

Screening for lungekreft – hva nå?

Lungekreft er den vanligste årsak til død av kreft i den vestlige verden. Siden vi mangler effektive metoder for tidlig diagnostikk og behandling av avansert sykdom, er prognosen for lungekreft dårlig, med rundt 10 % av pasientene i live fem år etter diagnosen. Fremdeles er det slik at de fleste lungekreftsvulstene påvises i et langtkommet stadium. Ved stadium 4 finnes det ingen kurativ behandling, og ved stadium 3 forekommer helbredelse sjelden. I løpet av siste ti år har store fremskritt innen molekylærbiologi, patologi, bronkoskopi og radiologi lagt et solid grunnlag for tidligere diagnostikk av lungekreft og bedring av prognose.

Det kanskje viktigste fremskritt har vært innen utvikling av lavdose spiralcomputertomografi (CT)-teknologi som redskap for screening av lungekreft. Fordelen med metoden er muligheten til å diagnostisere små, perifere svulster før disse kan gi opphav til spredning regionalt eller fjernt.

Resultatet kan bli et terapeutisk paradigmeskifte – fra behandling av klinisk avansert lungekreft til behandling av ikke-symptomatiske preinvasive eller tidlige invasive kreftsvulster. Hvis den endrede stadiefordeling (84–93 % stadium 1) man har funnet i tre populasjonsbaserte studier er reell, vil CT-screening kunne heve helbredelsesraten for lungekreft til over 60 %. I denne publikasjonen vurderes utviklingen innen røntgenologisk screening for lungekreft, spesielt med hensyn til lavdose spiral-CT som screeningverktøy.

Lungekreft er den hyppigste årsak til kreftdød i den vestlige verden, med årlig vel en million dødsfall på verdensbasis. I USA, hvor denne sykdommen tar flere liv enn brystkreft, prostatakreft, tykktarms- og endetarmskreft til sammen, utgjør lungekreftdød 29 % av alle kreftdødsfall (1). I Norge diagnostiserer man årlig knapt 2 000 nye lungekrefttilfeller, og kun 10 % av disse pasientene vil være i live fem år etter diagnosen (2, 3). Den absolutt viktigste årsak til lungekreft er sigarettøyking. Storrøykere har vel 20 ganger høyere risiko for utvikling av denne kreftsykdommen enn ikke-røykere. Risikoen er også høy blant tidligere røykere. I USA inntreffer faktisk de fleste lungekrefttilfeller i denne gruppen.

Roy M. Bremnes*
roy.bremnes@UCHSC.edu
Kreftavdelingen
Regionsykehuset i Tromsø
9038 Tromsø

Fred R. Hirsch*
Onkologisk Klinik
Finsencenteret
Rigshospitalet
2100 København

*Nåværende adresse:
University of Colorado Cancer Center
Dept Pathology, P.O.B. B-216
4200 E 9th Ave, Denver, CO 80262
USA

Bremnes RM, Hirsch FR.

Lung cancer screening – what now? Nihilism is turning to optimism with low-dose CT screening.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1600–4.

Background. Lung cancer is the most common cause of cancer death in developed countries. Because of the lack of efficient diagnostic tools for early detection and of efficient treatment for advanced disease, the prognosis of lung cancer is generally poor, with 10–15 % surviving 5 years after diagnosis. Still, the majority of patients present with advanced disease. Stage IV disease is beyond cure and stage III disease is rarely curable with current therapies. Over the course of the last decade, rapid advances in molecular biology, pathology, bronchoscopy and radiology have provided a rational basis for earlier diagnosis and improved outcome.

Material and methods. This article reviews recent advances in the early detection of lung cancer by low-dose spiral CT scanning. The review is based on a literature search in Medline and data presented at the 3rd International Conference on Screening for Lung Cancer in New York in October 2000.

Results. The most promising advent has been the development of low-dose spiral CT as a screening tool for lung cancer. The advantage of this method is the possibility of diagnosing small peripheral tumours before they have spread to regional or distant areas.

Interpretation. A shift in the therapeutic paradigm from targeting clinically manifest advanced lung cancer towards asymptomatic preinvasive and early invasive cancer is occurring. If the altered stage distribution (87 % stage I) as seen in three non-randomized population-based studies is real, CT screening may raise the lung cancer cure rate above 60 %.

