

## FORSLAG OM NYT NATIONALT SCREENINGSPROGRAM

<b>Introduktion</b>	<p><i>Nationale screeningsprogrammer har til formål at reducere sygelighed og dødelighed i befolkningen. Befolkningsrettet screening medfører, at der tilbydes undersøgelser af store befolkningsgrupper, der som udgangspunkt er raske.</i></p> <p><i>Når nationale screeningsprogrammer overvejes indført eller ændret, må det vurderes, om fordelene opvejer ulemperne. Det grundlæggende i en sådan afvejning bliver, om de gavnlige virkninger af screening opvejer de mulige fysiske og psykosociale skadevirkninger for de berørte, såvel som økonomiske og sociale konsekvenser for samfundet som helhed.</i></p> <p><i>Spørgsmålene i dette skema tager udgangspunkt i de 10 kriterier, der skal være opfyldt, førend et nationalt screeningsprogram indføres og som præsenteres i rapporten Sundhedsstyrelsens anbefalinger til nationale screeningsprogrammer.</i></p> <p><i>Læs mere om de 10 kriterier i rapporten på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: <a href="http://www.sst.dk">www.sst.dk</a></i></p>
<b>Hvordan udfyldes skemaet?</b>	<p><i>Forslagsstiller bedes besvare alle spørgsmål, som stilles i venstre kolonne. Skriv svarene i højre kolonne og slet derefter instruktionerne skrevet med rødt.</i></p> <p><i>Sundhedsstyrelsen forventer ikke, at alle spørgsmål nødvendigvis kan besvares. Såfremt det ikke er muligt for forlagsstilleren at besvare et spørgsmål, så angiv venligst årsagen hertil i skemaet. Det kan fx anføres, at oplysningerne ikke findes, at man ikke ved om oplysningerne findes eller at oplysningerne ikke er relevante for det foreslåede screeningsprogram.</i></p> <p><i>Såfremt forlagsstiller har andre relevante oplysninger end de oplysninger, der spørges til i skemaet, så tilføj disse, hvor det findes relevant.</i></p> <p><i>Det udfyldte skema fremsendes til Sundhedsstyrelsen inden tidsfristen den <u>1. februar 2019</u> per mail til <a href="mailto:eub@sst.dk">eub@sst.dk</a></i></p>



<b>Forslag om nyt nationalt screeningsprogram – baggrund og kort resumé</b>	
<b>Titel på foreslået nationalt screeningsprogram</b>	Screening for lungecancer med lavdosis CT
<b>Forslagsstiller</b>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
<b>Kontaktoplysninger på forslagsstiller</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Navn og titel</li><li>• Arbejdssted</li><li>• E-mail og telefonnummer</li></ul>	Zaigham Saghir, Afdelingslæge, Ph.D., Klinisk lektor Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital <a href="mailto:zaigham.saghir@regionh.dk">zaigham.saghir@regionh.dk</a> Tlf. 27120563
<b>Hvilke parter er medinddraget i forslaget?</b>	Patientforeningen Lungecancer Kræftens Bekæmpelse Dansk Lungemedicinsk Selskab Dansk Thorax Radiologisk Selskab Dansk Thoraxkirurgisk Selskab Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe



<p><b>Kort om baggrunden for at screeningsprogrammet foreslås</b></p>	<p>Lungecancer er den næst hyppigste cancersygdom i DK hos begge køn. Hvert år dør flere af lungecancer end af nogen anden cancersygdom. Grundet udvikling i hurtig og præcis udredning (cancerpakkeforløb) og flere bedre behandlinger (skånsom kirurgi, stråle- og kemoterapi samt immunterapi) er prognosen for lungecancer forbedret lidt igennem årene, men den er stadig særdeles dårlig. En af hovedårsagerne til den dårlige prognose er, at ca. 2 ud af 3 diagnosticeres i et fremskredent stadie, hvor helbredelsesmulighederne er få og tit ikke eksisterende. I sygdommens tidlige fase er der ofte ingen eller få, vage symptomer, som ikke fører til lægebesøg eller mistænkes for at være relateret til lungecancer. Rygning er den altoverskyggende risikofaktor for udvikling af lungecancer.</p> <p>Tanken om at finde lungecancer i et tidligt stadie hos risikopersoner har derfor været nærliggende, og gennem tiden er flere screeningsmodaliteter undersøgt, uden at man har kunnet påvise en effekt. Store lodtrækningsforsøg med screening af risikogrupper med røntgen af thorax (CXR) formåede ikke at reducere lungecancer dødeligheden. Med anvendelse af CT blev det muligt at finde lungecancer i tidlig stadie, hvilket førte til igangsættelse af flere lodtrækningsforsøg med lavdosis CT-screening (LDCT-screening) af rygere og ex-rygere i starten af 2000'erne i Europa og USA. I 2011 udkom det største screeningsstudie fra NLST (National Lung Screening Trial) i USA med deres resultater, og studiet viste en signifikant reduktion af både lungecancer- og total dødelighed i gruppen, der blev screenet med årlig LDCT sammenlignet med en kontrolgruppe, som fik foretaget CXR. Resultaterne førte til, at de amerikanske sundhedsmyndigheder gav grønt lys til at indføre LDCT-screening i hele landet.</p> <p>I Europa har man hidtil afventet resultaterne fra de europæiske studier, som alle er mindre end NLST og sammenligner LDCT-screening med en ren kontrolgruppe uden intervention. Flere af studierne har rapporteret fald i lungecancer dødelighed ved screening. Det hollandske-belgiske studie NELSON (Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek) er det største og eneste europæiske studie med statistisk styrke til at vise fald i lungecancer dødelighed, og studiet som blev publiceret slut januar 2020 med resultater, der viser positiv screeningseffekt på lungecancer dødelighed uden samtidig nedbringelse af den totale dødelighed. Der er således flere uafhængige, randomiserede kontrollerede studier, som dokumenterer, at man med systematisk LDCT-screening af rygere og ex-rygere kan nedbringe lungecancer dødeligheden signifikant og ændre den absolutte stadiefordeling, så der i takt med diagnostik af tidlige lungecancertilfælde, også sker fald i antallet af fremskredne lungecancertilfælde. I løbet af 2020 er evidensen konsolideret yderligere med flere metaanalyser som viser, at man ved at screene kan reducere lungecancer dødelighed signifikant samtidig med en ikke-signifikant lavere total dødelighed.</p> <p>De største internationale faglige selskaber, som udreder og behandler lungecancerpatienter, anbefaler nu, at der i hvert enkelt land arbejdes for implementering af lungecancerscreening tilpasset de enkelte landes befolkning og sundhedsvæsen.</p>
---	---



	<p>Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) har fulgt udviklingen på screeningsområdet tæt siden begyndelsen og har været aktiv part i det danske lungecancerscreeningsstudie DLCST, hvorfra der er høstet værdifuld praktisk og faglig erfaring. På baggrund af de uomgængelige resultater fra screeningsstudier gennemført de seneste årtier anbefaler DLCG, at der i Danmark iværksættes konkrete planer for tilbud om LDCT-screening for lungecancer til personer med høj risiko for at udvikle sygdommen.</p>
<p><b>Kort resumé af det nationale screeningsprogram. Herunder:</b></p> <p>Hvilken sygdom, tilstand eller risikofaktor skal der screenes for?</p> <p>Hvem skal screenes? Screeningspopulation?</p> <p>Hvilke gavnlige og skadelige virkninger må forventes?</p> <p>Hvilken screeningsmetode foreslås?</p> <p>Hvordan foreslås screeningsprogrammet opbygget/organiseret?</p>	<p>Screeningsprogrammet har formålet at finde lungecancer i et tidligt stadie, hvor mulighederne for en helbredende behandling er større og overlevelsen for lungecancer kan derved forbedres markant.</p> <p>Screeningspopulationen er mænd og kvinder mellem 55-74 år, som er rygere eller tidligere rygere, der har røget minimum 10 cigaretter dagligt i 30 år eller 15 cigaretter dagligt i 25 år. For tidligere rygere skal rygeophøret være inden for de seneste 10 år inden inklusion til screening. Dette svarer omtrent til NELSON-kriterierne, men med den forskel at den nedre aldersgrænse er hævet til 55 for at øge omkostningseffektiviteten.</p> <p>De gavnlige effekter er, at man ved at screene kan finde lungecancer i et tidligt stadie, hvor den kan kureres. Dette vil på sigt nedbringe lungecancerdødeligheden markant. Samtidig vil man kunne bruge screeningen som et lærbart øjeblik med mulighed for intervention og motivation med henblik på rygeophør, hvilket i sig selv vil have positiv effekt på lungecancerdødeligheden.</p> <p>Af skadelige effekter kan nævnes bekymring for screeningsresultat og svar om fund, der skal udredes for deltagere der viser sig ikke at have cancer (falsk positive svar). Udredningen af falsk-positive svar kan medføre undersøgelser med risiko for komplikationer. Af alle lungecancertilfældene, der diagnosticeres ved screening, vil der være nogle, som uden screening ikke nødvendigvis ville have forårsaget sygdom eller død (overdiagnostik).</p> <p>Der foreslås årlig screening med lavdosis CT af thorax uden kontrast.</p> <p>Screeningsprogrammet organiseres ved et nationalt lungescreeningsorgan, som udstikker retningslinjer og har overordnet kvalitetskontrol. Regionerne har ansvaret i et samarbejde med praktiserende læger og kommunerne for rekruttering, logistik og afrapportering.</p> <p>Screeningspopulationen inviteres ved brev og E-Boks til præ-screening i regionale screeningscentre og mobile screeningsenheder (telefonisk/online/fremmøde) eller hos praktiserende læge. Herved kan de risikopersoner, som opfylder kriterierne for at indgå i screeningsprogrammet, identificeres og tilbydes egentlig screening med lavdosis CT.</p> <p>Screeningsfund i lungerne, der skal udredes nærmere, vil blive henvist til de regionale udredningscentre i lungemedicinsk regi. Klinisk betydende forandringer uden for lungerne henvises til de respektive afdelinger, der håndterer de specifikke fund.</p>



## Forslag om nyt nationalt screeningsprogram – uddybende oplysninger

### Screeningskriterie:

Tilstanden der screenes for, skal udgøre et væsentligt sundhedsproblem

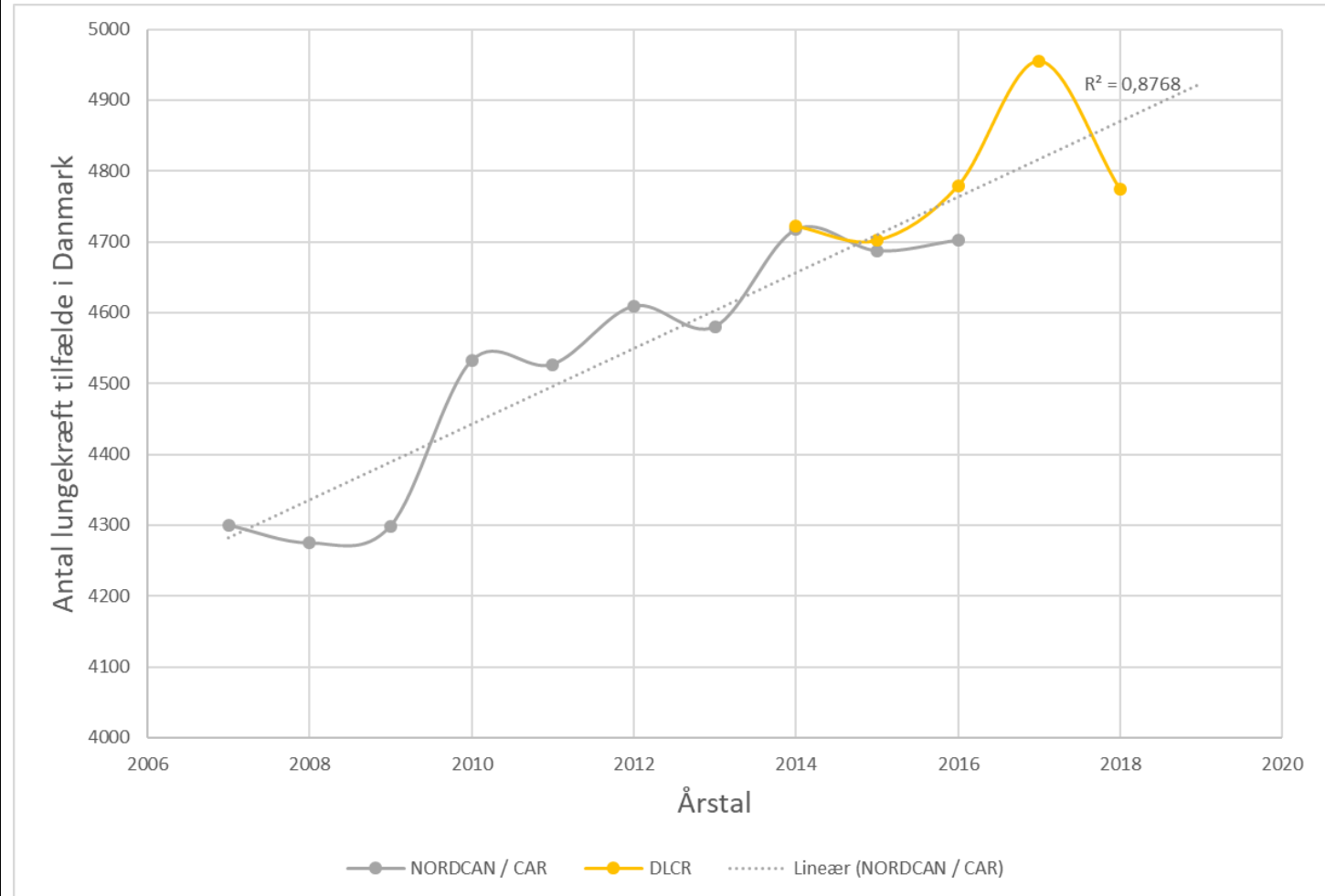
Angiv forekomst af sygdommen, der screenes for. Der ønskes en opgørelse af incidensen gennem de seneste 10 år, samt af den aktuelle prævalens i befolkningen.

### **Incidensen af lungecancer i Danmark gennem de seneste 10 år.**

Incidensen af lungecancer i Danmark monitoreres af Cancerregisteret (CAR) og af den kliniske kvalitets database, Dansk Lunge Cancer Register (DLCR). Begge registre trækker helt primært deres tal fra indberetninger via Landspatientregisteret (LPR). Men da metodologien for de 2 registre er lidt forskellig, og de begge kan have en forsinkelse i indberetning, er der en lille forskel på mindre end 2% mellem deres incidenstal for de seneste år. Det seneste årstal med incidenstal fra CAR er 2016<sup>1</sup>, mens DLCR har incidenstal til og med 2018<sup>2</sup>. CAR's total incidenstal for 2016 er 4702 tilfælde og DLCR's tal for 2018 er 4775. En simpel lineær fremskrivning af CAR's incidenstal giver tal i god overensstemmelse med tallene fra senere år fra DLCR – jf. figur 1.



**Figur 1: Incidens af lungecancer i Danmark.** NORDCAN: Fælles nordisk cancer database. CAR: Cancerregisteret DLCR: Dansk Lungecancer Register.

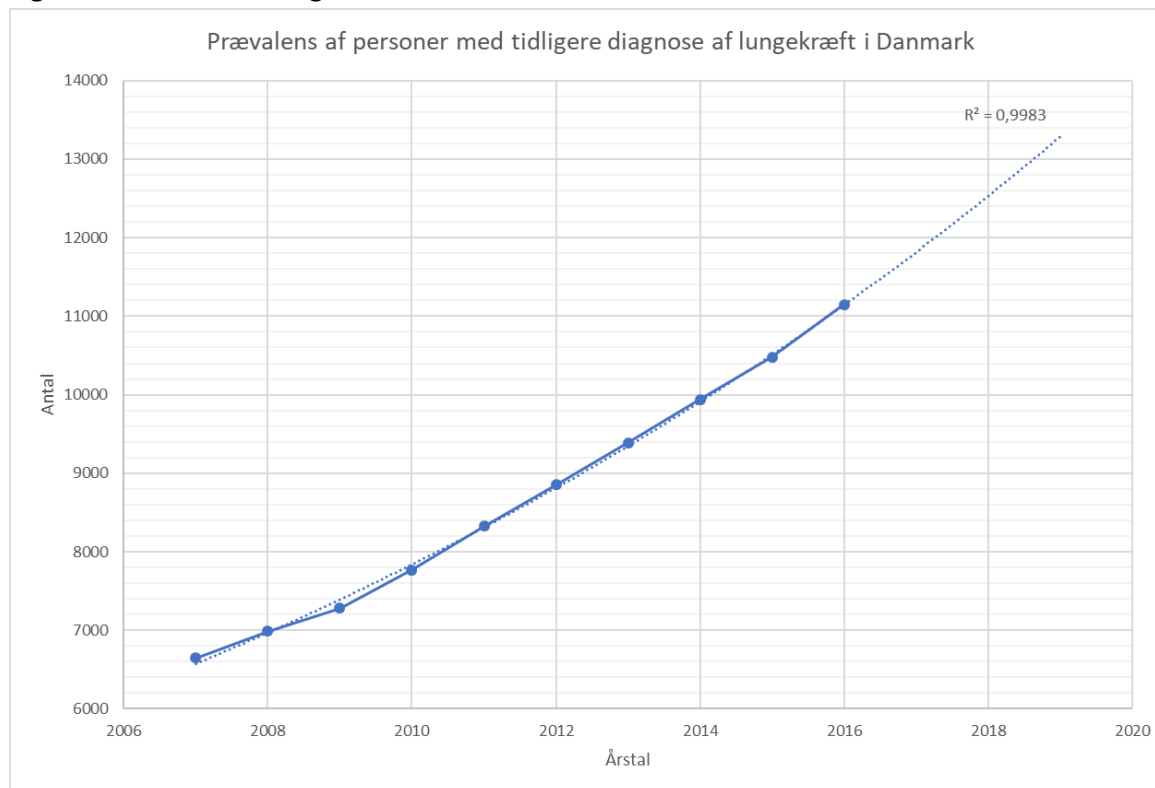




**Prævalens i Danmark af personer med aktuel eller tidligere lungecancer.**

Prævalensen af patienter i Danmark med tidligere diagnose af lungecancer har som følge af den stadigt bedre overlevelse efter diagnose været kraftigt stigende. Følgende tal er baseret på den fællesnordiske cancerdatabase NORDCAN, som for Danmarks vedkommende trækker på tal fra CAR<sup>3</sup>. Her er det seneste år, der er prævalenstal for, 2016, hvor der angives en prævalens på 11.151 personer. Stigningstakten i prævalensen beskrives bedst som en eksponentiel stigning, hvorved 99,8% af udviklingen i prævalenstallene fra og med 2007 til og med 2016 er forklaret. Ved en fremskrivning af denne eksponentielle stigningstakt kan der forventes en prævalens på ca. 13.300 personer ved udgangen af 2019, svarende til et fordoblet prævalenstal i forhold til 2007 – jf. figur 2.

