 jaar. Vroege opsporing vindt nu meestal bij toeval plaats; vaak wordt het gevonden op een röntgenfoto of CT-scan die om een andere reden wordt verricht.

Meerwaarde van screenen

Grote studies die hoog-risico personen screenden met röntgenfoto's, gestart in de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw, konden de meerwaarde van screenen niet aantonen. Een belangrijke verklaring hiervoor is dat longkanker vaak moeilijk zichtbaar is op deze foto's van

wege overprojectie van andere structuren. *Computed tomography* (CT) scans hebben dit probleem niet. Aan begin van deze eeuw zijn verschillende studies gestart waarin is gescreend met lage dosis CT-scans. Inmiddels hebben zowel de Amerikaanse National Lung Cancer Screening Trial (NLST) als het NEDerlands Leuvens longkanker ScreeningsONderzoek (NELSON) aangetoond, dat met screenen een afname van voortijdig longkanker gerelateerd overlijden is te bereiken. De NLST toonde ook een afname van de totale voortijdige mortaliteit. Dit maakte de weg vrij voor het invoeren van een bevolkingsonderzoek op longkanker buiten studieverband. Er zijn echter nog

openstaande vragen ten aanzien van de praktische uitvoering. Deze worden onderzocht in de 4-*In THE LUNG RUN*-studie, die in verschillende Europese landen loopt en geleid wordt vanuit het Erasmus MC. In Nederland doen onder andere het AVL en Nij Smellinghe ziekenhuis hieraan mee.

‘Met screenen is een afname van voortijdig longkanker gerelateerd overlijden te bereiken’

Fout-positieven

Een belangrijk probleem binnen bevolkingsonderzoeken is het aantal fout-positieve uitslagen. Dit lag binnen de NLST zeer hoog, omdat iedereen met een longnodule groter van 4mm werd doorgestuurd naar de longarts. Maar in de NELSON-studie gebeurde dit alleen met de grotere (>500mm³, wat overeenkomt met circa 1cm in doorsnede) en snelgroeiende noduli. Kleinere noduli werden binnen het programma opgevolgd. Hiermee werd een grote beperking van fout-positieve uitslagen bereikt. Slechts 2% van de deelnemers werd doorgestuurd naar de longarts. Van hen bleek ongeveer de helft longkanker te hebben.

Voor- en nadelen

Daarnaast worden binnen screeningsprogramma's vaak met name de langzaam groeiende tumoren opgespoord. Een deel van deze kankers zal nooit leiden tot klachten. Hierdoor hebben patiënten geen voordeel van de vroege opsporing, maar wel de nadelen van de behandeling. Bij longkankerscreening gaat het dan vaak om de voorstadia van longkanker: de atypische adenomateuze hyperplasie (AAH), adenocarcinoma in situ (AIS) en het minimaal-invasief adenocarcinoom (MIA). Deze afwijkingen presenteren zich op een CT-scan als subsolide afwijkingen, vaak als matglaslaesie.