Ved lungekreft er prognosen i høy grad avhengig av hvor fremskreden sykdommen er på diagnosetidspunktet. Mens lungekreftpasienter i klinisk stadium 1 har en femårs-overlevelse på omkring 50 %, faller denne med økende klinisk stadium. Ved stadium 2,

3 og 4 er femårsoverlevelsen henholdsvis ca. 30 %, 10 % og 1 % (4). Kun hos én av fire pasienter med lungekreft oppdages sykdommen på et så tidlig tidspunkt at kurativ behandling kan være mulig.

Helbredelsesraten for lungekreft i Norge er utilfredsstillende lav (10 %), og har vært uendret de siste 40 år (5). Dette faktum bør føre til økt innsats innen primærprofylakse (forebygge røykestart, hjelp til røykeavvenning) og stimulering til forskning innen tidligdiagnostikk av nåværende, men også tidligere storrøykere.

Som redskap for populasjonsbasert screening ble lungerøntgen og cytologi av ekspektorat evaluert i store randomiserte studier i USA og daværende Tsjekkoslovakia i 1970- og 1980-årene (6–9). Siden man ikke kunne påvise noen reduksjon i dødelighet av lungekreft, ble screening for lungekreft fra rådet. Men etter tiår med nihilisme kan det nå spores fornyet interesse og optimisme etter at flere forskningsgrupper (10–12) har rapportert om signifikant økte muligheter til å detektere lungekreft på et tidlig operabelt stadium ved hjelp av lavdose spiralcomputertomografi (CT).

Det er for tiden stor forskningsaktivitet innen påvisning av forstadier til og tidligstadier av lungekreft ved hjelp av ekspektoratanalyser (cytologi, dataassistert morfologisk deteksjon, immunhistokjemi, genetiske studier), bronkoskopi inklusive fluorescens-bronkoskopi og røntgendagnostikk (13). I dette arbeidet vil vi konsentrere oss om status og muligheter for røntgenologisk screening. Vi vil spesielt vurdere de erfaringer som er høstet ved bruk av lavdose-CT som screeningverktøy for tidligdiagnostikk av lungekreft.

Historikk – randomiserte studier i USA og Tsjekkoslovakia

Flere ukontrollerte studier i 1960-årene antydte at årlige røntgen thorax og/eller cytologi fra ekspektorat hver 4. måned kunne redusere dødeligheten av lungekreft (14, 15). Basert på disse data initierte National Cancer Institute i USA tre prospektive randomiserte screeningstudier for å undersøke verdien av røntgen thorax og sputumhistologi (6–8). I samme periode ble det gjennomført en randomisert screeningstudie i Tsjekkoslovakia (9). Studiedesign og resultater for alle randomiserte screeningundersøkelser er presentert i tabell 1. Alle studiene inkluderte kun mannlige røykere. Inklusjonsalder var 45 år eller eldre i studiene fra National Cancer Institute og 40–64 år i den tsjekkoslovakiske studien.

I studiene ved Johns Hopkins Hospital (8) og Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Tabell 1 Randomiserte screeningstudier for lungekreft. Studiedesign og insidens av lungekreft				
	Mayo Clinic (7) N = 10 933	Tsjekkoslovakisk (9) N = 6 364	Johns Hopkins (8) N = 10 387	MSKCC (6) ¹ N = 10 040
<i>Design</i>				
Screeninggruppe	Lungerøntgen ² /4. md. Sputum/4. md.	Lungerøntgen/6.–12. md. Sputum/6. md.	Årlig lungerøntgen Sputum/4. md.	Årlig lungerøntgen Sputum/4. md.
Kontrollgruppe	Ingen undersøkelser ³	Ingen undersøkelser	Årlig lungerøntgen	Årlig lungerøntgen
Studielengde	6 år	3 år (6 år) ⁴	6 år	6 år
<i>Screening</i>				
Antall totalt	206	36	194	114
Operert (%)	46	25	–	64
Femårsoverlevelse (%)	40	27	20	35
Mortalitetsrate ⁵	3,2	Ikke signifikant	3,4	Ikke signifikant
<i>Kontroll</i>				
Antall totalt	160	19	202	121
Operert (%)	32	15	–	64
Femårsoverlevelse (%)	15	0	20	35
Mortalitetsrate	3,0	Ikke signifikant	3,8	Ikke signifikant

¹ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
² Konvensjonell lungerøntgenundersøkelse
³ Anbefalt radiologisk og cytologisk undersøkelse årlig
⁴ Data gjelder de første 3 år. Ingen forskjell mellom gruppene i perioden fra 3 år til 6 år
⁵ Antall dødsfall av lungekreft/1 000 personår