Figur 2: Prævalens af lungecancer i Danmark.





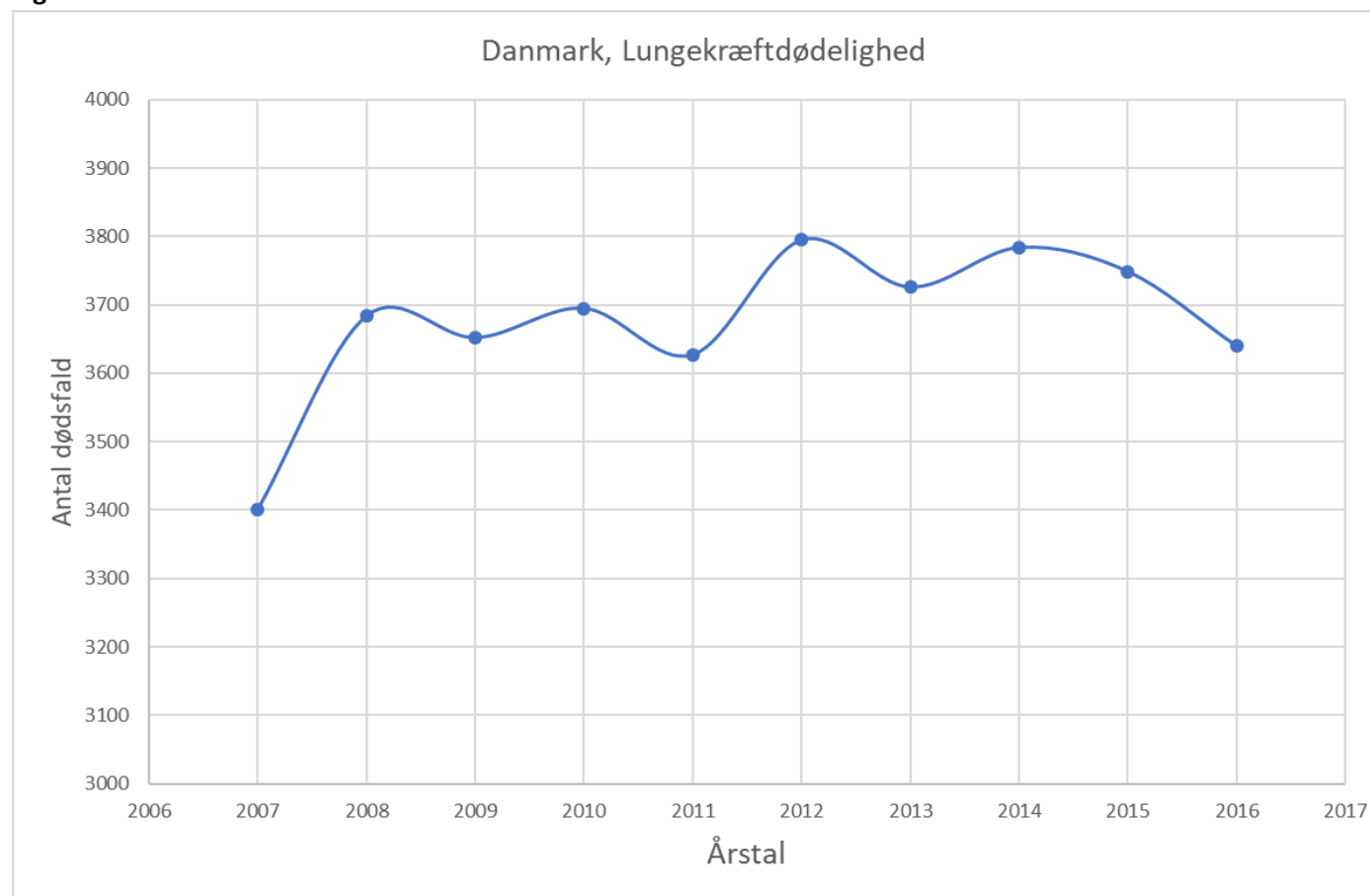


Angiv hvor mange, der dør af sygdommen i Danmark hvert år, samt hvordan dette tal har udviklet sig gennem de seneste 10 år.

### Dødelighed af lungecancer i Danmark hvert år gennem de seneste 10 år.

Dødeligheden af lungecancer i Danmark monitoreres af CAR og videreformidles til NORDCAN, hvorfra nedenstående tal stammer. Antallet af dødstilfælde i Danmark, som tilskrives lungecancer, ligger indenfor de seneste år (2008 – 2016) relativt stabilt på omkring 3.700 dødsfald årligt – jf. figur 3.

**Figur 3:**



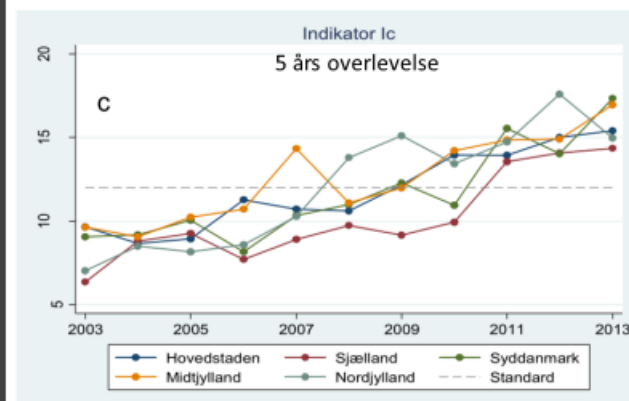
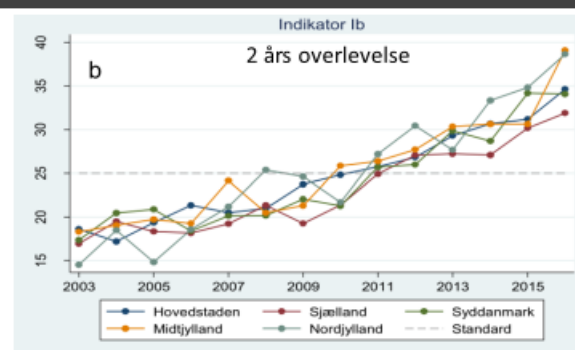
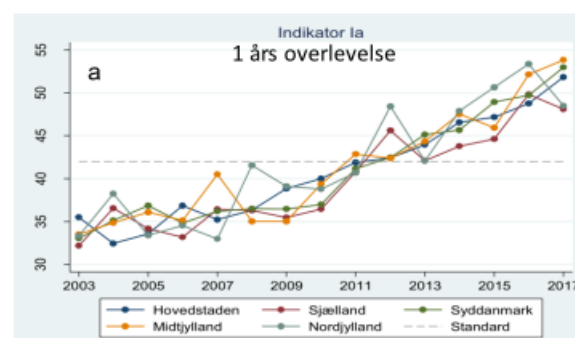


Angiv, hvis muligt, en opgørelse af 1-års, 5-års og 10-års overlevelse såvel som relativ overlevelse i en ikke-screenet population, samt udviklingen heri gennem de seneste 10 år.

### 1-, 2- og 5-års overlevelse efter diagnose af lungecancer gennem de seneste 10 år.

1-, 2- og 5-års overlevelsen efter diagnose af lungecancer monitoreres nøje af DLCR og rapporteres årligt i DLCR's årsrapporter. Fra seneste årsrapport, som rummer tal fra 2003 til 2018, fremgår, at 1-års overlevelsen efter diagnose i år 2003 til diagnose i 2017 er steget fra ca. 33% til 51,4% (fig. 4a), 2-års overlevelsen er steget fra ca. 17,5% for diagnose i 2003 til 35,5% for diagnose i 2016 (fig. 4b), og 5-års overlevelsen er steget fra ca. 7,5% for diagnose i 2003 til 15,9% for diagnose i 2013 (fig. 4c).<sup>2</sup>

Figur 4.a-c: 1-(a), 2-(b) og 5-(c) års overlevelse efter Regioner.





Angiv eventuelt morbiditets- og mortalitetstal for subpopulationer (køn, alder, m.v.), som har særlig risiko for at få/have sygdommen og som screeningsprogrammet derfor vil være særligt relevant for.

### **Subpopulationer med særlig risiko for at få/have lungecancer**

Den helt dominerende ætiologi for udvikling af lungecancer er rygning. I henhold til registreringer i DLCR, så er kun 4-5% af de, som får stillet diagnose af lungecancer, aldrig-rygere. Herudover ser det ud til at de personrelaterede faktorer, som udover rygning disponerer til udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), også giver en yderligere disposition for udvikling af lungecancer udover den, der kan relateres til det kumulerede tobaksforbrug målt i pakkeår (mængde af rygning svarende til en pakke 20 stk. cigaretter om dagen i et år). Yderligere er der en med alderen eksponentielt stigende risiko for udvikling af lungecancer.

Målgruppepopulationen for en screeningsindsats bliver derfor personer over en vis alder, med et vist kumuleret tobaksforbrug og med tegn på kronisk obstruktiv lungesygdom.

For at en screeningsindsats skal munde ud i et passende antal vundne leveår må der også sættes en øvre aldersgrænse for målpopulationen.

Nuværende anbefalinger for deltagelse i screening for lungecancer er enten baseret på alder og rygehistorik (USA, alder 55-80 år, nuværende og tidligere rygere med minimum 30 pakkeår og ikke ophørt med rygning i mere end 15 år<sup>4</sup>) eller hvis man via validerede risiko-modeller har en høj nok risiko for at udvikle lungecancer. Der er mange risikomodeller i omløb, men dem der præsterer bedst (bedre end alder og rygehistorik) er PLCOm2012 som også er bedst valideret<sup>5,6,7</sup>. PLCOm2012 er baseret på store befolkningsundersøgelser (PLCO) i USA og inkluderer alder, race, rygehistorik, tilstedeværelse af KOL, BMI og uddannelsesniveau. En 6-års risiko på >1,50% har vist sig at være den nedre grænse for gavn ved CT-screening<sup>7</sup>.

Valget af inklusionskriterier er i høj grad relateret til omkostningseffektivitet<sup>8</sup>. Restriktive kriterier for inklusion sigtende mod personer med den højeste risiko vil være den mest omkostningseffektive løsning. Et estimat for, hvor mange personer der i Danmark kunne være egnede til screening, er foretaget ud fra befolkningsundersøgelsen Herlev-Østerbro-undersøgelsen, hvor rygehistorik er veldokumenteret. Hvis man anvender inklusionskriterierne fra NELSON-studiet<sup>9</sup>, som har vist størst effekt på lungecancer-dødelighed, på en population af mænd og kvinder mellem 55-74 år, får man et estimat på 233,756 personer i hele landet. Ved at anvende inklusionskriterierne fra USA falder antallet markant ned til 110.000 personer. Hvor mange der opfylder PLCOm2012- kriteriet vides ikke, men må undersøges nærmere, da risikomodellen har en væsentlig bedre performance end de øvrige kriterier.



**Screeningskriterie:**

**Tilstandens naturhistorie skal være tilstrækkeligt kendt, og tilstanden skal kunne påvises på et latent eller asymptomatisk stadie**

Beskriv sygdommens naturhistorie i forhold til om sygdommen kan påvises på et latent eller asymptomatisk stadie.

Redegør for risikofaktorer for udvikling af sygdom/vanskeligt sygdomsforløb.

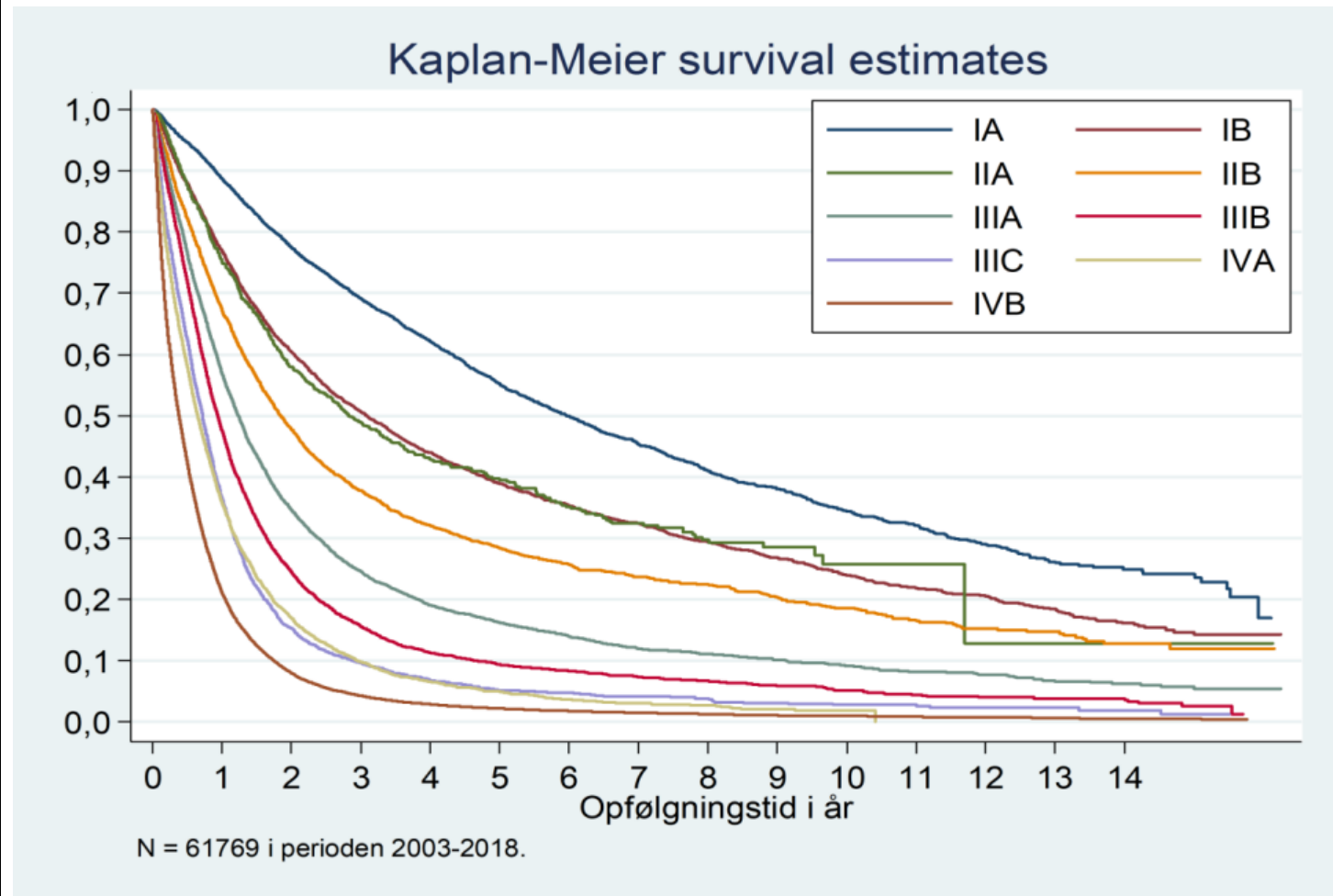
**Lungecancers udvikling fra latente og tidlige stadier til fuldt udviklet sygdom.**

Lungecancer udvikles fra et lille område i lungerne, hvorfra cancerknuden med varierende hastighed vokser sig større og ligeledes med varierende hastighed begynder at sprede sig via lymfe- og blodbaner. Disse forhold, som beskrives i et TNM-stadie, hvor T står for tumor, N for lymfeknuder og M for metastaser, er bestemmende for prognosen ved diagnose af lungecancer.