Afwachtend beleid

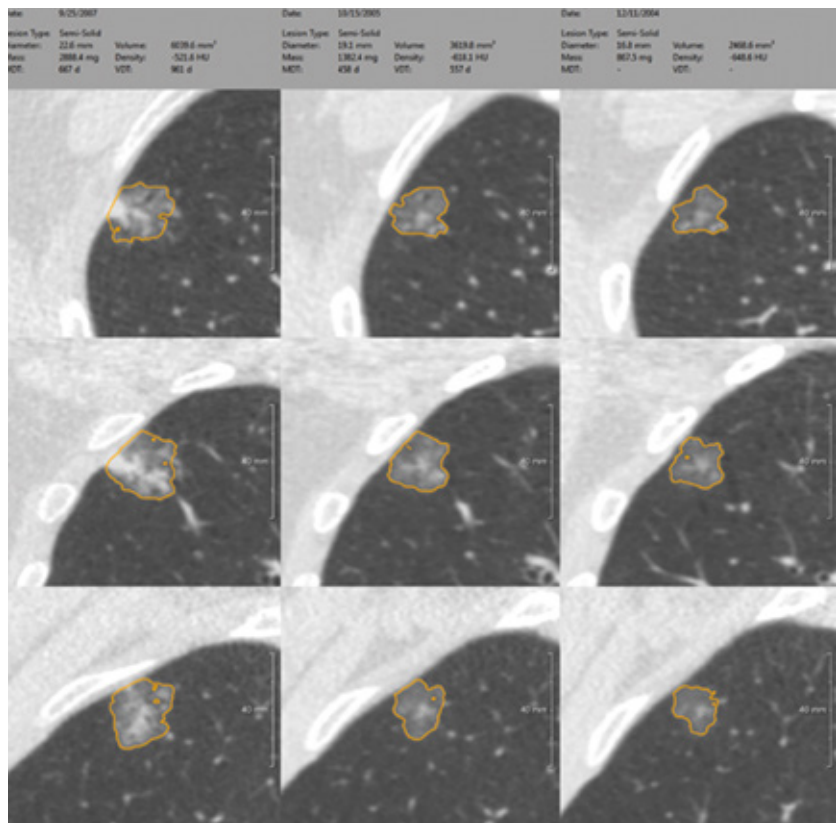
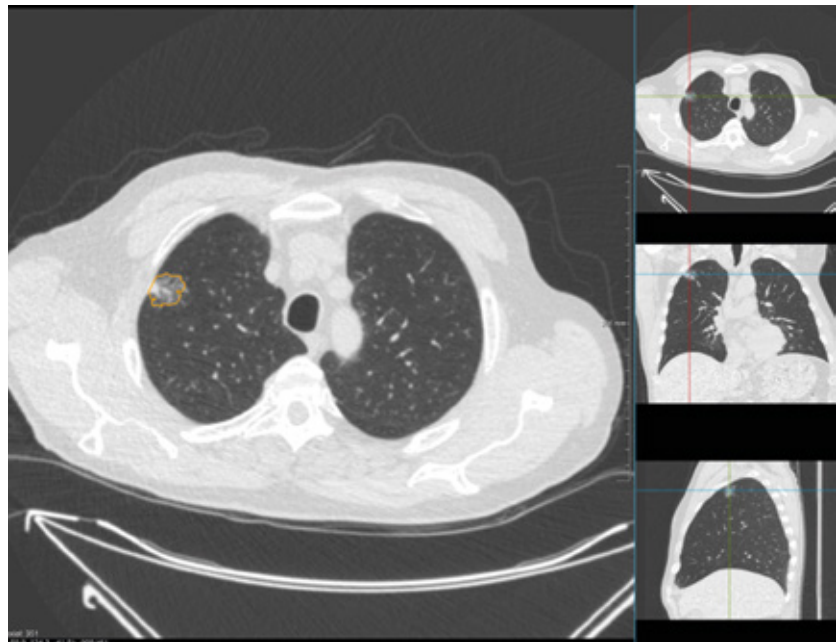
Binnen de NELSON-studie is ervoor gekozen om dergelijke afwijkingen zoveel mogelijk op te volgen en alleen afwijkingen met duidelijke groei en toename in densiteit te verwijderen. In de screeningsgroep van 7.135 deelnemers in de NELSON werden 264 subsolide noduli (SSN's) in 234 deelnemers opgespoord. Van deze SSN's verdwenen 147 (63%) bij 126 deelnemers spontaan. De overige 117 SSN's (108 deelnemers) zijn vervolgd over gemiddeld 95 maanden (range 20-110 maanden). Slechts 33 (28%) SSN's zijn verwijderd, terwijl geen van de overige SSN's zich ontwikkelde tot een klinisch belangrijk carcinoom. Dit geeft aan dat een afwachtend beleid bij dergelijke afwijkingen veilig is.