(6) ble deltakerne randomisert til kun årlige lungerøntgenundersøkelser og til en kombinasjon av årlig lungerøntgen og ekspektoratundersøkelser hver fjerde måned. Siden alle inkluderte gjennomgikk regelmessig screening med røntgen thorax, var det ingen reell kontrollgruppe i disse studiene. Mindre enn 10 % av kreftsvulstene ble detektert av ekspektoratcytologi alene, noe som reflekterer den lave sensitiviteten av cellemorfologiske undersøkelser på den tiden. Man påviste ingen forskjell i overlevelse mellom gruppene, men andelen av resektable svulster var større og femårsoverlevelsen var betydelig høyere sammenliknet med historiske kontroller (35 % versus 13 %).

Studien fra Mayo-klinikken (7, 16, 17) var den eneste av undersøkelsene initiert av National Cancer Institute som hadde en reell kontrollgruppe. Deltakerne i kontrollgruppen ble dog anbefalt årlige lungerøntgenundersøkelser og cytologiske undersøkelser. Ved avslutning av undersøkelsesperioden etter seks år var det påvist 28 % flere lungekrefttilfeller i screeninggruppen (206/4 595) enn i kontrollgruppen (160/4 595). Til tross for bedring av stadiefordeling, resektabilitet og overlevelse i screeninggruppen, fant man ingen reduksjon i mortalitet. I en fersk oppfølging av Mayo-studien (median 20,5 år) var median overlevelse blant pasientene som ble operert på et tidlig stadium av sykdommen, 16 år i screeninggruppen og fem år i kontrollgruppen (17). Dog fant man fortsatt ingen forskjell i mortalitet mellom gruppene.

I den tsjekkoslovakiske studien (9) inkluderte man mannlige røykere i alderen 40–64 år. Studiens varighet var seks år, men det var

kun i de første tre år man hadde en reell kontrollgruppe uten noen form for undersøkelser, mens screeninggruppen gjennomgikk halvårlege kontroller med lungerøntgenundersøkelser og cytologiske undersøkelser. I denne perioden påviste man 36 lungekrefttilfeller i screeninggruppen og 19 i kontrollgruppen. Resektabiliteten og femårsoverlevelsen var bedre i screeninggruppen enn i kontrollgruppen. I undersøkelsens siste tre år, derimot, ble det gjennomført årlige undersøkelser med lungerøntgen i begge studiearmene. For hele perioden sett under ett påviste man lungekreft hos 108 individer i screeninggruppen og 82 i kontrollgruppen. Som for Mayo-studien var det ingen forskjell i lungekreftmortalitet, til tross for bedret stadiefordeling, resektabilitet og overlevelse i screeninggruppen.

De negative resultatene fra disse studiene førte til at National Cancer Institute og andre helsepolitiske institusjoner verden over konkluderte at massescreeningprogrammer med periodiske undersøkelser med røntgen thorax og cytologievalueringer av ekspektorat ikke kunne anbefales (18).

Kritikk av tidligere studier

I ettertid er de randomiserte screeningstudiene blitt reevaluert og kritisert både på grunn av studiedesign og fortolkning av data (16, 19). Det er bare Mayo-studien og første del av den tsjekkoslovakiske studien som har en reell kontrollgruppe, siden studiene ved Johns Hopkins og Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (6, 8) var designet for å undersøke effekten av ekspektoratcytologi. Mayo-studien (7, 16, 17), som oppfattes som den beste av screeningstudiene, manglet i ut-

gangspunktet statistisk styrke (20 % for å påvise en forskjell på 10 % mellom gruppene). I tillegg var det betydelig kontaminering i kontrollgruppen (73 % hadde tatt lungerøntgen de siste to år av studien), og fremmøtet i gruppene var lav.