TNM-klassifikationen samles i et stadie fra Ia-IVc og prognosen gradueres herefter - jf. figur 5.



Figur 5: Lungecancer overlevelse efter diagnose-tidspunkt fordelt på stadie.





Stadie Ia, som har den bedste prognose – jf. figur 5 – svarer til en i lungen fritliggende cancerknude med en maximal diameter på 1 cm og uden spredning. Så med tidlig diagnose er der en klart bedre prognose. Lungecancer kan på nuværende tidspunkt ikke diagnosticeres i et latent stadie og kan også kun vanskeligt diagnosticeres ved knudestørrelser under 1 cm.

**Risikofaktorer for udvikling af lungecancer og vanskelige sygdomsforløb.**

Den helt dominerende risikofaktor for udvikling af lungecancer er tobaksrygning.

Efter diagnose af lungecancer er fortsat rygning en meget betydelig risikofaktor for komplikationer til behandling, et dårligere behandlingsrespons og for recidiv af lungecancer<sup>10</sup>. Risikoen for lungecancer stiger betydeligt med alderen. Hos rygere og ex-rygere med nedsat lungefunktion, emfysem (kronisk obstruktiv lungesygdom, KOL) og tegn på arvæv og/eller inflammation i lungevævet (interstitielle forandringer) ses særligt forhøjet risiko, også ved tidlige/subkliniske forandringer<sup>11</sup>. Risikoen for lungecancer er stadig forhøjet flere år efter et eventuelt rygeophør og derfor er tidlig rygestopsintervention også vigtig del af et screeningsprogram.



**Screeningskriterie:**

**Screeningsprogrammet skal reducere den sygdomsspecifikke dødelighed og/eller sygelighed**

Beskriv den forventede effekt af at indføre et nationalt screeningsprogram for den pågældende sygdom.

**Forventede effekt af at indføre et nationalt screeningsprogram for lungecancer.**

Indførelse af et nationalt screeningsprogram vil betyde, at der i den screenede population vil blive fundet flere patienter med stadie I sygdom og færre med stadie IV sygdom i forhold til i den ikke-screenede population.

Patienter, der diagnosticeres med stadie IV lungecancer, dvs. med spredning af sygdommen til enten begge lunger og/eller uden for lungerne, er uhelbredeligt syge og har en 2 og 5 års overlevelse på hhv. 16,8% og 3,2%<sup>2</sup>, hvorimod patienter, der diagnosticeres med stadie Ia sygdom, kan behandles kurativt, som oftest med operation, og har en 2 og 5 års overlevelse på hhv. ca. 92% og ca. 75%<sup>2</sup>. Der er således en markant forskel i mortalitet mellem patienter, der diagnosticeres med lungecancer i stadie IV, sammenlignet med patienter, der diagnosticeres i stadie Ia.

Patienter med stadie Ia sygdom behandles kan behandles kurativt (helbredende) med kikkert-kirurgi som definitiv behandling uden behov for adjuverende (forbyggende) kemoterapi<sup>12,13,14</sup>. Efterfølgende går patienterne i kontrolforløb med kontrol CT-skanning hver 3. måned i 2 år og herefter kontrol CT-skanning hvert halve år i yderligere 3 år til en samlet opfølgingsperiode på i alt 5 år.

Patienter med stadie IV sygdom behandles med pallierende (lindrende og livsforlængende behandling) afhængig af deres tumortype, tumor PD-L1 ekspresion, tumor DNA mutationsstatus og almen tilstand (performance status)<sup>12,15</sup>. Der er tale om kemoterapi, immunterapi, kombineret kemo- og immunterapi, behandling med tyrosinkinasehæmmere og pallierende strålebehandling. Behandlingerne gives periodevist eller kontinuerligt og er forbundet med mange og forskelligartede bivirkninger, som ofte reducerer patienternes livskvalitet og i en del tilfælde medfører indlæggelser og/eller umuliggør fortsat behandling<sup>15,16,17,18</sup>. Ligeledes er behandlingerne forbundet med mange fremmøder til blodprøver, behandlinger og evalueringsundersøgelser, hvilket kan være ganske anstrengende for patienterne.

Når der forventeligt i en fremtidig screenet population diagnosticeres færre patienter i stadie IV og flere i stadie Ia vil det medføre, at der i den samlede population af lungecancer patienter vil være en reduktion i det absolutte antal patienter i stadie IV og dermed et fald i den sygdomsspecifikke mortalitet og morbiditet. Da disse, som ovenfor beskrevet, er en af de mest behandlingstunge grupper i den onkologiske behandling af lungecancer patienter, vil det både ressourcemæssigt og økonomisk forventes at kunne mærkes på de onkologiske afdelinger.

Figur 6 viser en opgørelse, som Professor Anders Green foretog for nogle år siden baseret på data for hospitalsudgifter relateret til lungecancer for årene 2010-11. Det fremgår tydeligt heraf, at patienter som behandles med resektion uden



supplerende/efterfølgende onkologisk behandling har det mindste ressourceforbrug – jf. kolonnen '+RESEKT/-ONKO' i tabellen nedenfor. Denne behandlingsmodalitet anvendes for patienter i lave stadier, såsom patienter med lungecancer fundet ved screening.

Siden 2010-11 må man forvente at udgiften til resektion er faldet pga. reduceret liggetid som følge af mere udbredt brug af VATS (kikkertoperationer), mens omkostninger til onkologisk behandling er vokset betydeligt med flere nye behandlingsmuligheder, således at nedenstående forskel mellem patientgrupper er vokset siden 2010-11. Det vil være muligt for Professor Anders Green at opdatere disse opgørelser over lungecancerrelaterede hospitalsudgifter.

**Figur 6. Direkte hospitalsudgifter relateret til lungecancer.** RESEKT: Resektion ONKO: Onkologisk behandling.

## Lungecancer i Danmark: Direkte hospitalsudgifter

DRG+DAGS takster (takstår 2012) pr. patientår med lungecancer. Baseret på data fra 2010 og 2011

Ujusteret for køn og alder

Duration \ Behl.status	Alle ptt. uanset behl	+ RESEKT + ONKO	+ RESEKT - ONKO	- RESEKT + ONKO	- RESEKT - ONKO
0 år (incidens) *	452,071	385,929	330,359	467,721	518,239
1-4 år	113,270	108,521	60,279	163,142	108,958
≥5 år	53,832	94,909	47,026	79,037	43,584
Uanset varighed	209,948	169,843	100,486	311,392	221,005
>0 år	87,810	104,665	53,467	145,767	67,464

\*: Inkl. perioden 0-30 dage *før* diagnosedato





Angiv relativ og absolut risikoreduktion i morbiditet ved at deltage i screeningsprogrammet versus ikke at deltage i programmet. Bør angives for både *inviterede* og for *deltagere* i screeningsprogrammet.

### Evidensgrundlag morbiditet/mortalitet

I det følgende har vi valgt at fokusere på de 8 randomiserede kontrollerede studier der er gennemført i USA og Europa. Det drejer sig om det amerikanske National Lung Screening Trial (NLST)<sup>19-23</sup>, hollandske-belgiske Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek (NELSON)<sup>9,24-26</sup>, danske Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)<sup>27-29</sup>, de italienske MILD (Multicentric Italian Lung Detection Trial)<sup>30-33</sup>, DANTE (Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays Trial)<sup>34-36</sup> og ITALUNG (Italian Lung Cancer Screening Trial)<sup>37-39</sup>, det tyske LUSI (Lung Cancer Screening Intervention Trial)<sup>40-42</sup> og det britiske UKLS (United Kingdom Lung Cancer Screening Trial)<sup>43</sup>. Studierne har konsekvent vist en høj deltagelse på >90%.

### Morbiditet

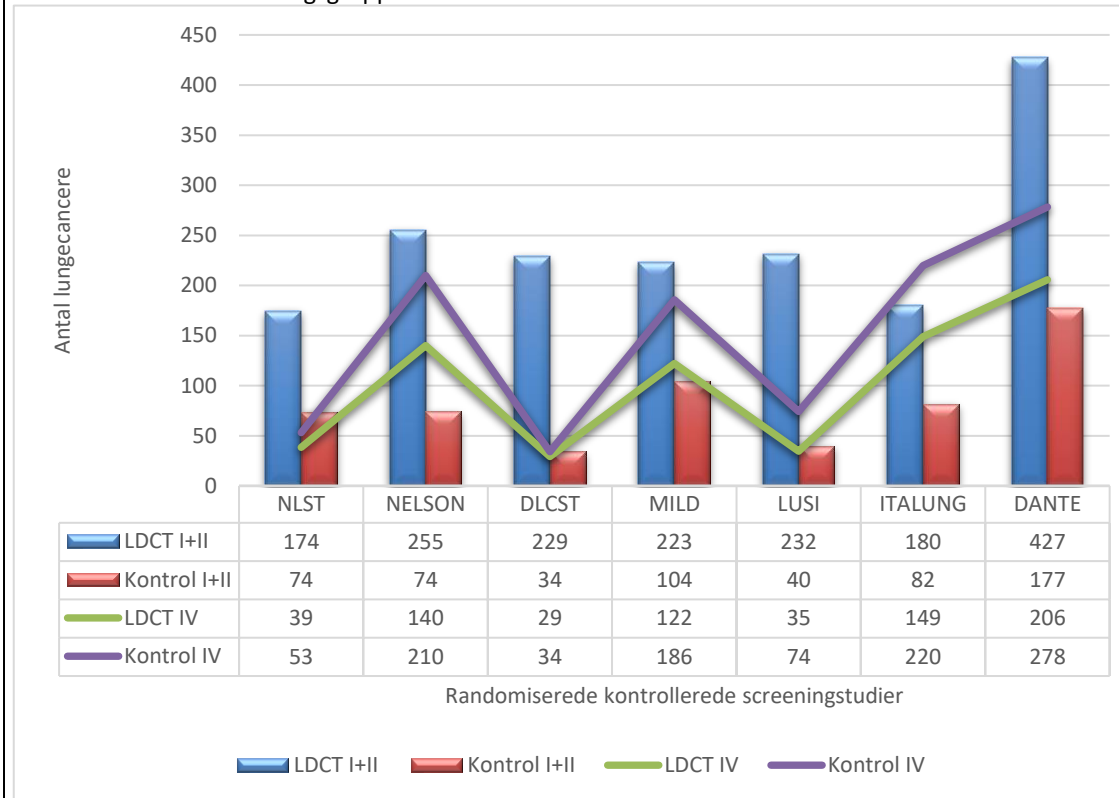
For lungecancer er morbiditet i høj grad relateret til hvilket stadie, sygdommen bliver diagnosticeret i. Relativ og absolut risikoreduktion i morbiditet kan således ses ved ændring i stadiefordelingen af de diagnosticerede cancertilfælde.

Figur 7 viser den absolutte stadiefordeling i de 7 studier pr. 10,000 i screening- og kontrolgruppen. Gennemgående ses et øget antal stadie I+II lungecancer og fald i antallet af stadie IV lungecancer i screeningsgrupperne. Der er således tale om et absolut stadieskifte forårsaget af screeningsinterventionen, medførende mindre lungecancerrelateret morbiditet i de screenede populationer.



**Figur 7. Stadiefordeling i absolutte tal pr. 10,000.**

LDCT: Lavdosis CT screeningsgruppe. I+II: Antallet af stadiet I+II cancer. IV: Antallet af stadiet IV cancer. Kontrol: Kontrolgruppe.



Den absolutte og relative risikoreduktion for st. IV lungecancer pr. 10,000 screenede er skematiseret i tabel 1 og viser at der i screeningsstudierne findes en relativ risikoreduktion for udbredt stadiet IV sygdom på 15-53% og en absolut risikoreduktion på 0.1-0.7%.



Trial	LDCT	Kontrol	LDCT	Kontrol	RRR	ARR
	I+II	I+II	IV	IV		
NLST	174	74	39	53	26%	0.1%
NELSON	255	74	140	210	33%	0.7%
DLCST	229	34	29	34	15%	0.05%
MILD	223	104	122	186	34%	0.6%
LUSI	232	40	35	74	53%	0.4%
ITALUNG	180	82	149	220	32%	0.7%
DANTE	427	177	206	278	26%	0.7%

**Tabel 1. Absolut og relativ risikoreduktion for at blive diagnosticeret med stadie IV lungecancer pr. 10,000 screenede.**

LDCT: Lavdosis CT screeningsgruppe Kontrol: Kontrolgruppe I+II: Antallet af stadie I+II lungecancer IV: Antallet af stadie IV lungecancer. RRR: Relativ Risiko Reduktion ARR: Absolut Risiko Reduktion

#### Sygdomsspecifik og total mortalitet

NLST-studiet er hidtil det eneste cancerscreeningstudie, der har vist en signifikant 6.7% relativ risikoreduktion i total mortalitet hos den screenede population. Af alle lungecancer screeningsstudierne er NLST og NELSON de største og eneste som alene har sufficient statistisk styrke til at kunne vise reduktion i sygdomsspecifik mortalitet. Ingen af studierne har statistisk styrke nok til at vise reduktion i total mortalitet.

I tabel 2 er den procentuelle absolutte og relative risikoreduktion samt number needed to screen (NNS) skematiseret for de amerikanske og europæiske studier.

For den lungecancer-specifikke mortalitet ses signifikant reduktion i både NLST og NELSON på hhv. 16% og 24%. I de øvrige mindre studier fraset DANTE og DLCST ses relativ risikoreduktion på op til 28%.

Antallet af personer der skal screenes for at undgå et dødsfald forårsaget af lungecancer, NNS, (number needed to screen) er på hhv. 323 og 134 i NLST og NELSON. De øvrige studier fraset DANTE og DLCST ses NNS mellem 91 og 182.

Angiv relativ og absolut risikoreduktion i sygdomsspecifik mortalitet ved at deltage i screeningsprogrammet versus ikke at deltage i screeningsprogrammet. Bør angives for både inviterede til og deltagere i screeningsprogrammet.

**Table 2. Lung cancer-specific and total mortality. Absolute and relative reduction and Number Needed to Screen.**

LC: Lung cancer, RRR%: Relative Risk Reduction in %, ARR%: Absolute Risk Reduction in %. NNS: Number Needed to Screen.

		RRR%	RRR %	ARR %	ARR%	NNS	NNS
Trial	N (screening/ kontrol)	LC mortality	Total mortality	LC mortality	Total mortality	LC mortality	Total mortality
NLST	53,454 (26,722/ 26,732)	16%	6.7%	0.31%	0.47%	323	212
NELSON	13,195 (6,583/ 6612) Mænd	24%	-1.4%	0.75%	-0.18%	134	-559
DLCST	4,104 (2,052 /2,052)	-2.6%	-1.2%	-0.05%	-0.1%	-2052	-1026
MILD	4,099 (2,376/ 1,723)	27%	44%	0.64%	3.49%	157	29
LUSI	4,052 (2,029/ 2,023)	27%	1.6%	0.55%	0.12%	182	830
ITA LUNG	3,206 (1,613/ 1,593)	28%	16%	1.1%	1.81%	91	55
DANTE	2,450 (1,264/ 1,186)	-0.6%	4%	-0.03%	0.6%	-3302	167



	<p><b>Metaanalyser</b></p> <p>I det forløbende år 2020, er der publiceret to metaanalyser over effekten af systematisk screening af højrisiko-populationer med lavdosis CT<sup>44,45</sup>. Begge har konsolideret evidensen for den gavnlige effekt.</p> <p>Sadate et al.<sup>44</sup> inkluderede 84,558 deltagere fra 8 randomiserede kontrollerede studier fra Europa og USA i deres analyse. Denne viste en relativ reduktion af total dødeligheden med 4% (risk ratio RR = 0.96, 95% CI: 0.92-1.00) og 17% relativ reduktion af lungecancer-specifik dødelighed (RR = 0.83, 95% CI: 0.76-0.91) hos de screenede deltagere. Number needed to screen (NNS) for at undgå et lungecancer-relateret dødsfald blev beregnet til 294.</p> <p>Ebell et al.<sup>45</sup> inkluderede 90,472 fra 8 randomiserede kontrollerede studier fra Europa og USA i deres metaanalyse. Resultaterne af deres analyse genfandt en relativ reduktion af total dødelighed med 4% (RR = 0.96, 95% CI: 0.92-1.01) i gruppen af screenede. Derudover viste analysen en relativ reduktion af lungecancer-specifik dødelighed på 19% ved screening (RR = 0.81, 95% CI: 0.74-0.89). NNS for at undgå et lungecancer-relateret dødsfald blev beregnet til 250. I den screenede population blev den samlede absolutte risiko reduktion for total dødelighed beregnet til 0.34% hvilket svarer til at man skulle screene 294 personer for at undgå et dødsfald uanset årsag.</p>
<p><b>Screeningskriterie:</b> <b>De anvendte testmetoder skal være simple, sikre, præcise, validerede og acceptable</b></p>	
<p>Intro om testmetode</p> <p>Hvilken screeningsmetode foreslås?</p> <p>Beskriv, hvorvidt den anvendte testmetode er acceptabel for screeningspopulationen såvel som for befolkningen generelt.</p>	<p><b>Lavdosis CT af thorax som testmetode</b></p> <p>Det er velkendt at CT-skanning af thorax på nuværende tidspunkt er øvrige billeddannede modaliteter overlegen i forhold til at diagnosticere lungecancer. Vi ved fra de tidlige studier i slut 1990erne at ca. 20% af alle lungecancerer på konventionel røntgen af thorax bliver overset<sup>46,47</sup>. Gennemsnitsstørrelsen af de oversete tumorer er 2,4 cm. Derfor har man over de seneste 2 årtier arbejdet med brugen af lavdosis CT-skanning uden intravenøs kontrast som screeningsmetode for lungecancer. Det er vigtigt at pointere, at selv med lavdosis CT-skanning vil nogle få tumorer blive overset. Det drejer sig om centrale lungetumorer og enkelte mere perifere i karkrydsninger<sup>48-50</sup>. Vi må formode at det finmaskede danske system af pakkeforløb vil inkludere et antal af disse.</p> <p>Testen er velaccepteret af deltagerne i screeningsstudierne. I en spørgeskemaundersøgelse, foretaget i England af personer, som ville opfylde de amerikanske kriterier for LDCT-screening, angav &gt;90% at de gerne ville tage imod tilbuddet om CT-screening<sup>51</sup>. I et substudie fra NELSON spurgte man deltagerne om ubehag ved forskellige aspekter ved selve udførelsen af CT-skanningen<sup>52</sup>. Her svarede langt de fleste at de ikke havde oplevet ubehag (87,8-98,7%). Meget få 0,6%-1,9% oplevede meget ubehag, for eksempel ved at ligge i en CT-skanner og holde vejret få sekunder. Knap halvdelen svarede at de oplevet noget ubehag ved at vente på skanningsvaret.</p>



Lavdosis CT af thorax uden intravenøs kontrast foreslås som screeningsmetoden. Selve skanningen foretages ved at screeningsdeltageren skal ligge stille på et skannerleje, som kører frem og tilbage enkelte gange i en CT-skanner. Undersøgelsen varer maksimalt 10-15 minutter (fig.7).