Overdiagnose door comorbiditeit

Er is ook sprake van overdiagnose wanneer de longkanker weliswaar in een vroeg stadium wordt gevonden en behandeld, maar de deelnemer aan iets anders overlijdt. Voor mensen met een beperkte levensverwachting vanwege comorbiditeit, is screenen derhalve vaak niet zinvol. Hoewel dit voor elk bevolkingsonderzoek geldt, is dit met name bij longkankerscreening een belangrijk punt, omdat het hier gaat om zware (ex-)rokers. Roken is niet alleen de belangrijkste risicofactor voor longkanker, maar ook voor een breed spectrum van andere levensbeperkende aandoeningen. Daaronder vallen verschillende andere soorten kanker, maar ook COPD en hart- & vaatziekten. De levensverwachting van de deelnemer zal daarom bij elke nieuwe screeningsronde moeten worden meegenomen, om screening voor het individu zinvol te laten zijn.

Selectiecriteria

Screening wordt aanbevolen voor personen van wie wordt aangenomen dat ze



Voorbeeld van een longnodus die door middel van kunstmatige intelligentie (AI) opgespoord en gemeten is (dank aan dr Colin Jacobs, Radboudumc Nijmegen).

een hoog risico lopen om de betreffende ziekte te ontwikkelen. In het algemeen zijn de benoemde selectiecriteria voor longkankerscreening:

- **Leeftijd:** Personen tussen de 50 en 80 jaar oud komen in aanmerking voor screening. Deze grenzen variëren tussen de verschillende studies.
- **Roekgeschiedenis:** Het gaat om 'zware' rokers, maar een duidelijke ondergrens

is niet bekend. Veelal worden individuen uitgenodigd die gedurende 30 jaar ten minste één pakje sigaretten per dag (30 pakjaren) of het equivalent hiervan (bijvoorbeeld gedurende 15 jaar twee pakjes sigaretten per dag) hebben gerookt. Het gaat hierbij om actieve rokers en ex-rokers. Degenen die in minder 15 jaar zijn gestopt met roken, lopen ook een hoog risico. ▶

Daarna neemt het risico sterk af en wordt screenen niet meer zinvol geacht. Veel rokers beginnen op jeugdige leeftijd en voldoen op 50-jarige leeftijd ruim aan deze criteria.

- **Gezondheidstoestand:** Deelnemers moeten in voldoende gezondheid verkeren en indien nodig een behandeling kunnen ondergaan. Met de sterk verbeterde behandeling met radiotherapie zullen echter meer mensen in aanmerking komen, dan in de NELSON studie, waarin nog uitgegaan werd van een chirurgische behandeling.

‘Ook preventie ten aanzien het starten met roken heeft een belangrijke rol, zodat longkankerscreening uiteindelijk overbodig zou moeten worden’

- **Familiegeschiedenis van longkanker:** dit geeft een sterk verhoogd risico.
- **Blootstelling aan andere risicofactoren:** zoals asbest of radon, kan worden overwogen bij het bepalen of iemand in aanmerking komt voor screening. Dit is echter veel ingewikkelder dan selecteren op rookgedrag.

Selectie van deelnemers gebeurt binnen de beoogde leeftijdsgroep met vragenlijsten. Het belangrijkste criterium hierbij is rookgeschiedenis. Er zijn intussen ook specifieke methoden om het risico te berekenen die rekening houden met andere factoren. Zo is een meer specifieke selectie te maken van personen met verhoogd risico. Dit voorkomt onnodige screening in een deel van de populatie.

Man-vrouw verschillen

Binnen de grote longkankerscreeningsstudies is met name gekeken naar het effect van screening bij mannen. Vrouwen zijn in deze studies stelselmatig ondervertegenwoordigd. Dit heeft een praktische oorzaak. Belangrijkste inclusiecriteria voor de verschillende studies waren leeftijd en rookgedrag. Longkanker komt meer voor bij mannen, omdat zij van oudsher meer roken. Deze verschillen waren bij de start van de studies naar het effect van longkankerscreening veel groter dan nu. Met de emancipatie zijn ook veel meer vrouwen gaan roken, hetgeen terug te zien is in de toenemende incidentie van longkanker. In 2000 werden 6.510 mannen en 2.462 vrouwen in

Nederland gediagnosticeerd met longkanker, in 2018 waren dat 7.700 mannen en 6.444 vrouwen (bron: IKNL). De verwachting is dat in 2032 meer vrouwen dan mannen zullen worden gediagnosticeerd met longkanker.