Muligheten for at screening bidrar til overdiagnostisering av lungekreft er blitt postulert som årsak til at økte insidensrater og overlevelse ikke har resultert i redusert mortalitet (20). Analyser av obduksjonsmaterialer og overlevelsesdata fra individer med screeningpåvist tidlig lungekreft i Mayo-studien som av forskjellige grunner ikke ble operert, støtter imidlertid ikke oppfatningen av at screening ledet til overdiagnostisering av lungekreft (21, 22). Dette støttes også av en japansk studie, hvor man undersøkte overlevelsen blant ikke-opererte individer med screeningdetektert (lungerøntgen) eller symptomdetektert lungekreft (23). Overlevelsen var noe lengre i screeninggruppen, men ikke stor nok til at man mente dette var relatert til overdiagnostiseringsbias. Til tross for senere sterk kritikk mot studiene utgått fra National Cancer Institute har utfallet av disse hatt en langvarig negativ effekt hva gjelder initiering av populasjonsbaserte studier innen tidligdiagnostikk av lungekreft.

Bruk av radiologiske metoder ved screening for lungekreft

Siden hyppigheten av kreftsvulster perifert i lungene (adenokarsinomer) er stigende, mens de sentrale svulstene (plateepitelkarsinomer) blir sjeldnere, vil radiologisk screening være mer aktuelt i dag enn tidligere. Men siden studiene i 1970- og 1980-årene

har man innsett at screening ikke vil være effektivt før man har en deteksjonsmetode som er i stand til å påvise lungekreft på et så tidlig stadium at kreften ikke har spredt seg. Lav effektivitet av de anvendte screening-metodene i tidligere studier er sannsynligvis hovedårsaken til at man ikke oppnådde redusert mortalitet. Ekspektoratcytologi som screeningmetode var med datidens teknologi lite effektivt og underordnet radiologisk diagnostikk.

På grunn av lav sensitivitet har konvensjonell lungerøntgen vist seg å være inadekvat for deteksjon av CT-påviste lungekreftsvulster ≤ 2 cm i diameter (24, 25). I en retrospektiv studie gikk Quekel og medarbeidere (26) gjennom lungebildene fra alle påviste lungekrefttilfeller i perioden 1992–95. I 19% (N = 49) av tilfellene ble svulsten initialt miskjent eller ikke påvist. Av de underkjente lesjonene var median diameter 16 mm, og 60% var < 20 mm. 71% av lesjonene < 10 mm kunne ikke påvises, mens dette gjaldt 29% av lesjonene på 10–20 mm. Disse studiene indikerer at lungerøntgen ikke er et tilstrekkelig sensitivt redskap for å detektere svulster på et så tidlig tidspunkt at disse kan kureres ved hjelp av kirurgi. Data fra Mayo-studien (16), hvor kun 22% (45/206) av lungekreftsvulster påvist ved lungerøntgenscreening var resektable, er forenlig med dette. Bevisstheten omkring de begrensninger lungerøntgen har med hensyn til tidligdiagnostikk av lungekreft (27, 28) har initiert utprøving av andre deteksjonsmetoder.

Spiral-CT-teknikk

Rask og høykapasitets bildeprosessering er inkorporert i siste generasjon CT-maskiner. Dette har resultert i kortere undersøkelsestider, samt at mer data kan registreres med mindre stråleeksponering. CT-maskiner som har vært benyttet ved screening, er alle høyhastighets spiralskannere. Spiralskanning innebærer at bordet som pasienten ligger på, beveger seg kontinuerlig gjennom skanneren, som har et roterende røntgenrør. På denne måten kan digitale data fra hele det undersøkte området samles i løpet av kort tid. Man kan også øke sensitiviteten ved å skanne med millimetertynne snitt.

Applisert i screeningsammenheng er stråledosen fra røntgenrøret lavt. I tillegg er fremføringen av bordet gjennom skanneren så rask at hele undersøkelsen av thorax kan gjennomføres i løpet av én inspirasjon (15–20 s) (12). Dette reduserer bevegelsesartefakter betinget i respirasjon og gir høyere undersøkelseskapasitet for hver CT-maskin. Når man reduserer stråledosen, medfører dette som regel en forringelse av bildekvaliteten. Men siden luft i lungene skaper god penetrans og kontrast, ser man ingen større forringelse ved bruk av lavdose-teknikk. Undersøkelser viser at man ved lavdose spiral-CT opprettholder en god deteksjon, selv ved svulster under 10 mm i diame-

ter (29). I tillegg er stråleeksponeringen redusert til rundt 1 mSv, noe som tilsvarer en mammografiundersøkelse.