Figur 8. Lavdosis CT-skanning.



Undersøgelsen foretages med følgende parametre på den gennemsnitlige screenings person: 100 kVp og dosismodulation, så den gennemsnitlige strålingsdosis over populationen er ca. 1 mSv. Ved screenings personer med BMI over 30 øges kVp til 120 og med BMI under 20 sænkes kVp til 80. Skanningerne rekonstrueres med snittykkelser på 1 mm i aksial projektion og der benyttes iterative rekonstruktionsalgoritmer. Der laves multiplanar rekonstruktion (MPR) i både koronale og saggitale projektioner samt aksiale maximum intensity projection-rekonstruktioner (MIP) med 5 mm tykkelse.

Screeningsdeltagerne undersøges med lavdosis CT en gang årligt. Der tilstræbes en svartid på maksimalt 5 hverdage for at undgå unødvendig bekymring for screeningsdeltagerne.

#### **Uintenderede bifund**

Ved lavdosis CT af thorax medskannes kroppen fra nedre halsregion til øvre abdomen. Der er således risiko for uintenderede bifund i de medskannede strukturer/organer. Der er en del variation i rapporteringen af antallet af bifund ved lavdosis CT-screening og konsensus om definition af klinisk betydende bifund og håndtering af disse mangler. Data fra 17,309 screenede deltagere i NLST viste, at hver femte screenede deltager havde et uintenderet bifund uden for lungerne som potentielt kunne være klinisk betydende og krævede yderligere udredning eller kontrol<sup>53</sup>. Hvis man talte alle mindre ikke klinisk betydende bifund med, havde 58,7% mindst et uintenderet bifund. Kardiovaskulære fund (aterosklerotiske forkalkninger i koronar- og centrale kar, hjertekammer og klap abnormaliteter, aneurismer, perikardielle abnormaliteter og venøse abnormaliteter) var hyppigst med 15,2% af (8,5% potentielt klinisk betydende - PKB). Næst hyppigst var forandringer i lever-galde-systemet med 6,1% (2,1% PKB), dernæst nyrerne med 4,5% (2,4% PKB), binyrer 2,4% (1,2% PKB) og thyroidea 1,3% (0,6% PKB). Der blev diagnosticeret cancer uden for lungerne hos 0,4%. Nyrecancer var hyppigst, efterfulgt af cancer i thyroidea og leveren.

Fra et af centrene i NELSON-studiet, blev der i 2007 rapporteret data fra 1,929 screenede deltagere<sup>54</sup>. 8% af de screenede personer havde mindst et potentielt klinisk betydende fund, som primært krævede yderligere billediagnostik. Efter udredning fandt man hos 1% en diagnose der havde klinisk betydning i form af behandling eller yderligere kontrolforløb. Fundene var lokaliseret primært i leveren (53%), nyrerne (37%), thyroidea (6%), binyrerne (1%), mamma (1%) og colon (1%). En af forklaringerne på hvorfor der ikke ses kardiovaskulære fund på listen, er at koronar-forkalkninger på det tidspunkt blev tolket som et ikke kliniske betydende fund.

I USA er der erfaringer fra implementerede screeningsprogrammer, hvor antallet af uintenderede fund retrospektivt er gjort op. Kinsinger et al. så i 2017 på Veteran Health Administration-hospitalerne og deres screeningsprogrammer<sup>55</sup>. Ud



<p>Angiv et begrundet estimat for den forventede deltagelsesprocent.</p> <p>Beskriv potentielle barrierer for deltagelse i screeningsprogrammet.</p>	<p>af 2106 screenede havde 40,7% mindst et uintenderet fund både i og uden for lungerne, som radiologerne mente skulle undersøges nærmere eller kontrolleres. 49,9% af fundene var emfysem og koronar-forkalkninger. 25,4% af fundne var tegn på infektion, inflammation eller interstitielle forandringer i lungerne. 14% af fundene var lokaliseret i abdomen (uden nærmere specifikation), 8,3% af fundene var aorta-dilatation/aneurismer og 2,4% var knuder i thyroidea. Morgan et al. rapporterede i detaljer omfanget af uintenderede bifund fra deres lokalt implementerede screeningsprogram i Cleveland med 320 screeningsdeltagere<sup>56</sup>. 69,6% havde fund i luftvejene (emfysem/bronkievægstykkelser/atelektaser/bronkiektasier/matglasforandringer), som primært var radiologiske tegn på obstruktiv lungesygdom. Kun 1,8% fik foretaget yderligere undersøgelser. 67,5% havde forandringer i hjerte-kar-systemet (forkalkninger i koronar-kar og aorta, aorta-dilatation/aneurismer), hvoraf 15,3% blev undersøgt yderligere. 24,7% havde forandringer i mave-tarm-kanalen (hiatus hernie/levercyster/dilateret esophagus/galdesten/diaphragma hernie) hvoraf 11% skulle have foretaget yderligere undersøgelser. 7,2% havde forandringer i thyroidea og binyrerne. Alle blev udredt nærmere. 4,4% havde forandringer i nyre- og urinvejene (nyrecyster/nyresten/nyretumor), hvoraf 50% fik foretaget yderligere.</p> <p>I det danske DLCST havde 30% af screeningsdeltagerne tegn på emfysem<sup>57</sup>. 16,7% havde interstitielle lungeforandringer<sup>58</sup> og 46,8% havde målbar grad af forkalkninger i koronar-karrene<sup>59</sup>.</p> <p><b>Deltagelsesprocent og potentielle barrierer for deltagelse</b></p> <p>Siden 2013 har både de private og offentlige sundhedsforsikringer i USA dækket lungecancerscreening med LDCT for højrisikopersoner ml. 55-77 år og over 30 pakkeår<sup>60</sup>. Deltagelsesprocenten har været anslået til at ligge ml. 5-7% af populationen, som ville opfylde inklusionskriterierne. Deltagelsen stiger dog langsomt. Nogle af forklaringerne på den lave deltagelse er manglende kendskab både hos de praktiserende læger og risikopersonerne. Desuden er det beskrevet, at adgangen til LDCT-screening halter flere steder i USA.<sup>61,62</sup></p> <p>Flere potentielle barrierer er beskrevet i forhold til deltagelse i LDCT-screening.</p> <p>I det britiske UKLS adspurgte man de inviterede deltagere, som ikke valgte at deltage i studiet<sup>63</sup>. Årsagerne til ikke at ville deltage blev delt op i flere temaer, hvor praktiske og emotionelle barrierer fyldte mest. Af praktiske barrierer blev nævnt rejseomkostninger, rejsetid, tid væk fra arbejde eller andre forpligtelser. Af emotionelle barrierer var det angst for cancer og lungecancer i særdeleshed.</p> <p>I en spørgeskemaundersøgelse, foretaget i England af personer, som ville opfylde de amerikanske kriterier for LDCT-screening, blev der kastet lidt lys på flere interessante aspekter om risikopersoners viden og holdning til screening<sup>51</sup>. Når adspurgt om holdninger til lungecancer overlevelse og tidlig opsporing/screening svarede knap halvdelen, at de anså lungecancer som en dødsdom. Kun halvdelen mente at man med tidlig diagnostik kunne forøge chancen for at overleve.</p>
--	--





97% så dog screening som en god idé. Rygere, som var mindst motiveret til at stoppe med at ryge, var mere negativt stemte over for muligheden for bedre overlevelse ved tidlig diagnostik af lungecancer samt at modtage kirurgisk behandling.

Bekymring om lungecancer var almindeligt. 31% havde bekymringen ofte eller lejlighedsvis. Bekymringen var dog mere udtalt hos aktive rygere (48%). 90% af de bekymrede svarede, at en normal CT-scanning ville være betryggende. Adspurgt til hensigten til deltagelse i et screeningsprogram for lungecancer ville >90% gerne tage imod tilbuddet om screening, uanset om det var anbefalet af egen læge eller invitation fra National Health Service (NHS). Aktive rygers pessimisme vedrørende overlevelse og behandling kunne forklare noget af den lave deltagelse i USA, mente forfatterne og anbefalede, at man fokuserede på at forbedre opfattelsen af at helbredelse er muligt ved tidlig cancersygdom og adressere bekymringen om kirurgisk behandling.

I Danmark forventes en væsentlig højere deltagelse end i USA. Sundhedssystemerne er meget forskellige, især mht. adgang til sundhedsydelser. En væsentlig del af de socioøkonomisk udsatte borgere i USA har ikke en sundhedsforsikring eller råd til at deltage i et screeningsprogram. Især hvis de afledte effekter af screeningen er yderligere udredning og behandling.

Man kan med nogen rimelighed forvente, at den danske ryger/ex-ryger ligner den britiske og derfor vil være positiv over for screening, men også have lignende praktiske og emotionelle barrierer. Koncentrationen af storrygere er høj i socioøkonomisk udsatte områder i Danmark. Dette matcher ikke godt med, at der generelt er en lav deltagelse til screening hos netop socioøkonomiske udsatte personer<sup>64</sup>.

Dette problem har man forsøgt at adressere med stor succes i et pilotprojekt i Manchester i England med anvendelse af mobile screeningsenheder i socioøkonomisk belastede områder<sup>65-67</sup>. Her allierede man sig med 14 lokale praktiserende læger og lokalsamfundet og sendte 16,402 skriftlige invitationer til personer mellem 55-74 år og tilbød et gratis lungetjek (Lung Health Check) og eventuel CT screening til de personer som var rygere eller ex-rygere. Af de inviterede havde man via de praktiserende lægers registre vurderet at 60.5% som havde røget igennem livet. Heraf var der 28.5% som bookede en tid til lungetjek og 92.4% af dem havde fysisk fremmøde. CT screening blev tilbudt til de personer hvor risikovurderingen (risikomodel PLCOm2012) var høj nok. Af de deltagere som fik foretaget lungetjek var 56.2% (1,429) som opfyldte kriterierne for screening. Stort set alle tog imod screeningstilbuddet. Borgernær tilgang og opmærksomhed/information, især i socioøkonomisk udsatte områder, vurderes at være nøglen til at øge deltagelsen. Der findes ikke danske tal for hvor mange af de inviterede ville deltage i et screeningsprogram. Hvor stor en andel man kan forvente er usikkert. Forhåbentlig er det muligt at komme op over 30% af rygere og ex-rygere som får foretaget



<p>Angiv forventede resultater af screeningstesten i den foreslåede screeningspopulation fordelt på andel sand positiv, falsk positiv, sand negativ, falsk negativ, samt forventet andel af uegnede resultater.</p>	<p>risikovurdering til CT screening, som man viste i Manchester. Det vurderes ikke helt urimeligt at antage en højere samlet deltagelse, idet der generelt er en lavere deltagelse til screening hos socio-økonomisk udsatte borgere.</p> <p>Da der ikke foreligger registre over danskernes rygning, vil man skulle invitere mere bredt i et alders-interval og herefter udvælge personer til risikovurdering og eventuel screening. Her vil de praktiserende læger kunne være en vigtig spiller, da man f.eks. vil kunne identificere personer der har røget igennem livet og kunne tilbyde risikovurdering i almen praksis og henvise til et screeningsprogram. Et implementeringsstudie i Danmark vil formentlig kunne besvare, hvor stor deltagelse vi kunne forvente i starten af et eventuelt screeningsprogram.</p> <p><b>Lavdosis CT test performance</b></p> <p>Der er variation i de enkelte studiers definition af et positivt testresultat og det afspejler sig i fordelingen af testresultaterne. I NLST definerede man alle ikke-kalcificerede lungenoduli <math>\geq 4</math> mm som et positivt resultat<sup>19</sup>. Herefter var der ikke defineret yderligere håndtering af lungeforandringerne andet end, at deltageren skulle henvende sig til sin egen sundhedsudbyder (egen læge/hospital). I de europæiske studier har der været anderledes specifikke protokoller til håndtering af lungenoduli, dels ved brug af volumenmålinger og fordoblingstider (volumetri), og dels ved højere cutoff på minimum 5 mm. I UKLS, NELSON, MILD, LUSI og DLCST blev volumenmålinger og væksthastigheder brugt for at kategorisere et fund som værende positivt<sup>24,27,30,40,43</sup>. Det har kunnet nedbringe den falsk positive rate og forbedret test performance. I UKLS, NELSON og MILD er der desuden anvendt en "indeterminate" kategori for noduli, hvor små forandringer først kategoriseres positive, hvis der ved kontrolscanning efter 3 måneder ses signifikant vækst. Denne kontrolscanning defineres som en del af den samlede screeningstest.</p> <p>I tabel 3 og 4 ses fordelingen af testresultaterne samt screeningstestens sensitivitet, specificitet, positiv og negativ prædiktiv værdi samt falsk-positivraterne- beregnet ud fra de publicerede data. Overordnet ses både høj sensitivitet og specificitet. Negativ prædiktive værdi i de enkelte studier er meget høje, idet langt de fleste screeningsdeltagere får et sandt negativt svar. I de studier, hvor volumetri er anvendt som måle-metode, er falsk-positivraterne meget lave sammenlignet med konventionelle diametermål. Positiv prædiktiv-værdien ved volumetri er noget højere, men dog stadig i den lavere ende.</p>
---	--



		Sand positiv	Falsk positiv	Falsk negativ	Sand negativ	Sensitivitet	Specificitet
<p>Angiv screeningstestens sensitivitet og specificitet i den foreslåede screeningspopulation.</p> <p>Angiv foreslået cut-off værdi for screeningstesten og præsentér, hvis muligt, en ROC-kurve over forskellige cut-off værdier.</p>	NLST	649	17497	44	56666	93.65 [91.57-95.35]	76.41 [76.10-76.71]
	NELSON	255	343	52	26448	83.06 [78.39-87.08]	98.72 [98.58-98.85]
	DLCST	69	302	1	9428	98.57 [92.30-99.96]	96.90 [96.53-97.23]
	MILD	62	88	26	10906	70.45 [59.78-79.71]	99.20 [99.01-99.36]
	LUSI	69	747	6	8589	92.00 [83.40-97.01]	92.00 [91.43-92.54]
	ITALUNG	38	1006	2	4289	95.00 [83.08-99.39]	81.00 [79.92-82.05]
	DANTE	66	289	17	892	79.52 [69.24-87.59]	75.53 [72.97-77.96]
	UKLS	42	72	0	1880	100 [95.38-97.10]	96.31 [95.38-97.10]

	Positiv prædiktiv værdi %	Negativ prædiktiv værdi %	Falsk positiv rate %
NLST	3.58 [3.50-3.66]	99.92 [99.9-99.94]	23.6
NELSON	42.64 [39.82-45.52]	99.80 [99.75-99.85]	1.3
DLCST	18.60 [16.93-20.40]	99.99 [99.93-100]	3.1
MILD	41.33 [35.47-47.45]	99.76 [99.67-99.83]	0.8
LUSI	8.46 [7.74-9.23]	99.93 [99.85-99.97]	8.0
ITALUNG	3.64 [3.34-3.97]	99.95 [99.82-99.99]	19.0
DANTE	18.59 [16.45-20.94]	98.13 [97.17-98.77]	24.5
UKLS	36.84 [31.74-42.26]	100.00	3.7

**Table 3.** Fordeling af antallet af sand positiv, falsk positiv, sand negativ, falsk negative svar samt screeningstestens sensitivitet og specificitet i de forskellige randomiserede forsøg.