De NELSON-studie heeft aangetoond dat met screening een longkankerspecifieke mortaliteitsreductie van 24 procent is te behalen en dat dit getal mogelijk hoger is bij vrouwen. Er zijn echter te weinig vrouwen geïncludeerd om dit betrouwbaar aan te kunnen tonen. Ook in de

NLST werden meer mannen dan vrouwen geïncludeerd, maar hier lag het percentage vrouwen met circa 40 procent ruim hoger. Verschillen tussen mannen en vrouwen binnen NLST worden nog geanalyseerd, maar deze data zijn nog niet gerapporteerd. Enkele andere, kleinere longkankerscreeningsstudies rapporteren wisselende resultaten ten aanzien van genderverschillen.

Kwaliteitscontrole

Vanuit de *European Society of Thoracic Imaging* loopt het initiatief om radiologen te certificeren die willen screenen op longkanker. Hiermee wordt een basisniveau nagestreefd ten aanzien van kennis over longkankerscreening en enige vaardigheid in de omgang met software voor het detecteren en meten van longnoduli. Voor-

waarde om dit certificaat te behalen, is een minimaal aantal van 200 klinische CT-scans dat op jaarbasis wordt verslagen. Dit aantal zal voor veel radiologen geen problemen opleveren. Inmiddels zijn enkele Nederlandse radiologen gecertificeerd. In Nederland is daarnaast een rol weggelegd voor de LCRB om de kwaliteit van de longkankerscreening te waarborgen.

Stralingsdosis

Hoewel klein, is het risico van de stralingsdosis die gegeven wordt binnen de screening niet verwaarloosbaar. Zeker niet wanneer deelnemers tussen circa 50 en 75 jaar jaarlijks gescreend worden. De CT-scans in de NELSON-studie, gestart in 2004, zijn gemaakt met een dosis van circa 1,5mSv. Met de huidige scanners is een dosis van 0,5-1,0mSv geen probleem en met nieuwere reconstructietechnieken is een verdere daling van de stralingsdosis te bereiken. Daarnaast is het voor veel deelnemers niet nodig om jaarlijks een scan te ondergaan. Diverse onderzoeken hebben aangetoond, dat een interval van 2 jaar in veel gevallen veilig is. Zeker wanneer bij baseline geen noduli zijn gezien of alleen noduli net een laag risico.

Rol van kunstmatige intelligentie

Kunstmatige intelligentie (AI) is essentieel bij het haalbaar maken van landelijke screening op longkanker, gezien de grote aantallen scans die jaarlijks verricht worden bij invoering. Hier speelt mee dat de sensitiviteit van de radioloog voor het opsporen van longnoduli, de basis voor vroege detectie van longkanker, suboptimaal is. Het bleek bijvoorbeeld dat een combinatie van AI-software met een controle door de radiologisch laborant beter was in het correct selecteren van longkankers dan radiologen (93 versus 85%), met gemiddelde evaluatietijd van 3,5 minuut door de laborant (Ritchie, *JTO* 2016;11(5):709). Intussen zijn er meerdere AI-software pakketten beschikbaar voor het detecteren en meten van longnoduli (voor een actueel overzicht, zie: <https://grand-challenge.org/aiforradiology/>). In de Britse longkankerscreening wordt zo'n AI-softwarepakket gebruikt in de zogenaamde *concurrent modus*. Dat

‘Als beroepsgroep is het goed om voorbereid te zijn op de verwachte komst van longkankerscreening’

wil zeggen dat de radioloog de resultaten van AI checkt, en daarna nagaat of er longafwijkingen gemist zijn.