Ved lavdose spiral-CT-screening kan lungefortetninger klassifiseres med hensyn til størrelse, lokalisasjon, form, utseende av fortetningens randsoner og hvorvidt de er forkalkede eller ikke. Med stadig bedring av bildeoppløsningen vil man påvise et økende antall mindre ikke-forkalkede lungefortetninger. Radiologens utfordring vil være å skille ondartede lesjoner fra godartede. Om en prosess ønskes nærmere undersøkt, vil det være aktuelt å gjøre en diagnostisk høyoppløsnings-CT (HRCT), hvor svulstområdet kan skannes med tynne snitt (1 mm). Databaserte metoder er under utvikling for å kunne bidra til både deteksjon og diagnostikk av små lungefortetninger (30, 31). Dette kan være til stor hjelp i screening, siden man har funnet en markert forskjell mellom uavhengige granskere når fortetninger er < 6 mm i diameter. Ved fortetninger ≥ 6 mm, derimot, er overensstemmelsen god (32).

Ved å sammenlikne med peroperative funn har man undersøkt en spiral-CTs evne til å detektere lungefortetninger av forskjellige størrelser. Ved lungefortetninger < 6 mm har CT en sensitivitet på 60%, mens denne er 95% for fortetninger ≥ 6 mm og 100% for ondartede lesjoner ≥ 6 mm (32). Men det faktum at spiral-CT er betydelig mindre sensitiv for sentrale enn for perifer svulster i lungene, vil være et hovedproblem om CT benyttes som eneste screeningmetode.

Populasjonsbasert screening med lavdose spiral-CT

Preliminære data om lavdose spiral-CT av lungene ble rapportert av flere forskningsgrupper rundt 1990 (33, 34). De åpenbare fordelene med denne nye teknologien initierte screeningundersøkelser med bruk av lavdose spiral-CT og lungerøntgen i Japan og USA (10–12). Resultatene fra disse studiene er presentert i tabell 2.

Den første rapporten ble publisert av Kameko og medarbeidere i 1996 (10). Fra 1993 til 1995 ble 1 369 voksne japanere med økt risiko for lungekreft (> 50 år, > 20 pakkeår (produkt av antall 20-pakninger sigaretter daglig og antall år benyttet)) screenet halvårlig med lavdose spiral-CT og lungerøntgen. Lavdose spiral-CT-parametrene var 120 kVp, 50 mA, 10 mm kollimering og 2:1 pitch. Stråledosen var omtrent en sjettedel av konvensjonell diagnostisk CT-undersøkelse. Lavdose spiral-CT detekterte totalt 15 perifer lungekreftsvulster, mens konvensjonell lungerøntgen var negativ i 11 (73%) av disse tilfellene. Deteksjonsraten var nesten fire ganger høyere for lavdose spiral-CT enn lungerøntgen, med henholdsvis 0,43% og 0,12%. 14 av 15 (93%) påviste svulster var klassifisert som stadium 1.

Fra 1993 rekrutterte Early Lung Cancer

Action Project (ELCAP) i New York 1 000 symptomfrie risikoindivider (> 60 år, > 10 pakkeår) til lavdose spiral-CT- og lungerøntgen screening i en ikke-randomisert studie (12). Lavdose spiral-CT-parametrene var 140 kVp, 40 mA, 10 mm kollimering og 2:1 pitch. Stråledosen var 16% sammenliknet med konvensjonell diagnostisk CT. Ved prevalensundersøkelsen hadde 233 (23%) av individene mellom én og seks påviste ikke-forkalkede lesjoner ved lavdose spiral-CT. I henhold til utredningsprotokollen ble fortetninger under 0,5 cm i diameter fulgt videre med høyoppløsnings-CT etter tre måneder, og om det ikke forelå noen vekst, ble denne undersøkelsen gjentatt ved seks, 12 og 24 måneder. Fortetninger mellom 0,6 og 1,0 cm ble vurdert individuelt til oppfølging med høyoppløsnings-CT eller biopsi. Fortetninger over 1,0 cm ble biopsert eller reseisert. Av 28 biopserte fortetninger var 27 ondartede. Prevalensen detektert ved lavdose spiral-CT var 2,7% (n = 27), den var 0,7% (n = 7) for lungerøntgen. Også her er deteksjonsraten ved lavdose spiral-CT omtrent fire ganger høyere enn for konvensjonell røntgen. Av lungevulstene detektert med lavdose spiral-CT var 26 (96%) reseiserbare og 23 (85%) var klassifisert som stadium 1. Til sammenlikning var kun fire stadium 1-svulster detektert ved lungerøntgen.