<p>Angiv forventede antal fund af screeningsdetekterede forstadier til sygdommen ud af alle gennemførte screeningstest. Gerne fordelt på grader, stadier eller størrelse.</p> <p>Angiv forventede antal fund af screeningsdetekteret manifest sygdom ud af alle gennemførte screeningstest. Gerne fordelt på grader, stadier eller størrelse.</p> <p>Angiv et begrundet estimat af number needed to screen.</p> <p>Angiv et begrundet estimat af number needed to invite (intention to treat).</p>	<p><b>Table 4.</b> Screeningstestens positiv og negativ prædiktiv samt falsk positiv rate i de forskellige screeningsstudier.</p> <p>Der henvises til afsnittet om absolut og relativ risikoreduktion i morbiditet samt tabel 1. Her ses forventede antal stadier opdelt i tidlige og fremskredne stadier.</p> <p>Der henvises til afsnittet om absolut og relativ risikoreduktion i mortalitet samt tabel 2.</p> <p>Number needed to invite er vanskeligt at gøre op, da vi ikke kender deltagelsesprocenten i en dansk kontekst eller i et land, der kan sammenlignes med Danmark (se under "potentielle barrierer"). Vi ved ikke, hvor stor en andel af personer, der opfylder kriterierne for screening, der kommer til en risikovurdering, der sikrer dem en plads i</p>
--	---



Angiv mulige psykosociale skadevirkninger som følge af screeningen.

screeningsprogrammet. Hvis vi antager, at 50% af de personer der opfylder kriterierne for deltagelse bliver screenet, så vil number needed to invite være (134x2 = 268 – beregnet ud fra NELSON NNS – Tabel 2)

### **Psykosociale skadevirkninger**

Risikoen for psykosociale konsekvenser ved screening for lungecancer kan opstå på forskellige tidspunkter i et screeningsprogram. I et systematisk review fra 2016 har forfatterne prøvet at kortlægge den tilgængelige evidens på området, hvilket bl.a. inkluderede studier foretaget på deltagere i DLCST, NLST og NELSON<sup>68</sup>. Herunder gennemgås de resultater forfatterne kom frem til ved baseline, korttidseffekter og langtidseffekter ved screening:

#### **Baseline (præscreening):**

I NELSON studiet påviste man ikke nogen statistisk signifikant forskel i livskvalitet (HRQOL), angst eller lungecancer-relateret bekymring hos deltagere, der fik påvist en normal CT-scanning sammenlignet med et CT-scanningssvar, der krævede en kontrol efter 3 måneder<sup>52,69</sup>. Screeningsdeltagernes livskvalitet og angst var sammenlignelig med den hollandske baggrundsbefolkning. Der blev dog set forværring i enkelte punkter i livskvalitetsskemaet efter randomisering, og en subgruppe, som før screening havde en større lungecancer-relateret bekymring, rapporterede også større utryghed i ventetiden på screeningssvar. 14.6% af deltagerne rapporterede høj affektiv risiko (Impact of Event Scale - IES) dagen før selve scanningen. I NLST rapporterede man ved baseline ikke nogen forskel i livskvalitet/angst mellem deltagere, der blev randomiseret til CT-screening, versus kontrolgruppen<sup>70</sup>. I DLCST havde kontrolgruppen en dårligere score (COS-LC: Consequences of Screening – Lung Cancer<sup>71</sup>) end screeningsgruppen ved baseline<sup>72</sup>. Når man sammenlignede DLCST deltagernes psykosociale profil med baggrundsbefolkningen af storrygere/ex-rygere fandt man, at sidstnævnte havde mere negativ score<sup>73</sup>. Et andet studie i DLCST-regi rapporterede, at der ikke var forskel i brugen af angstdæmpende og antidepressiv medicin hos screeningsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen<sup>74</sup>.

#### **Korttidseffekter <6 måneder efter screening:**

Hos NLST-deltagerne, der fik et falsk positivt svar, klinisk betydende bifund, eller negativt svar, var der ikke forskel i livskvalitet eller angst en måned efter screeningen. Dog så man, at personerne, der fik et sandt positivt svar, havde dårligere score sammenlignet med baseline<sup>70</sup>. I en analyse fra NELSON studiet blev der rapporteret, at op til halvdelen af deltagerne i spørgeskemaundersøgelsen angav bekymring/angst i ventetiden på resultatet<sup>52,69</sup>.

#### **Langtidseffekter > 6 måneder efter screening**

I de fleste studier ses der reduktion eller fravær af psykosociale konsekvenser af screeningen efter længere tid. I NLST var det kun de deltagere, der fik et sandt positivt resultat, der viste en dårligere score efter 6 måneder.<sup>70</sup>



Angiv fysiske skadevirkninger ved selve screeningstesten.

I NELSON blev der ikke fundet forskel imellem grupperne, der fik et negativt eller indeterminate svar. Dog så man, at den del af deltagerne, som ved baseline havde høj IES-score, havde dårligere score efter 6 måneder. Ved 2. år var der ingen forskel imellem grupperne<sup>75,76</sup>. Langtids-followup i screenings kohorte studiet PLuss viste, at tidligere sete negative korttidseffekter var reduceret betydeligt eller fraværende<sup>77</sup>.

I DLCST blev der rapporteret forværring i Consequences of Screening-Lung Cancer (COS-LC)<sup>71</sup> i både screenings- og kontrolgruppen. Værst var det dog for kontrolgruppen, der ikke blev screenet. For screeningsgruppen så det ud til, at deltagerne nærmede sig baseline-værdierne i de sidste runder af screeningsstudiet<sup>72</sup>.

Alt i alt ser det ud til, at evidensen peger mod, at der er en risiko for potentielle negative korttidseffekter ved screening, men disse reduceres eller forsvinder efter længere tids opfølgning. Der er en del variation i måden, disse konsekvenser kvantificeres på, og så skal det nævnes, at der er tale om deltagere i forsøgs-sammenhæng. Ved udrulning af et screeningsprogram bør der løbende foretages vurderinger af omfanget af de negative psykosociale konsekvenser.

#### **Lavdosis CT - risici og komplikationer**

Risici og komplikationer til selve CT-undersøgelsen er minimale, hvor den største risiko er relateret til den ioniserende stråling. Afhængig af inklusionskriterierne for screeningspopulationen er det forventeligt, at man over screeningsperioden modtager op til 15 CT-skanninger med en strålingsdosis på gennemsnitligt 1 mSv, hvilket vil give en forøgelse i livstidsrisikoen for at dø af cancer med 0,075% og øge den samlede risiko fra 25,0% til 25,075%<sup>78</sup>. Risikoen for, at patientpopulationen på over 55 år vil udvikle en stråleinduceret cancer på baggrund af ovenstående må således betegnes som ganske lille og værende tæt ved ikke eksisterende.



**Organisatoriske forhold ved screeningstesten**

Beskriv det organisatoriske set-up i forbindelsen med implementering og drift af screeningsprogrammet.

**Forslag om organisering af lungecancerscreening**

Et robust og godt organiseret screeningsprogram med tilstrækkelige faglige og økonomiske ressourcer er alfa og omega for, at screening for lungecancer kan blive en succes. Herunder beskrives vores forslag til organisering og de udfordringer, vi kan se, er uomgængelige og kræver at blive adresseret inden et nationalt program kan udrulles.

Vores forslag til organisationen er som følger:

Der skal etableres et nationalt screeningsorgan, som udstikker retningslinjer og har overordnet kvalitetskontrol og ansvar for en national screeningsdatabase. I de enkelte regioner skal der være en central screeningsenhed, som ud fra de nationale retningslinjer organiserer screeningsprogrammet, så det passer til de lokale forhold og adgang til CT-scannere, samt indrapporterer til den nationale screeningsdatabase. Screeningsprogrammet skal udføres i samarbejde med de regionale lungemedicinske udredningscentre for lungecancer og røntgenafdelingerne. Vi anbefaler, at der i en regional central screeningsenhed er en overordnet ansvarlig for hele programmet i regionen. Herunder en ansvarlig for rekruttering, indkaldelser, samarbejde med praktiserende læger, sundhedshuse, databehandling mm. Derudover en lungemedicinsk speciallæge med ekspertise i lungecancer (ansvarlig for udredning af screeningsdeltagere) og en speciallæge i radiologi med subspecialt i thorax-radiologi (ansvarlig for tolkning og afrapportering efter retningslinjer for screeningsundersøgelser).

**Invitation/adgang til screeningsprogrammet – præscreening:**

Vi har ikke rygehistorik på alle borgere, og derfor er det ikke muligt målrettet at sende invitationer ud. Derfor foreslår vi, at der sendes invitationer via E-Boks og standardbrev ud til alle borgere mellem 55 og 75 år med information om at kontakte en regional screeningshotline telefonisk, via en dedikeret hjemmeside, eller egen læge, hvis man er aktiv ryger eller er holdt op med at ryge inden for de sidste 15 år. Dette med henblik på vurdering af lungecancerrisiko (Risikomodel PLCOm2012<sup>7</sup> – interview og spirometri hvis ikke kendt KOL) og om et screeningstilbud kunne være relevant. Såfremt personen opfylder kriterierne for at modtage screening og samtykker, kan der bookes tid til CT-screening. Hvis deltageren er aktiv ryger, uanset om kriterierne for screening er opfyldte, skal der henvises til kommunale rygestop-tilbud efter samtykke ad modum "Very Brief Advice"<sup>79</sup>.

Der vil være områder i Danmark, hvor der er langt til en CT-scanner, og der kan ligeledes være socioøkonomiske barrierer for at deltage. Her vil en mobil screeningsenhed, hvor både præ-screening og screening i samme ombæring kunne lade sig gøre, gøre screeningstilbuddet meget borgernært.





**Screening:**

Når deltageren kommer til screening – enten på en røntgenafdeling eller en mobil screeningshed, skal der være en radiograf til stede, så CT-protokollen bliver fulgt, og billederne er anvendelige til diagnostik.

**Tolkning:**

Undersøgelserne foretages med ensretning af protokollerne, rekonstruktion og postprocessering og beskrivelsen varetages af certificerede thorax-radiologer.

Radiologerne gennemgår lungeparenkymet og foretager volumenmål på de relevante noduli med dedikeret software. Det er nødvendigt, at denne software ensrettes for hele landet, da der er forskelle imellem programversioner og producenter. Konsekvensen kan være forskelle i målinger mellem individuelle sites, eller hvis der bruges forskellige programmer på forskellige tidspunkter i en screeningsdeltagers forløb.

Udover lungeparenkymet vurderes ekstrapulmonale fund, herunder hjertestørrelse, forkalkninger i koronarkarrene, mediastinalstrukturerne i det omfang, det er muligt, herunder aorta, lymfeknuder og esofagus. Hvis strukturerne er medscannede, vurderes også binyrer, lever, pankreas, nyrer og milt samt retroperitoneum. Det er velkendt, at mængden af betydende fund i ekstrapulmonale strukturer er op mod 58.7% af skanningerne i den primære screenings runde<sup>53</sup>. Eventuelle forstørrede lymfeknuder i aksiller og på halsen bør ligeledes beskrives, og de medafbillede knoglestrukturer bør ligeledes vurderes.

Hvordan alle disse ekstrapulmonale fund håndteres skal defineres detaljeret og juridiske aspekter skal afklares inden et screeningsprogram initieres. Relevante videnskabelige selskaber skal inddrages i denne proces.

**Handling:**

Når en screeningsundersøgelse er afrapporteret efter dobbeltgranskning – sørger den primære radiolog for at videreformidle, hvilken opfølgning der skal foretages jf. opfølgningsalgoritme ad modum LUNG-RADS (figur 9)<sup>80,81</sup>.

Hvis deltageren skal udredes nærmere, henvises direkte til lungemedicinsk udredningscenter, evt. efter konference med denne.



### Lung-RADS® Version 1.1

Assessment Categories Release date: 2019

Category Descriptor	Lung-RADS Score	Findings	Management	Risk of Malignancy	Est. Population Prevalence
<b>Incomplete</b>	<b>0</b>	Prior chest CT examination(s) being located for comparison Part or all of lungs cannot be evaluated	Additional lung cancer screening CT images and/or comparison to prior chest CT examinations is needed	n/a	1%
<b>Negative</b> No nodules and definitely benign nodules	<b>1</b>	No lung nodules Nodule(s) with specific calcifications: complete, central, popcorn, concentric rings and fat containing nodules	Continue annual screening with LDCT in 12 months	< 1%	90%
<b>Benign Appearance or Behavior</b> Nodules with a very low likelihood of becoming a clinically active cancer due to size or lack of growth	<b>2</b>	<b>Perifissural nodule(s)</b> (See Footnote 11) < 10 mm (523.6mm <sup>3</sup> )			
		<b>Solid nodule(s):</b> < 6 mm (< 113.1 mm <sup>3</sup> ) new < 4 mm (< 33.5 mm <sup>3</sup> )			
		<b>Part solid nodule(s):</b> < 6 mm total diameter (< 113.1 mm <sup>3</sup> ) on baseline screening			
		<b>Non solid nodule(s) (GGN):</b> <30 mm (<14137.2 mm <sup>3</sup> ) OR ≥ 30 mm (≥ 14137.2 mm <sup>3</sup> ) and unchanged or slowly growing			
<b>Probably Benign</b> Probably benign finding(s) - short term follow up suggested; includes nodules with a low likelihood of becoming a clinically active cancer	<b>3</b>	<b>Category 3 or 4 nodules unchanged for ≥ 3 months</b>	6 month LDCT	1-2%	5%
		<b>Solid nodule(s):</b> ≥ 6 to < 8 mm (≥ 113.1 to < 268.1 mm <sup>3</sup> ) at baseline OR new 4 mm to < 6 mm (33.5 to < 113.1mm <sup>3</sup> )			
		<b>Part solid nodule(s)</b> ≥ 6 mm total diameter (≥ 113.1 mm <sup>3</sup> ) with solid component < 6 mm (< 113.1 mm <sup>3</sup> ) OR new < 6 mm total diameter (< 113.1 mm <sup>3</sup> )			
		<b>Non solid nodule(s)</b> (GGN) ≥ 30 mm (≥ 14137.2 mm <sup>3</sup> ) on baseline CT or new			



<p><b>Suspicious</b></p> <p>Findings for which additional diagnostic testing is recommended</p>	<p><b>4A</b></p>	<p><b>Solid nodule(s):</b>            ≥ 8 to &lt; 15 mm (≥ 268.1 to &lt; 1767.1 mm<sup>3</sup>) at baseline <b>OR</b> growing &lt; 8 mm (&lt; 268.1 mm<sup>3</sup>) <b>OR</b> new 6 to &lt; 8 mm (113.1 to &lt; 268.1 mm<sup>3</sup>)</p>	<p>3 month LDCT; PET/CT may be used when there is a ≥ 8 mm (≥ 268.1 mm<sup>3</sup>) solid component</p>	<p>5-15%</p>	<p>2%</p>
		<p><b>Part solid nodule(s):</b>            ≥ 6 mm (≥ 113.1 mm<sup>3</sup>) with solid component ≥ 6 mm to &lt; 8 mm (≥ 113.1 to &lt; 268.1 mm<sup>3</sup>) <b>OR</b> with a new or growing &lt; 4 mm (&lt; 33.5 mm<sup>3</sup>) solid component</p>			
		<p><b>Endobronchial nodule</b></p>			
<p><b>Very Suspicious</b></p> <p>Findings for which additional diagnostic testing and/or tissue sampling is recommended</p>	<p><b>4B</b></p>	<p><b>Solid nodule(s)</b>            ≥ 15 mm (≥ 1767.1 mm<sup>3</sup>) <b>OR</b> new or growing, and ≥ 8 mm (≥ 268.1 mm<sup>3</sup>)</p> <p><b>Part solid nodule(s) with:</b>            a solid component ≥ 8 mm (≥ 268.1 mm<sup>3</sup>) <b>OR</b> a new or growing ≥ 4 mm (≥ 33.5 mm<sup>3</sup>) solid component</p>	<p>Chest CT with or without contrast, PET/CT and/or tissue sampling depending on the *probability of malignancy and comorbidities. PET/CT may be used when there is a ≥ 8 mm (≥ 268.1 mm<sup>3</sup>) solid component. <i>For new large nodules that develop on an annual repeat screening CT, a 1 month LDCT may be recommended to address potentially infectious or inflammatory conditions</i></p>	<p>&gt; 15%</p>	<p>2%</p>
	<p><b>4X</b></p>	<p>Category 3 or 4 nodules with additional features or imaging findings that increases the suspicion of malignancy</p>			
<p><b>Other</b></p> <p>Clinically Significant or Potentially Clinically Significant Findings (non lung cancer)</p>	<p><b>S</b></p>	<p><b>Modifier - may add on to category 0-4 coding</b></p>	<p>As appropriate to the specific finding</p>	<p>n/a</p>	<p>10%</p>

**IMPORTANT NOTES FOR USE:**

- Negative screen: does not mean that an individual does not have lung cancer
- Size: To calculate nodule mean diameter, measure both the long and short axis to one decimal point, and report mean nodule diameter to one decimal point
- Size Thresholds: apply to nodules at first detection, and that grow and reach a higher size category
- Growth: an increase in size of > 1.5 mm (> 1.8 mm<sup>3</sup>)
- Exam Category: each exam should be coded 0-4 based on the nodule(s) with the highest degree of suspicion
- Exam Modifiers: S modifier may be added to the 0-4 category
- Lung Cancer Diagnosis: Once a patient is diagnosed with lung cancer, further management (including additional imaging such as PET/CT) may be performed for purposes of lung cancer staging; this is no longer screening
- Practice audit definitions: a negative screen is defined as categories 1 and 2; a positive screen is defined as categories 3 and 4
- Category 4B Management: this is predicated on the probability of malignancy based on patient evaluation, patient preference and risk of malignancy; radiologists are encouraged to use the McWilliams et al assessment tool when making recommendations
- Category 4X: nodules with additional imaging findings that increase the suspicion of lung cancer, such as spiculation, GGN that doubles in size in 1 year, enlarged lymph nodes
- Solid nodules with smooth margins, an oval, lentiform or triangular shape, and maximum diameter less than 10 mm or 523.6 mm<sup>3</sup> (perifissural nodules) should be classified as category 2
- Category 3 and 4A nodules that are unchanged on interval CT should be coded as category 2, and individuals returned to screening in 12 months
- LDCT: low dose chest CT

\*Additional resources available at - <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>

\*Link to Lung-RADS calculator - <https://brocku.ca/lung-cancer-screening-and-risk-prediction/risk-calculators/>

**Figur 9. LUNG-RADS algoritme for håndtering af fund på screening CT. Kan tilgås på <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>**



Beskriv om der kræves særligt udstyr eller apparater til at udføre testen.