Intussen staan de ontwikkelingen in AI niet stil. Er zijn al diverse pakketten op de markt die de kans op maligniteit voor de individuele longnodule kunnen bepalen. Zoals boven benoemd, worden

longnoduli gestratificeerd op basis van grootte (volume, eventuele diameter) met korte termijn herhaalscan bij longnoduli met intermediaire grootte om groei te bepalen. Veel van deze longnoduli blijken geen longkanker te betreffen. Zo testte 92 procent van de deelnemers van de NELSON-studie in de eerste ronde van NELSON op de herhaalscan negatief. Waarschijnlijk is in een belangrijk deel van deze gevallen een, eigenlijk onnodige, korte-termijnherhaalscan te voorkomen door longnoduli met een lage AI-risicoscore op te volgen in de volgende reguliere screeningsronde.

Implementatie

Wanneer besloten wordt dat longkankerscreening in Nederland wordt geïmplementeerd, is de vraag hoe dit het beste kan gebeuren. In tegenstelling tot andere bevolkingsonderzoeken is het niet duidelijk welke personen voldoen aan de inclusiecriteria. De selectie is immers niet alleen gebaseerd op leeftijd en eventueel geslacht, terwijl rooksta-

tus niet standaard geregistreerd wordt. Diverse vragen worden mogelijk beantwoord in de 4-In The Lung Run studie. Deze studie bekijkt onder andere hoe goed de risicogroep in kaart is te brengen. Daarnaast is screening niet zinvol wanneer er niet tegelijkertijd wordt ingezet op stoppen met roken. Ongeveer de helft van de deelnemers aan de longkankerscreeningsstudies bestond uit ex-rokers. Voor de andere helft is het belangrijk dat zij goed ondersteund worden in het stoppen met roken. Ook preventie ten aanzien het starten met roken heeft een belangrijke rol, zodat longkankerscreening uiteindelijk overbodig zou moeten worden. Wanneer vandaag alle zware rokers zouden stoppen, duurt het echter nog zo'n dertig jaar voordat dit het geval is.

Huidige status

Eind vorig jaar heeft de EU-raad de nieuwe aanbevelingen over kankerscreening in de Europese Unie aangenomen. De EU-raad stelt voor om implementatieprojecten

longkankerscreening te starten (en een deel van de EU-lidstaten doet dit al), en zet zich in om de implementatie van longkankerscreening in heel Europa te stimuleren. De resultaten van de proefprojecten in de komende jaren zullen het bewijs voor longkankerscreening verder versterken.

Eind van dit jaar wordt het advies van de Gezondheidsraad verwacht. Het is dus nog even afwachten of volgend jaar invoering van bevolkingsonderzoek wordt voorbereid, of dat dit langer zal duren. Als beroepsgroep is het goed om zelf voorbereid te zijn op de verwachte komst van longkankerscreening, bijvoorbeeld door het volgen van het certificeringsprogramma van ESTI.

Dr. Hester Gietema

radioloog Maastricht UMC+

Prof. dr. Mathias Prokop

radioloog UMCG en Radboudumc

Prof. dr. Rozemarijn Vliegenthart

radioloog UMCG

Nieuw
in de
redactie

Sinds dit voorjaar van 2023 verwelkomt de redactie van MemoRad Adrienne van Randen als lid van de redactie. Zij vormt ook de brug met het bestuur van de NVvR, waar zij de rol van secretaris bekleedt. Graag stelt zij zich aan u voor.

Adrienne van Randen

Nadat ik een aantal jaar de Radiologendagen heb mogen organiseren, mag ik nu als secretaris van de NVvR deel uit gaan maken van de redactie van Memorad. En daar heb ik enorm veel zin in. Want er zijn zoveel mooie verhalen te vertellen over de radiologie, maar er zijn ook talloze interessante verhalen te vertellen waar de radiologie raakt aan het maatschappelijke debat, of waar er vanuit onverwachte hoek een raakvlak is met ons mooie vak. Naast dat ik graag dergelijke verhalen vertel, vind ik mezelf ook echt een kijker. Buiten mijn werk, als cardiothoracaal radioloog in het Amsterdam UMC, kijk ik ook graag naar mooie beelden. Dus bezoek ik galerieën, musea, maar ik hou ook erg van architectuur en mode, zolang het maar een mooi (of prikkelend) beeld is. Ik hoop in de komende jaren vele verhalen en beelden met jullie te delen!