Sone og medarbeidere (11) publiserte i 1998 resultater fra en japansk populasjonsbasert studie hvor man benyttet en mobil CT-skanner. Denne studien inkluderte 5 483 voksne individer i alderen 40–74 år, både røykere og ikke-røykere. Man påviste 19 lungekrefttilfeller (0,48%), hvorav 16 (84%) var klassifisert som stadium 1. Noe overraskende var det ingen forskjell i prevalens mellom røykere (0,52%) og ikke-røykere (0,46%).

Lungekreftsvulstene ble detektert på et tidlig stadium (87% i stadium 1). I to av studiene var 41% av kreftsvulstene under 10 mm i diameter (11, 12). På den annen side fant man en stor andel små ikke-forkalkede fortetninger som sannsynligvis var godartede (ingen vekst). Henschke og medarbeidere (12) påviste slike fortetninger tre ganger hyppigere ved lavdose spiral-CT enn ved røntgen. Ved screeningstudier vil det være avgjørende at man har et optimalt program for oppfølging av disse små ikke-forkalkede fortetningene.

Det er forskjeller i prevalens mellom de forskjellige studiene. Dette skyldes sannsynligvis at de undersøkte gruppene er forskjellige med hensyn til lungekreftisiko. Sone og medarbeidere (11) screenet den generelle befolkning mellom 40 og 74 år, mens Henschke og medarbeidere (12) undersøkte eldre røykere (> 60 år, > 10 pakkeår). Siden rekruttering til sistnevnte studie skjedde ved at interesserte risikoindivider meldte seg etter at studien var annonsert gjennom medie-

Tabell 2 Resultater fra tre populasjonsbaserte screeningstudier med lavdose spiral-CT			
	Kaneko og medarbeidere ¹ (10)	Sone og medarbeidere (11)	Henschke og medarbeidere (12)
Antall screenet (N)	1 369	3 967	1 000
Pakkeår ²	> 20	–	> 10
Alder (år)	> 50	40–74	> 60
Individer med lungekreft (N)	15	19	27
Deteksjonsrate (%)			
Lavdose spiral-CT	0,43	0,48	2,7
Konvensjonell lungerøntgen	0,12	–	0,70
Falskt positiv ³ (%)	15,6	5,0	20,1
Positiv prediktiv verdi ⁴ (%)	6,6	8,8	11,6
Histologi (%)			
Adenokarsinom	73	63	67
Plateepitelkarsinom	17	5	3
Annen	–	32	30
Størrelse (mm)			
Snitt	12	17	–
< 10	–	4	15
11–20	–	14	8
≥ 21	–	3	4
Stadium (%)			
1	93	84	85
2	–	–	4
3	7	–	11
4	–	16	–

¹ I denne studien inngår flere undersøkelser per individ, ikke kun prevalensundersøkelse, som i de andre to studiene
² Produkt av antall 20-pakninger sigaretter daglig og antall år benyttet
³ «Positiv test», men hvor videre utredning konkluderte med negativt funn
⁴ Antall personer med diagnostisert lungekreft/antall med positiv lavdose spiral-CT

del av de rekrutterte hadde symptomer, følte utrygghet eller at noe var galt. I denne studien kan man således ha fått en større opphopning av høyrisikoindivider enn det man ville se ved en tverrsnittpopulasjon med samme alder og røykeanamnese (12).

Diskusjon

De negative resultatene fra National Cancer Institute-studiene i 1970- og 1980-årene ekskluderer ikke mulighetene for at screening for lungekreft med lavdose spiral-CT kan være både effektiv og nyttig. Hittil har imidlertid denne screeningmetoden vært evaluert utelukkende i ikke-randomiserte studier. Som anført er lavdose spiral-CT en langt mer sensitiv undersøkelsesmetode enn konvensjonell lungerøntgen. Et hovedspørsmål er imidlertid hva denne metodens diagnostiske sensitivitet og spesifisitet vil være brukt som screeningverktøy.