### **Udstyr**

Der vil være behov for opjustering af CT-skannere, da de eksisterende allerede benyttes i udvidede åbningstider. Disse er indkøbt til mange forskellige problemstillinger. Det foreslås derfor, at man nedsætter et udvalg bestående af radiologiske eksperter, der vurderer skannere i forhold til, om de kan løfte opgaven, især med henblik på den longitudinelle opfølgning og bedst mulig LDCT-billedkvalitet af lungevæv med lavest mulig stråledosis. Samme specialistgruppe skal samtidig tage stilling til, hvilket software der benyttes til postprocessing og beskrivelse, da det er essentielt for kvaliteten. Det foreslås, at udvalget består af thoraxradiologer udpeget af Dansk Thorax Radiologisk Selskab under Dansk Radiologisk Selskab, så vidt muligt repræsenterende alle regioner. Det forventes, at der skal bruges skannerkapacitet på 20 skannere. Dette betyder ikke nødvendigvis nyanskaffelser, da nogle af de bestående skannere formentlig kan benyttes.

Der vil derudover være behov for mobile screeningsenheder med mulighed for præ-screening og screening i samme ombæring til de særligt socioøkonomisk udsatte områder og områder i Danmark med store afstande til en CT-scanner.

### **Udfordringer:**

#### **Radiologien:**

Radiologerne og radiograferne er rygraden i et screeningsprogram for lungecancer. Med kriterierne fra NELSON studiet appliceret på populationen fra Østerbroundersøgelsen vil potentielt op til 250,000 personer i Danmark være kandidater til screening for lungecancer. Dette tal er formentlig større, da populationen på Østerbro næppe er repræsentativt for hele Danmark, så anslået vil det samlede antal potentielle screeningskandidater være op mod 300,000 personer. Den almindelige lungecancerpakke indeholder et mindre antal af screeningspatienterne, formentlig imellem 5-10,000. Det samlede antal patienter vil derfor estimeret være imellem 290-295,000. Vi ved fra lande, der enten har implementeret screening eller er i gang med implementeringsstudier, at compliance kan være en udfordring for denne patientgruppe, men det vil i Danmark formentlig være realistisk at læne sig op ad de resultater, man har opnået i Manchester, og forvente en inklusion af patienter på 50%. De anslåede inklusionskriterier og potentielle mængde af patienter vil medføre mellem 103,250 og 147,500 CT-skanninger årligt. Den årlige CT-produktion har over de seneste 10 år været eksponentielt stigende, mens antallet af radiologer ikke er fulgt med. På nuværende tidspunkt foretages ca. 900,000 CT-skanninger på årsplan i Danmark og et nationalt lungecancer screenings program vil medføre en forøgelse med mellem 9,7% til 13,9% af den samlede CT-produktion årligt.

Den gennemsnitlige dagsproduktion for en radiolog, med tanke på at hele skanningen skal vurderes og ikke bare lungeparenkymet, vil være på mellem 17 og 22 skanninger. I Danmark er der tradition for dobbeltgranskning af screeningsundersøgelser, som f.eks. ved mammacancer screening, hvilket vil medføre et behov for op til 80 ekstra



radiologer til at løfte opgaven ved ovennævnte forudsætninger. Da der for nuværende er for få speciallæger indenfor thoraxradiologien vil det kræve en omfattende udvidelse af det thoraxradiologiske speciale. Anslået findes mellem 20 og 25 radiologer i Danmark, der kan betegnes som værende thoraxradiologer. Det vil være denne type af radiolog, der skal løfte opgaven. Alternativt kan man vælge at lade private aktører løse opgaven i en overgangsfase. Et andet alternativ på sigt kan være kunstig intelligens/teknologi, der kan løfte opgaven, men denne er dog på nuværende tidspunkt ikke moden til at håndtere opgaven. Der har været forslag om at lade opgaven glide til andre personalegrupper, men dette mener vi ikke er en løsning, vi fagligt kan stå inde for. Enkelte steder har man benyttet radiografer som primær læser, men det har ikke været muligt at finde studier, der sammenligner dedikerede thoraxradiologer og veluddannede radiografer. Samtidig er ansvarsfordelingen og det juridiske aspekt i en sådan konstruktion til debat og skal være fuldt afklaret. Erfaringsmæssigt er uddannelsen til beskrivende radiograf inklusiv oplæring i beskrivelse af røntgen af thorax 3,5 år. Denne uddannelse vil dog ikke være tilstrækkelig til at kunne tage stilling til CT-skanninger med henblik på screening. Til sammenligning tager uddannelsen til speciallæge i radiologi 5 år efter basisuddannelse til læge.

**Andre specialer og produktionsstigning:**

Der vil uvægerligt også ske en stigning i arbejdsopgaverne i alle de specialer, der er involverede i udredning og behandling af lungecancer. Det gælder de praktiserende læger, som evt. skal præ-screene og vejlede med henblik vurdering af egnethed til screening. Det gælder også de lungemedicinske udredningsenheder, som med et forsigtigt estimat vil øge antallet af invasive udredninger med 10% og få et øget antal noduluskontroller-, som ikke kan håndteres i screeningsprogrammet. De parakliniske fag vil ligeledes få produktionsstigning: I nuklearmedicin vil der forventeligt blive en øgning i antallet af PET-CT-scanninger, som nu nærmest er obligatoriske i udredningsalgoritmen<sup>82</sup>. Det gælder også patologerne, som skal vurdere det øgede antal biopsier, der følger med. Det gælder så sandelig også thoraxkirurgerne. De 4 thoraxkirurgiske afdelinger i Danmark, som opererer lungecancer vil forventeligt få henvist ca. 20% flere end hidtil pga. flere operable lungecancerpatienter.

Tilfældige fund i skjoldbruskkirtel og binyrer kan medføre meraktivitet i det endokrinologiske speciale, og særligt kardiologiske fund (for eksempel forkalkninger i koronarcar, hjerteforstørrelse og tegn på hjertesvigt) må formodes at give anledning til meraktivitet i det kardiologiske speciale. Omfanget af produktionsstigningen er usikkert og må kortlægges nærmere i implementeringsstudier.



**Screeningskriterie:**

**Der skal findes effektive og acceptable metoder til udredning og behandling, som giver bedre resultat, hvis tilstanden opdages, før den bliver symptomgivende**

Beskriv det videre udredningsforløb ved positiv screeningstest.

Angiv eventuelle fysiske og/eller psykosociale skadevirkninger ved det videre udredningsforløb opdelt i henholdsvis alvorlige og mindre alvorlige skadevirkninger.

Angiv, hvis muligt, de fysiske og psykosociale skadevirkninger ved den opfølgende udredning opgjort per 10.000 screenede.

**Udredning:**

Såfremt resultatet af screeningstesten er positivt, vil personen typisk blive henvist til videre udredning på den pågældende regions lungemedicinske afdeling med ansvar for udredning af patienter mistænkt for lungecancer. Denne udredning vil typisk indebære, at der udføres yderligere billeddiagnostiske undersøgelser – ofte CT af thorax og abdomen med kontrastforstærkning, og/eller en FDG-PET/CT-skanning. Hvis dette fortsat giver mistanke om lungecancer, vil der herefter blive udført forskellige undersøgelser med henblik på at opnå celler eller væv til cytologisk og histologisk undersøgelse, og der vil blive målt lungefunktion og taget blodprøver. Hvilken metode, der anvendes til at opnå biopsien, vil afhænge af, hvor røntgenforandringerne er lokaliseret. Der vil i alle tilfælde blive tale om udførelse af en bronkoskopi med dannelse af visuelt billede af luftvejene og mulighed for biopsitagning samt en ledsagende bronkoskopi med anvendelse af et ultralyds-bronkoskop (EBUS-bronkoskopi) med henblik på at tage vævsprøver af de lymfeknuder, der ligger udenfor luftvejene (i mediastinum). Langt de fleste af de patienter, der identificeres i et screeningsforløb, vil også have behov for en perkutan biopsi (vævsprøve igennem huden) for at få stillet diagnosen. Nogle patienter vil også blive undersøgt med udtømning af væske fra lungehinden (pleuracentese), kikkertundersøgelse i esophagus (trans-esophageal ultralydsvejledt finnålsbiopsi, EUS), diagnostisk videoassisteret thorakoskopi (VATS). Herefter vil det samlede billede typisk blive drøftet ved en multidisciplinær konference (MDT-konference), hvorefter behandling eller videre udredning vil blive besluttet. Den samlede udredningstid er reguleret i Sundhedsstyrelsen pakkeforløb for lungecancer, og vil typisk vare omkring 25-30 dage efter positivt resultat af screeningskanningen<sup>82</sup>.

Der er mulige skadevirkninger ved de forskellige biopriske procedurer.

**Bronkoskopi:**

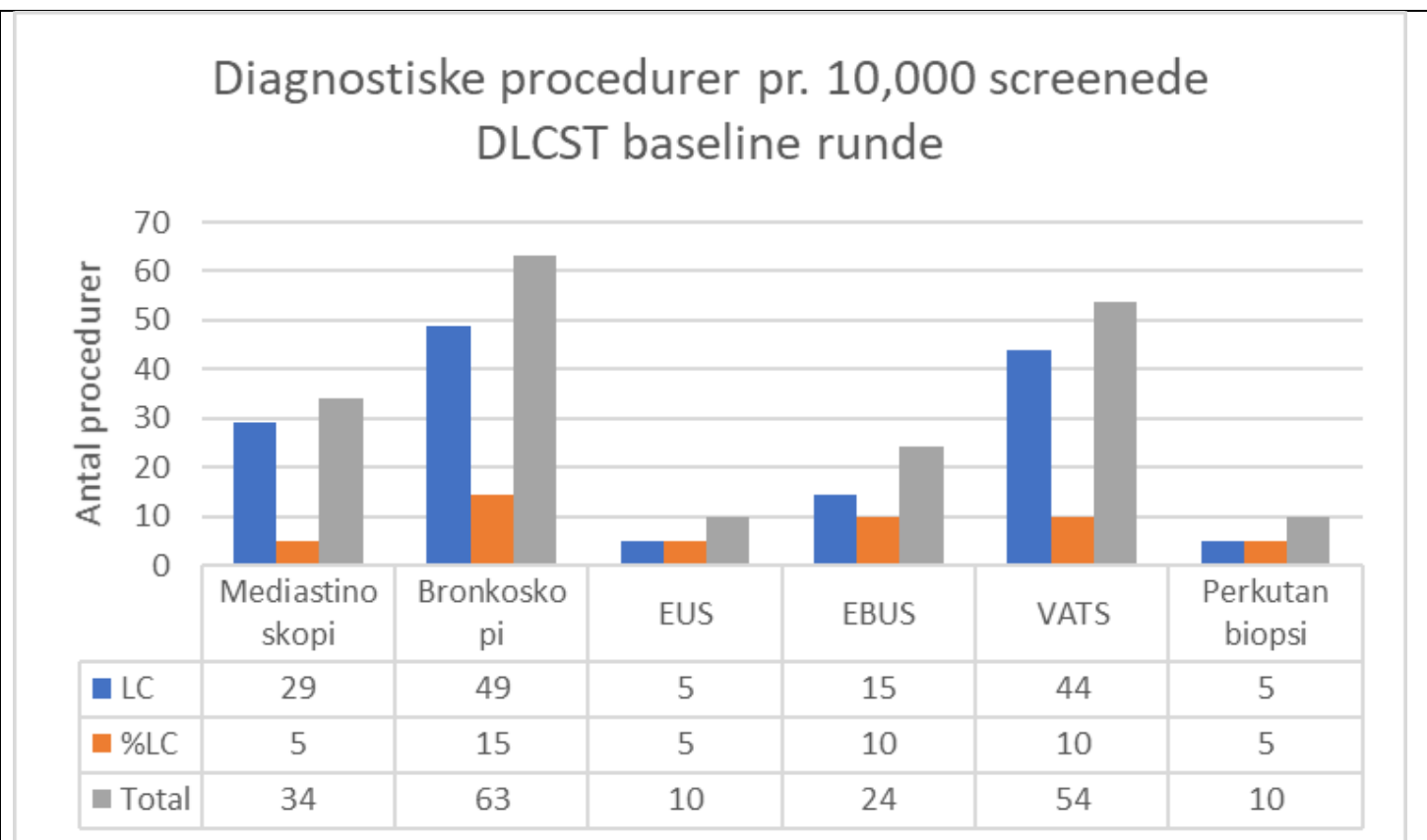
Er generelt en undersøgelse med meget lav risiko med en mortalitetsrate på 0,01% (alvorlig bivirkning). Omkring 0,7% oplever efterfølgende blødning og 1,2% oplever feber (mindre alvorlig bivirkning). Hypoksi under indgrebet kan forekomme, men kun meget sjældent vil der være behov for anæsthesiledsagelse og intubering (alvorlig bivirkning). Hvis der foretages biopsi af lymfeknuderne i brystskillevæggen (mediastinum) er der en meget lille risiko for infektion (mediastinit) eller perforation af esophagus < 0,01% (alvorlig bivirkning)<sup>82</sup>.



**Perkutan biopsi:**

Pneumothorax er rapporteret hos 20% i flere nylige og større serier, med drænage behov i 1.6–17% af tilfældene. Hæmoptyse ses efterfølgende hos 5-10% (begge bivirkninger vurderes som mindre alvorlige). For 20,000 patienter er mortaliteten opgjort til 0,05% (alvorlig bivirkning)<sup>82</sup>.

De diagnostiske procedurers komplikationsrater er beskrevet af gruppen bag NLST<sup>20</sup>. Her rapporteres komplikationsraterne fra de udredninger, der blev foretaget efter et positivt screeningsresultat. Langt de fleste af de deltagere, hvor der blev fundet et positivt screeningsresultat, fik ikke foretaget invasive undersøgelser (94%), men blev udelukkende fulgt op med kontrol CT og/eller PET-CT. De invasive diagnostiske undersøgelser blev delt op i 3 hovedkategorier: Kirurgiske (thorakotomi, thorakoskopi eller mediastinoskopi), Bronkoskopi og nålebiopsier. 1,4% havde mindst en komplikation. Alvorlige komplikationer forekom primært ved de kirurgiske diagnostiske procedurer. Der kan være væsentlige forskelle i hvilke diagnostiske teknikker, der traditionelt blev anvendt til at opnå diagnosen internt i USA og de europæiske lande. De sidste årtier er der sket en rivende udvikling mod mere skånsomme diagnostiske procedurer, både kirurgiske og ikke-kirurgiske. Det mest retvisende billede i en dansk kontekst må baseres på det danske DLCST<sup>27</sup>, om end der også her er sket en udvikling mod mindre invasiv tilgang. Her forstås, at der næsten ikke foretages mediastinoskopier længere og adgang til CT-vejledte biopsier og andre teknikker til at opnå diagnostisk materiale i små suspekterte læsioner, har reduceret diagnostiske kirurgiske procedurer. Figur 10 viser omfanget af diagnostiske procedurer ud fra baseline-runden i DLCST pr. 10,000 screenede, hvor byrden af diagnostiske procedurer var højest i forhold til de efterfølgende screeningsrunder.



**Figur 10. Fordeling af diagnostiske procedurer pr. 10,000 screenede baseret på baseline-runden i DLCST.** LC: Lungecancer EUS: Endo-esophageal ultralyds undersøgelse EBUS: Endo-bronchial ultralyds undersøgelse VATS: Video-assisteret thorakoskopisk kirurgi.

Der foreligger ikke data om komplikationer, men forventes at flugte med de komplikationsrater, der er beskrevet i klinisk sammenhæng. Tabel 5 viser estimater for forventet hyppighed af fysiske skadevirkninger ud fra DLCST baseline. Mediastinoskopi er udeladt da denne procedure for praktiske formål er erstattet af EBUS/EUS.