I alle CT-screeningstudiene (10–12) var antall detekterte lungekrefttilfeller betydelig høyere enn forventet, med en stor andel adenokarsinomer og ingen småcellede lungekarsinomer. I New York-studien (12) detekterte lavdose spiral-CT seks ganger flere stadium 1-svulster enn lungerøntgen, og de aller fleste av disse svulstene var 10 mm eller mindre. Disse data har reist spørsmålet om hvor vidt overdiagnostisering vil være et betydelig større problem ved CT-undersø-

kelse sammenliknet med konvensjonell røntgen. Noen av de små perifere adenokarsinomene som man kan finne ved CT, men ikke ved konvensjonell lungerøntgen, kan være svært langsomtvoksende og lite klinisk relevante (20). I en nylig publisert studie av små perifere adenokarsinomer som ble fulgt med CT-undersøkelse (35), fant man at doblingstiden av svulstvolumene varierte fra 42 til 1486 dager, og halvparten av svulstene hadde en doblingstid på vel ett år. Med en doblingstid på vel ett år vil det ta åtte år for en svulst å vokse fra en diameter på 0,5 cm til 3 cm. I slike tilfeller vil det screenede individ kunne dø av andre årsaker før svulsten gir problemer. Siden risikoen for overdiagnostisering og falskt positivt funn vil være betydelig høyere ved CT-screening enn ved konvensjonell røntgenundersøkelse av lungene, vil det være avgjørende at det settes i verk tiltak i screeningprosessen for å minimalisere slike bieffekter, som for eksempel obligatorisk observasjonstid for mindre for- tetninger.

En annen bekymring er at vel halvparten av alle lungekreftsvulster oppstår i de sentrale luftveiene, hvor de er synlige med bronkoskopi, mens nytten av lavdose spiral-CT-screening er størst for de perifere lunge- svulstene. I de senere år har det vært et aktivt forskningsarbeid for å forbedre ekspektorat- diagnostikken og den bronkoskopiske tek-

nikk, bl.a. med fluorescensbronkoskopi. I en screeningundersøkelse for lungekreft bør metoder som kan fange opp sentrale svulster, f.eks. ekspektoratanalyser og fluor- escensbronkoskopi, inngå i tillegg til lavdose spiral-CT.

Konklusjon

Hvis den endrede stadiefordelingen som følge av CT-screeningen er reell (87 % stadium 1), vil det være snakk om å heve helbredel- sesraten fra dagens 10–15 % til vel 60 %. Store fremtidige populasjonsbaserte studier er nødvendige for å bekrefte de lovende re- sultatene som allerede er vist ved bruk av lavdose spiral-CT. Studiene har imidlertid inntil nå vært ikke-komparative, og spesielt i USA diskuteres det om studiene skal utføres randomisert eller ikke (22). Man innser at randomisering vil bli vanskelig, siden man- ge private radiologiske klinikker allerede i dag gir dette tilbudet. Men spørsmålet om overdiagnostisering og avklaring med hen- syn til effekt på lungekreftmortaliteten taler klart for randomiserte studier.

Før man gjennomfører en randomisert un- dersøkelse, må følgende forhold avklares:

- Hva er den optimale høyrisikogruppen for studien?
- Hva skal tilbys i kontrollarmen?
- Hva skal være studiens mål?

Vedrørende sistnevnte bør lungekreftmorta- litet være studiens primære mål. I tillegg bør intermediaære mål som endret stadieforde- ling og reduksjon i antall nye krefttilfeller i senere screeningrunder inkluderes. I en kostnad-nytte-beregning må man ta hensyn til det store antall lavdose spiral-CT-påviste ikke-forkalkede fortetninger som må utredes i forhold til det relativt sett lave antall kreft- svulster. I henhold til New York-studien (12) er det mulig å redusere antall biopsier til et minimum, forutsatt et optimalt oppfølgings- program for de positive CT-funnene.

CT-screening for lungekreft kan være et gjennombrudd innen tidligdiagnostikk for en pasientgruppe hvor tidlig død på grunn av kreftsykdom er nærmere 90 %. Lavdose spi- ral-CT-screening er dog ikke utprøvd med hensyn til effektivitet (redusert lungekreft- mortalitet). Av denne grunn er det på tide og nødvendig å prøve ut screeningmetoden i en randomisert design. En stor randomisert stu- die vil gi oss de beste betingelser for å kunne ta stilling til fremtidig screening for lunge- kreft. Det arbeides for å etablere en felles eu- ropeisk strategi på dette området, og vi vil anbefale at Norge deltar i et slikt internasjo- nalt samarbeid. Som ledd i en større rando- misert undersøkelse hvor man tar høyde for forskjeller i undersøkelsesteknikk og -popu- lasjoner, vil mindre nasjonale studier innen tidligdiagnostikk for lungekreft kunne in- kluderes.