Procedure	Skadevirkning	Risiko	Antal screenede før en person oplever en skadevirkning
Bronkoskopi	Død	0.01%	1,587,302
Bronkoskopi	Blødning	0.7%	22,676
Bronkoskopi	Feber	1.2%	13,228
EBUS/EUS (lagt antallet af mediastinoskopier til)	Mediastinit	<0.01%	> 1,470,588
Perkutan biopsi	Død	0.05%	2,000,000
Perkutan biopsi	Behandlingskrævende pneumothorax	1.6%-17%	5,882-62,500
Perkutan biopsi	Hæmoptyse	5-10%	10,000-20,000
VATS	Død	1%	18,519
VATS	blødning (reoperation/transfusion)	1-2%	9,259-18,519
VATS	Respiratorbehandling	1.5%	12,346
VATS	Empyem	1%	18,519
VATS	Lungebetændelse	7.5%	2,469
VATS	Smerter	10%	1,852

**Tabel 5. Estimer for forventet hyppighed af komplikationer.** EUS: Endo-esophageal ultralyds undersøgelse EBUS: Endo-bronchial ultralyds undersøgelse VATS: Video-assisteret thorakoskopisk kirurgi.

Vi har ikke kendskab til opgørelser over de psykosociale skadevirkninger ved udredning for lungecancer.



Beskriv behandlingen, hvis sygdommen som følge af deltagelse i screeningstesten og efterfølgende udredning påvises på et latent eller asymptomatisk stadie

Beskriv de fysiske skadevirkninger ved behandling.

**Kirurgisk behandling:**

Såfremt diagnosen lungecancer er stillet, vil man ud fra CT-scanningen, PET-CT-scanningen og evt. EBUS/EUS (endobronchial/endoesophageal ultralyds undersøgelse af lymfeknuder i mediastinum) stadieinddele lungecanceren. Ved lokaliseret sygdom (dvs. stadie I og II) vil førstevalgsbehandlingen være kirurgisk fjernelse af lungecanceren og tilhørende lymfeknuder (station N1 og N2). For hovedparten af patienterne (80-90%) vil første valg her være en kikkert adgang - en såkaldt VATS operation (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery), som typisk vil bestå af 3 mindre snit (1+1+4 cm), hvor man opererer mellem ribbenene og fjerner canceren i en pose (endobag) uden at sprede ribbenene<sup>14,83</sup>. Denne behandling er skånsom, giver færre smerter og har en relativ lav komplikationsrate og dødelighed (30 dages mortalitet < 1%)<sup>84,85</sup>. Hvis tumoren er større end ca. 8 cm eller involverer lungepulsåren eller de centrale luftrør, vil en åben operation (thorakotomi) være nødvendig. En thorakotomi er typisk et 20 cm langt snit, hvor muskulaturen skubbes til side og ribbene spredes med en ribbensspreder. Denne adgang medfører ofte flere smerter, længere indlæggelse og flere komplikationer end kikkertadgangen. Men her er der mulighed for at rekonstruere luftrør og/eller lungepulsåren og derved spare lungevæv. Forinden stillingtagen til kirurgi, vil der blive foretaget en lungefunktionsundersøgelse (FVC, FEV1 og DLCO). Såfremt patienten har tilstrækkelig lungefunktion, vil en lobektomi (fjernelse af en lungelap) med lymfeknude dissektion være standard behandling. Hvis lungefunktionen er nedsat, kan man overveje and fjerne en mindre del af lungen (segmentektomi eller kileresektion). Hvis patienten slet ikke tåler kirurgisk resektion, vil man typisk tilbyde stereotaktisk strålebehandling. I enkelte tilfælde kan tumoren være så udbredt at det er nødvendigt at fjerne en hel lunge (2-3 %).

Potentielle skadevirkninger ved kirurgisk behandling<sup>84</sup>:

Alvorlige komplikationer:

- Død - 30 dages dødelighed efter lungekirurgi i Danmark er ca. 1%
- Blødning, som medfører re-operation ca. 1-2%
- Respirationsinsufficiens, som kræver respiratorbehandling ca. 1,5%
- Infektion (empyem), som kræver re-operation ca. 1%

Mindre alvorlige komplikationer:

- Skade på nerven til stemmelæberne ca. 1-2%
- Luftlækage mere end 7 dage, ca. 10%
- Lungebetændelse (pneumoni) ca. 7,5%
- Langvarige smerter, ca. 10%
- Hjerterytme forstyrrelse (atrieflimmer), ca. 7%
- Sårinfektion ca. 2-3%



**Onkologisk behandling:**

**Onkologiske kurative behandlingsmuligheder:**

*Postoperativ adjuverende kemoterapi* tilbydes patienter radikalt opereret for st. II-III NSCLC (ikke småcellet lunge cancer) Ved stadie Ib med tumordiameter > 4 cm kan overvejes tilbud om adjuverende kemoterapi. Kemoterapien bør bestå af 4 serier (behandlinger) platinbaseret dublet behandling – cisplatin og vinorelbin anvendes som oftest. Der går 3 uger mellem hver serie kemoterapi<sup>12,13</sup>.

Bivirkningerne til cisplatin og vinorelbin er for begge stoffer træthed, kvalme/opkastninger og madlede, infektioner og feber grundet neutropeni, anæmi, trombocytopeni og tørre slimhinderne i øjne, næse og mund med øget risiko for mundsvamp. Cisplatin kan yderligere give nyreskade, væskeophobning i kroppen, tinnitus og efterfølgende høretab samt perifer neuropati (snurrende sovende fornemmelse i fingre/hænder og tæer/fødder). Vinorelbin kan yderligere give mavesmerter, obstipation og/eller diarré samt udtynding af håret.

Såfremt cisplatin tåles dårligt eller patienten fra start vurderes ikke i stand til at tåle cisplatin kan i stedet anvendes carboplatin. Bivirkningerne til carboplatin er de samme som til cisplatin dog i noget mildere grad og væskeophobning i kroppen ses ikke<sup>16,17</sup>.

Bivirkningerne til behandlingen kan blive til permanente skader. I få tilfælde kan bivirkningerne blive livstruende og kan i sjældne tilfælde medføre dødsfald.

1, 2 og 5 års overlevelsen er i seneste årsrapport opgjort til henholdsvis 92%, 80% og 44%<sup>2</sup>.

Meget sjældent opdages SCLC (småcellet lunge cancer) i et stadie, hvor det kan opereres. Ved operation er der på samme vis indikation for 4 serier adjuverende kemoterapi med cisplatin/carboplatin og etoposid<sup>86</sup>. Bivirkningerne for etoposid er beskrevet nedenfor.

Ved irradikal operation tilbydes, såfremt det postoperative stadie indicerer adjuverende kemoterapi, konkomitant kemoterapi og strålebehandling som ved lokalavanceret (st. III) sygdom. Ved irradikal operation, hvor stadiet ikke indicerer adjuverende kemoterapi, gives lang strålebehandling alene<sup>12,13</sup>. Se bivirkninger herunder.

*Stereotaktisk strålebehandling (SBRT)* tilbydes patienter med NSCLC, stadie I-IIA samt IIB med tumor maksimalt 6 cm i længste diameter og N0 sygdom, der er fysiologisk eller teknisk inoperable grundet komorbiditet og/eller performance status, eller ikke ønsker operation<sup>12,87,88</sup>.

Ved SBRT gives med høj præcision en hypofraktioneret strålebehandling - få behandlinger med høj dosis pr behandling. Såfremt tumoren er lokaliseret >1 cm fra store kar i mediastinum, hjertet, store bronkier/trachea, medulla spinalis, esophagus, nerveplexer og thoraxvæg (ribben) gives ofte 3 fraktioner med 22,5 Gy pr fraktion. Ved tumorlokalisering



tæt på ovennævnte strukturer kan dosis sættes ned til fx 15 Gy x 3 eller 10 Gy x 5. Der er dog ikke konsensus om fraktioneringen. Der behandles som oftest med 3 fraktioner pr. uge.

SBRT tåles generelt godt med få bivirkninger sammenlignet med konventionel, langvarig strålebehandling<sup>12,87,88</sup>. Som akutte og forbigående bivirkninger kan opleves træthed, tør hoste og smerter svarende til det bestrålede område og perikarditis. Derudover er der risiko for pneumonitis (hoste, åndenød og feber grundet irritation af lungevævet) som kan opstå både tidligt og sent efter strålebehandlingen. De sene, og ofte permanente bivirkninger, der som regel er knyttet til lokaliseringen, kan være lungefibrose, osteoradionekrose (ikke-helende knogle – oftest ribben - frakturer), esophagitis og esophagus striktur (hævelse og forsnævring af esophagus som giver smerter ved synkning og synkestop), nervevævsskade, kronisk perikarditis og vaskulære events (blodpropper i hjertet)<sup>12</sup>. Bivirkningerne kan i få tilfælde blive livstruende og kan i sjældne tilfælde medføre dødsfald.

3 års overlevelsen efter behandling med SBRT er ca. 60%<sup>2</sup>.

*Konkomitant/sekventiel kemoterapi og lang strålebehandling* tilbydes til patienter med lokalavanceret sygdom, dvs. N2 sygdom (stadie III sygdom), eller patienter med N1 sygdom, som vurderes fysiologisk eller teknisk inoperable (stadie IIB)<sup>12,13</sup>.

Kemoterapien består for patienter med NSCLC af 3 serier cisplatin og vinorelbin, som gives samtidig med strålebehandlingen. Cisplatin kan på samme måde som ovenfor skitseret udskiftes med carboplatin. Der er 3 uger mellem hver serie kemoterapi, og bivirkningerne er som ovenfor beskrevet.

For patienter med SCLC består kemoterapien af 4 serier cisplatin/carboplatin og etoposid, som gives sammen med strålebehandlingen med 3 ugers intervaller<sup>86</sup>. Bivirkningerne til begge stoffer er træthed, kvalme/opkastninger og madlede, infektioner og feber grundet neutropeni, anæmi, trombocytopeni og tørre slimhinderne i øjne, næse og mund med øget risiko for mundsvamp. Etoposid giver herudover hårtab, mavesmerter, forstoppelse/diarré, leverpåvirkning og øger risikoen for neutropeni og feber. Der gives derfor forbyggende granulocytstimulerende middel i forbindelse med kemoterapien.

Strålebehandlingen til patienter med NSCLC gives med 2 Gy x 33 med 5 fraktioner pr. uge. Gives mod al synlig sygdom (tumor og lymfeknuder)<sup>12,13</sup>.

Strålebehandlingen til patienter med SCLC gives med 1,5 Gy x 30 med 10 fraktioner pr. uge, dvs. 2 fraktioner om dagen, morgen og aften<sup>12,86</sup>.

Såfremt patienten vurderes ikke at kunne tåle samtidig behandling med kemo- og stråleterapi, kan de gives i forlængelse af hinanden med kemoterapien først. For NSCLC er strålebehandlingen med samme fraktionering. For SCLC ændres den til 2 Gy x 25-30 med 5 fraktioner pr uge. Hvis patienten grundet komorbiditet, høj alder eller dårlig almentilstand ikke kan tåle kombinationsbehandling kan strålebehandlingen gives alene<sup>12,13,86</sup>.



Risikoorganerne er på samme vis som ved SBRT medulla spinalis, hjertet, rask lungevæv, esophagus, thoraxvæg og hele kroppen. De akutte bivirkninger, som opstår under behandlingen, tager til og er værst 14 dage efter endt strålebehandling, er omfattet af træthed, hoste, synkesmerter ved lokalisation tæt på esophagus og perikarditis ved lokalisation tæt på hjertet. Pneumonitis (se SBRT) kan opstå både tidligt og sent (op til 6 mdr.) efter endt strålebehandling. Senfølgerne, som oftest er permanente, er lungefibrose, fistler, esophagus striktur, kronisk perikarditis og vaskulære events, stråleinduceret medullært tværsnit og osteoradionekrose

Bivirkningerne til behandlingen kan blive til permanente skader. I få tilfælde kan bivirkningerne blive livstruende og kan i sjældne tilfælde medføre dødsfald.

Patienter med SCLC tilbydes efter endt behandling forebyggende helhjerne bestråling med 2,5 Gy x 10. Dette reducerer risikoen for hjernemetastaser efter 1 år fra 40 til 15%<sup>12,86</sup>.

1, 2 og 5 års overlevelsen er for NSCLC hhv. 75%, 55% og 25-30%. For SCLC ligger 5 års overlevelsen på 20-25%<sup>2</sup>.

Patienter med NSCLC, som er PD-L1 positive, tilbydes efter endt kemo-strålebehandling 1 års adjuverende behandling med immunterapistoffet durvalumab. Stoffet gives i et drop hver 14 dag. Bivirkningerne til durvalumab er hudkløe og udslæt, træthed, influenza-lignende symptomer, diarré, åndenød, pneumonitis, pneumonier, leverpåvirkning, nyrepåvirkning, led- og muskelsmerter, påvirkning af kroppens hormonsystemer, som kan medføre diabetes, forstyrrelser i stofskiftet og nedsat produktion af binyrebarkhormon. Bivirkningerne til behandlingen kan give permanente skader. I få tilfælde kan bivirkningerne blive livstruende og kan i sjældne tilfælde medføre dødsfald. Adjuverende behandling med durvalumab øger overlevelsen til 83% efter 1 år og 66% efter 2 år<sup>18,89</sup>.

#### **Pallierende onkologisk behandling:**

Patienter, der diagnosticeres med dissemineret (udbredt) NSCLC, behandles afhængig af type af cancer (adenokarcinom eller planocellulært karcinom) og PD-L1 status med lindrende og livsforlængende immunterapi og/eller kemoterapi i 1. og 2. linje, såfremt deres almen tilstand tillader det<sup>12,15</sup>.

Immunterapistofferne, der anvendes, er aktuelt pembrolizumab og atezolizumab, og behandlingen gives til progression eller intolerable bivirkninger, dog maksimalt i 2 år. Bivirkningerne til disse stoffer er de samme som ovenfor beskrevet for durvalumab<sup>18</sup>.

Kemoterapistofferne, der anvendes, er carboplatin i kombination med pemetrexed eller vinorelbin. Der gives som regel 4 serier eventuelt efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed i tilfælde af adenokarcinom<sup>12</sup>. Bivirkninger til carboplatin og vinorelbin er beskrevet ovenfor. Pemetrexed har samme fælles bivirkninger, som beskrevet for cisplatin/carboplatin og vinorelbin. Derudover kan pemetrexed give nyrepåvirkning, leverpåvirkning, udtynding af håret, diarré og hududslæt.



Til patienter med dissemineret SCLC gives pallierende kemoterapi med carboplatin og etoposid, som regel 4 serier. Bivirkningerne er som ovenfor beskrevet.

Patienter med dissemineret NSCLC med enten mutationer i EGFR aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation i tumorcellerne tilbydes tabletbehandling med tyrosinkinase-hæmmere målrettet mod de enkelte mutationer<sup>12,15</sup>. Disse patienter er dog ofte ikke- eller lette rygere, og det forventes derfor ikke, at man ved screening af risikopopulationen for lungecancer vil kunne opspore disse patienter.

Som led i den pallierende behandling gives ofte pallierende strålebehandling. Dette gives ofte som smertelindrende behandling mod smertegivende metastaser, for at forhindre medullært tværsnit, forhindre eller reducere gennemvækst af huden eller for at stoppe og reducere tryk på eller indvækst i store kar eller nerveplexer. Ligeledes gives strålebehandling mod hjernemetastaser for at stoppe/reducere væksten og dermed reducere det intrakranielle tryk. Lindrende strålebehandling er oftest tålt godt med relativt få bivirkninger. Bivirkningerne er forbigående og kan være træthed, forværring af eksisterende smerter og derefter bedring, rødme af huden ved hudnær bestråling, hoste og evt. andre symptomer relateret til det bestrålede område.

Generelt har patienter der modtager pallierende onkologisk behandling en relativt begrænset restlevetid. Den er endnu kortere for patienter med SCLC i forhold til patienter med NSCLC, med en 1, 2 og 5 års overlevelse på henholdsvis 41%, 17% og 3%<sup>2</sup>.

Valg af onkologisk behandling afhænger af patienternes almen tilstand kaldet performance status. Denne vurderes ud fra en 5-punkts skala lavet af Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – Jf. Figur 11:



## ECOG Performance Status

*These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.*

### ECOG PERFORMANCE STATUS\*

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

\* As published in Am. J. Clin. Oncol.:  
Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

The ECOG Performance Status is in the public domain therefore available for public use. To duplicate the scale, please cite the reference above and credit the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.

### Figur 11. Performance Status-scala. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Jo mere fremskreden og udbredt lungecanceren er, jo mere påvirkede bliver patienterne af deres sygdom, og jo dårligere (højere) bliver deres PS. Årsagerne kan fx være vægttab, manglende energi, madlede, hoste, åndenød, udtalt træthed og almen utilpashed.