Litteratur →

Litteratur

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7–30.
2. Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hørte LG, Luostarinen T et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. *APMIS Suppl* 1993; 38: 48–51.
3. Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hørte LG, Luostarinen T et al. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010, on the basis of relative survival analysis. *APMIS Suppl* 1995; 49: 66–71.
4. Mountain CT. Revision in the international system for staging of lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–7.
5. www.kreftregisteret.no
6. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Paruchick WA, Martini N. Screening for lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86: 44–53.
7. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo clinic. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 561–5.
8. Frost JK, Ball WC, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 555–60.
9. Kubik A, Parkin DM, Khatl M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26–33.
10. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798–802.
11. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242–5.
12. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105.
13. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA. Early detection of lung cancer: clinical perspectives on recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 5–22.
14. Saccomano G, Saunders RP, Archer VE, Auerbach O, Kushner M, Beckler PA. Cancer of the lung: the cytology of sputum prior to the development of carcinoma. *Acta Cytol* 1965; 9: 413–23.
15. Lilienfeld A, Archer PG, Burnett CH, Chamberlain EW, Chazin BJ, Davies D. An evaluation of radiologic and cytologic screening for the early detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. *Cancer Res* 1966; 26: 2083–121.
16. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR et al. Screening of lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155–64.
17. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerström RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308–16.
18. Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111: 232–7.
19. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look: a different view. *Chest* 1997; 111: 754–68.
20. Black WC. Overdiagnosis: an underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1280–2.
21. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials of lung cancer screening. *Chest* 1995; 107 (suppl 6): 270S–9S.
22. Miettinen OS. Screening for lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 479–86.
23. Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Comparison between screen-detected and symptom-detected cases. The Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Cancer* 1992; 69: 685–92.
24. Soda H, Tomita H, Kohno S, Oka M. Limitation of annual screening chest radiography for the diagnosis of lung cancer: a retrospective study. *Cancer* 1993; 15: 2341–6.
25. Sone S, Li F, Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, Wang JC et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000; 73: 137–45.
26. Quekel LG, Kessels AG, Goei R, van Engelschoven JM. Miss rate on lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999; 115: 720–4.
27. Greene RE. Missed lung nodules: lost opportunities for cancer care. *Radiology* 1992; 182: 8–9.
28. Austin JH, Romney BM, Goldsmith LS. Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. *Radiology* 1992; 182: 115–22.
29. Diederich S, Lenzen H, Windmann R, Puskas Z, Yelbus TM, Henneken S et al. Pulmonary nodules: experimental and clinical studies at low-dose CT. *Radiology* 1999; 213: 289–98.
30. Kanazawa K, Kawata Y, Niki N, Satoh H, Ohmatsu H, Kakinuma R et al. Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images. *Comput Med Imaging Graph* 1998; 22: 157–67.
31. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 2000; 217: 251–6.
32. Diederich S, Semik M, Lentschig MG, Winter F, Scheld HH, Roos N et al. Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 353–60.
33. Naidich D, Marshall ECH, Gribbin C, Arams RS, McCauley DI. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations. *Radiology* 1990; 175: 729–31.
34. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 1990; 176: 181–3.
35. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 763–8.

Summaries in English



- 1566 Mork M
Medical problems and medical needs in mild cerebral palsy. A study in a group of ambulatory children
- 1570 Vik T, Skrove MS, Døllner H, Helland G
Feeding difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy
- 1576 Døhlen G, Farstad T
CRIB score for prematures ≤ 1,000 g in a neonatal intensive care unit in Norway
- 1582 Nakken KO, Henriksen O, Røste GK, Lossius R
Chronic intermittent vagal nerve stimulation. A new therapeutic approach in epilepsy
- 1587 Dahl V
Neurological complications in labour: is the epidural to blame?
- 1591 Waje-Andreassen U, Thomassen L, Smievoll AI
Early CT signs in acute cerebral ischaemia
- 1596 Gundersen Y, Vaagenes P
Steroid treatment of acute respiratory distress syndrome – time for a reappraisal?
- 1600 Bremnes RM, Hirsch FR
Lung cancer screening – what now? Nihilism is turning to optimism with low-dose CT screening.
- 1606 Børdahl PE, Hem E
Løvset's manoeuvre in breech presentation – «best and safest».
- 1610 Merok E
The hidden nature of health
- 1613 Skårderud F
Voices of shame – silence, eloquence and rage in the therapeutic relationship
- 1618 Johansson KA, Ohldieck C, Aase M, Schei E
Medical education, students' world view, and the ethical challenge