Patienter, der er i PS 3-4, tåler ikke og har derfor ikke gavn af hverken pallierende kemoterapi eller immunterapi, som derfor frarådes til denne patientgruppe<sup>12,15</sup>. I en del tilfælde er det tillige tvivlsomt, om patienternes forventede restlevetid vurderes lang nok (>3 mdr.) til, at de kan få gavn af pallierende strålebehandling. En særlig gruppe udgøres af patienterne med småcellet lungecancer (SCLC), som grundet cancerens biologi godt kan have effekt af kemoterapi på



trods af ringe PS, og som derfor kan gives til patienter i PS 3 og i enkelte tilfælde patienter i PS 4<sup>12</sup>. SCLC udgør ca. 13-15% af alle lungecancertilfælde, der diagnosticeres årligt i Danmark. Ca 85% udgøres af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)<sup>2</sup>.

Patienter i PS 0-2 kan tilbydes pallierende kemoterapi, med mindre andre medicinske tilstande gør dem uegnede hertil. Patienter i PS 0-1 kan, såfremt deres PD-L1 status og lungecancertype indikerer denne behandling, tilbydes pallierende immunterapi, med mindre andre medicinske tilstande gør dem uegnede hertil<sup>12</sup>.

Generelt tåler patienterne langt bedre både pallierende og kurativ onkologisk behandling, hvis de er asymptomatiske, og deres almen tilstand ikke er mærkbart påvirket af cancersygdommen. Som ovenfor beskrevet kan patienterne således i højere grad tilbydes onkologisk behandling, hvis de er asymptomatiske. Det er derfor en klar fordel for patienterne, mht. valg af behandling og behandlingsmuligheder, at deres sygdom opdages, mens den er asymptomatisk fremfor først, når den er blevet symptomgivende. Ved lungecancer opdaget ved screening vil en større del af de diagnosticerede patienter være asymptomatiske sammenlignet med nu, hvor de langt de fleste patienter udredes pga. symptomer, der bringer dem til lægen. På nuværende tidspunkt udredes kun et fåtal af patienterne grundet tilfældige fund ved undersøgelser for andre tilstande.





Angiv andelen af overdiagnosticerede per 10.000 screenede såvel som per 10.000 inviterede.

### Overdiagnostik

Metoden for opgørelse af overdiagnosticerede lungecancertilfælde ved screening er ikke helt klarlagt og definitionen af overdiagnostik er også til debat. En korrekt opgørelse ville kræve, at man ventede til alle deltagere, var døde, og at man kunne fastslå dødsårsagen med sikkerhed. Derudover er der spørgsmålet om, hvornår i screeningsforløbet man skal opgøre estimatet, idet lead time for screeningsdetekterede cancers kan være ukendt. I en population med rygerelateret komorbiditet vil risiko for død af anden årsag end lungecancer også givet vis være højere, og dermed større risiko for overdiagnostik.

Den såkaldte "excess-incidence" metode for at opgøre overdiagnostik har været brugt hyppigst. Her ser man hvor mange flere screeningsdetekterede cancertilfælde man finder sammenlignet med kontrolgruppen. I NLST er den øvre grænse for overdiagnostik estimeret til at være 18,5% ved denne metode af Patz et al.<sup>90</sup>. I NLST sammenligner man dog med røntgen af thorax, hvorfor man kunne underestimere graden af overdiagnostik. Ved modellering har Patz et al. estimeret den forventede overdiagnostik, hvis der var 5 årlige screeningsrunder, og man sammenlignede med ingen screening samt fulgte op efter 5 år. Her fandt de et estimat på 53% (95% CI, 48%-56%). De estimerede dog, at livstids-estimatet for overdiagnosticerede lungecancertilfælde faldt til 12%<sup>90</sup>.

Ved anvendelse af samme excess-incidence metode estimerede Heleno et al., at andelen af overdiagnosticerede i DLCST 5 år efter sidste screening kunne være helt op til 67% (95 CI, 37%-95%)<sup>91</sup>. Det høje estimat var dog forbundet med stor usikkerhed, da der opstod en tilfældig skæv randomisering, så der var flere storrygere og personer med lavere lungefunktion i screeningsgruppen med a priori højere risiko for lungecancer.

I NELSON har man netop opgjøret estimatet for overdiagnostik til 19.7% (95% CI, -5.2-41.6) og 8.9% (95% CI -18.2-32.4) hhv. 10 og 11 år efter randomiseringen<sup>9</sup>. Ligeledes estimeres at lead time formentlig er 9 og 12 år for nogle cancers, hvorfor længere follow-up er påkrævet før man mere solidt kan udtale sig om graden af overdiagnostik<sup>9,92</sup>. Dette gælder formentlig også i tilfældet med DLCST.

I et systematisk review og meta-analyse over graden af overdiagnostik i lungecancerscreening, estimerede forfatterne, at 38%-49% af de screeningsdetekterede lungecancer muligvis var overdiagnosticerede. Disse estimater var dog også forbundet med stor usikkerhed pga. for kort follow-up for alle inkluderede studier i forhold til formodet lead time på mindst 9 år<sup>93</sup>.

I en anden metaanalyse med inklusion af 8 randomiserede kontrollerede screeningsforsøg i USA og Europa, estimerede forfatterne en grad af overdiagnostik på 20% men efterlyser længere opfølgning<sup>45</sup>.

<b>Screeningskriterie:</b> <b>Gavnen af screeningsprogrammet skal opveje mulige skadevirkninger</b>	
<p>Giv en samlet vurdering af screeningsprogrammet i forhold til balancen mellem effekt og mulige skadevirkninger. Tag udgangspunkt i de ovenstående svar.</p> <p>Angiv om muligt benefit-to-harm ratio.</p>	<p><b>Samlet vurdering</b></p> <p>Evidensen for, at systematisk LDCT-screening nedsætter lungecancerdødeligheden, er klar. Flere uafhængige randomiserede kontrollerede studier har reproduceret denne effekt og metaanalyser har yderligere bekræftet dette. Totaldødeligheden blev også reduceret signifikant i det største screeningsstudie, medens der ses et mindre samlet fald i totaldødeligheden i metaanalyserne. Stadiefordelingen ændrer sig fordelagtigt, så der ses færre fremskredne lungecancertilfælde, hvilket medfører mindre morbiditet og mortalitet forårsaget af lungecancer. Ved anvendelse af volumenmålinger og væksthastigheder har det været muligt at nedbringe antallet af falsk positive til et acceptabelt niveau, om end det naturligvis kunne være endnu lavere. Estimatet for overdiagnostik er ikke helt entydigt, men ser ud til at være begrænset. Muligvis er lead time for nogle screeningsdetekterede lungecancertilfælde væsentlig længere end først antaget. Det ser ud til, at der potentielt er negative psykosociale korttidseffekter ved screening, men at disse aftager med tiden. De fysiske skadevirkninger er sjældne, og udviklingen går i retning af endnu mere skånsom udredning og behandling.</p> <p>Samlet set er vores vurdering, at de gavnlige effekter ved LDCT-screening er væsentligt større end de skadelige.</p>
<b>Igangværende undersøgelser og screeningsprogrammer i andre lande, samt referencer</b>	
<p>Er der kendskab til igangværende danske eller udenlandske videnskabelige undersøgelser, der yderligere forventes at belyse ovenstående?</p>	<p>På nuværende tidspunkt er alle randomiserede kontrollerede studier, der undersøger effekten af LDCT-screening, afsluttede. Der er derimod flere implementeringsstudier, der undersøger forskellige risikomodeller for deltagelse i screening, samt studier der undersøger biomarkører, der kan gøre screeningen endnu mere kosteffektiv og reducere de skadelige virkninger ved screening.</p> <p>England er foregangsland, når det handler om pilot-projekter med fokus på optimal implementering. For få år siden bevilgede det britiske NHS 70 mio. engelske pund til netop dette formål og med tanke om derved at skabe grobund for en infrastruktur, der kan anvendes, når screeningprogrammet bliver rullet ud nationalt<sup>94,95</sup>.</p> <p>Vi har ikke kendskab til, hvornår data fra de forskellige pilotprojekter publiceres.</p> <p>I Norge er der netop bevilget midler til et implementeringsstudie i Oslo-området, som påbegynder invitation og rekruttering via digital post (E-boks). Erfaringer fra denne rekrutteringsmetode forventes tilgængelige ultimo 2021 primo 2022 og kan formentlig bidrage til en vurdering af forventet deltagelsesprocent.</p>

<p>Er der kendskab til tilsvarende nationale screeningsprogrammer i andre lande?</p> <p>Foreligger der sundhedsøkonomiske analyser af screeningsprogrammet?</p>	<p>Der er på nuværende tidspunkt nationale/regionale lungecancerscreeningsprogrammer i USA, Sydkorea, Kina, Japan, Kroatien og Israel. I Stockholms Landsting har man valgt at tilbyde lungecancerscreening til kvinder, der deltager i mammografi-screening og opfylder kriterierne. Erfaringerne fra USA er beskrevet under ”deltagelsesprocent”</p> <p>Omkostningseffektivitet ved screening for lungecancer er primært blevet evalueret i USA, Canada og England<sup>43,96-99</sup>. Ud fra NLST-data har enkelte analyser estimeret 1 QALY (kvalitetsjusterede leveår) til \$81,000. Subgruppe-analyse demonstrerede, at det var mere kost-effektivt at screene kvinder end mænd (\$46,000 vs. \$147,000 per QALY), aktive rygere mere end ex-rygere (\$43,000 vs. \$615,000 per QALY). Der er foretaget en sundhedsøkonomisk analyse i en MTV-rapport i England i 2016 ud fra en enkelt screeningsrunde i UKLS, som viser en omkostning på £8,500 per QALY<sup>43</sup>. Ud fra DLCST er der foretaget omkostningsanalyser, der viser, at falsk positive resultater øget omkostningerne, medens en sand negativ reducerede omkostningerne sammenlignet med kontrolgruppen<sup>100</sup>.</p> <p>En evaluering af omkostningseffektivitet for lungecancerscreening i en dansk setting er nødvendig og bør tage højde for den reduktion af dyre behandlinger, som færre antal fremskredne lungecancertilfælde medfører, samt mulighed for rygestop-intervention, som i høj grad er omkostningseffektivt. Baseret på UKLS data forventes, at screening for lungecancer også vil være omkostningseffektivt i Danmark.</p>
<p>Angiv anvendte referencer:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sundhedsdatastyrelsen. <i>Nye Kræfttilfælde i Danmark 2016 - Cancerregisteret.</i>; 2017. <a href="http://www.sundhedsdatastyrelsen.dk">www.sundhedsdatastyrelsen.dk</a>.</li> <li>2. <i>Dansk Lunge Cancer Register Indikatorrapport Til National Årsrapport 2018.</i>; 2019. <a href="http://lungecancer.dk/documents/ED76D14E-3915-4D9C-9033-55D1B03402FB.pdf">http://lungecancer.dk/documents/ED76D14E-3915-4D9C-9033-55D1B03402FB.pdf</a>.</li> <li>3. IARC. NORDCAN. <a href="http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp">http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp</a>. Accessed April 26, 2020.</li> <li>4. USPSTF Lung Cancer Screening Recommendation. <a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening</a>. Accessed April 27, 2020.</li> <li>5. Lam S, Myers R, Ruparel M, et al. PL02.02 Lung Cancer Screenee Selection by USPSTF Versus PLCOm2012 Criteria - Interim ILST Findings. <i>J Thorac Oncol.</i> 2019;14(10):S4-S5. doi:10.1016/j.jtho.2019.08.055</li> <li>6. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, et al. Selection Criteria for Lung-Cancer Screening. <i>N Engl J Med.</i> 2013;368(8):728-736. doi:10.1056/NEJMoa1211776</li> </ol>



7. Tammemägi MC, Ten Haaf K, Toumazis I, et al. Development and Validation of a Multivariable Lung Cancer Risk Prediction Model That Includes Low-Dose Computed Tomography Screening Results: A Secondary Analysis of Data From the National Lung Screening Trial. *JAMA Netw open*. 2019;2(3):e190204-e190204. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0204
8. Tomonaga Y, Ten Haaf K, Frauenfelder T, et al. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking-A modelling study. *Lung Cancer*. 2018;121:61-69. doi:10.1016/j.lungcan.2018.05.008
9. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
10. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5569. doi:10.1136/bmj.b5569
11. Wille MMW, Thomsen LH, Petersen J, et al. Visual assessment of early emphysema and interstitial abnormalities on CT is useful in lung cancer risk analysis. *Eur Radiol*. 2016;26(2):487-494. doi:10.1007/s00330-015-3826-9
12. DOLGs referenceprogram - revideret december 2018. <http://dolg.dk/index.php?side=referenceprogram>. Published 2018. Accessed April 27, 2020.
13. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
14. Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A, Pedersen JH. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012;7(6):1026-1031. doi:10.1097/JTO.0b013e31824fe942
15. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275
16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-98. doi:10.1056/NEJMoa011954
17. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer*. 2007;97(3):283-289. doi:10.1038/sj.bjc.6603869
18. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008-1019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0393
19. Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*.



- 2011;258(1):243-253. doi:10.1148/radiol.10091808/-/DC1
20. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
  21. Church TR, Black WC, Aberle DR, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1980-1991. doi:10.1056/NEJMoa1209120
  22. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2013;369(10):920-931. doi:10.1056/NEJMoa1208962
  23. Patz EF, Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: A retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):590-599. doi:10.1016/S1470-2045(15)00621-X
  24. Ming D, Gietema H, Koning H De, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. 2006;c:8-15. doi:10.1016/j.lungcan.2006.08.006
  25. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2221-2229. doi:10.1056/NEJMoa0906085
  26. Yousaf-khan U, Aalst C Van Der, Jong PA De, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial : the effect of a 2 . 5-year screening interval. 2017:48-56. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208655
  27. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The danish randomized lung cancer ct screening trial- overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol.* 2009;4(5):608-614. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f
  28. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax.* 2012;67(4):296-301. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200736
  29. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):542-551. doi:10.1164/rccm.201505-1040OC
  30. Marchianò A, Calabrò E, Civelli E, et al. Pulmonary nodules: volume repeatability at multidetector CT lung cancer screening. *Radiology.* 2009;251(3):919-925. doi:10.1148/radiol.2513081313
  31. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ.* 2012;21(3):308-315. doi:10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6
  32. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(7):1162-1169. doi:10.1093/annonc/mdz117



33.	Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, Silva M, Sabia F. ScienceDirect Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. 2020;118(2019):142-148. doi:10.1016/j.ejca.2019.06.009
34.	Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT. Baseline results of the randomized DANTE trial. <i>Lung Cancer</i> . 2008;59(3):355-363. doi:10.1016/j.lungcan.2007.08.040
35.	Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: Three-year results from the DANTE trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2009;180(5):445-453. doi:10.1164/rccm.200901-0076OC
36.	Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015;191(10):1166-1175. doi:10.1164/rccm.201408-1475OC
37.	Picozzi G, Paci E, Lopez Pegna A, et al. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial ““Italung-CT””. <i>Radiol Med</i> . 2005;109(1-2):17-26.
38.	Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. <i>J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer</i> . 2013;8(7):866-875. doi:10.1097/JTO.0b013e31828f68d6
39.	Paci E, Puliti D, Pegna AL, et al. Mortality , survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. 2017:825-831. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209825
40.	Becker N, Motsch E, Gross M-L, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2012;138(9):1475-1486. doi:10.1007/s00432-012-1228-9
41.	Becker N, Motsch E, Gross M-L, et al. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. <i>J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer</i> . 2015;10(6):890-896. doi:10.1097/JTO.0000000000000530
42.	Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. <i>Int J Cancer</i> . 2020;146(6):1503-1513. doi:10.1002/ijc.32486
43.	Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. The UK lung cancer screening trial: A pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. <i>Health Technol Assess (Rockv)</i> . 2016;20(40). doi:10.3310/hta20400
44.	Sadate A, Occean B V., Beregi JP, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. <i>Eur J Cancer</i> . 2020;134:107-114. doi:10.1016/j.ejca.2020.04.035
45.	Ebell MH, Bentivegna M, Hulme C. Cancer-Specific Mortality, All-Cause Mortality, and Overdiagnosis in Lung



	<p>Cancer Screening Trials: A Meta-Analysis. <i>Ann Fam Med</i>. 2020;18(6):545-552. doi:10.1370/afm.2582</p> <p>46. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. <i>Radiology</i>. 1996;201(3):798-802. doi:10.1148/radiology.201.3.8939234</p> <p>47. Quekel LG, Kessels AG, Goei R, van Engelshoven JM. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. <i>Chest</i>. 1999;115(3):720-724. doi:10.1378/chest.115.3.720</p> <p>48. Del Ciello A, Franchi P, Contegiacomo A, Cicchetti G, Bonomo L, Larici AR. Missed lung cancer: when, where, and why? <i>Diagn Interv Radiol</i>. 2017;23(2):118-126. doi:10.5152/dir.2016.16187</p> <p>49. Horeweg N, Scholten ET, Jong PA De, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening ( NELSON ): a prespecified analysis of screening test. <i>Lancet Oncol</i>. 2014;15(12):1342-1350. doi:10.1016/S1473-2045(14)70387-0</p> <p>50. Scholten ET, Horeweg N, de Koning HJ, et al. Computed tomographic characteristics of interval and post screen carcinomas in lung cancer screening. <i>Eur Radiol</i>. 2015;25(1):81-88. doi:10.1007/s00330-014-3394-4</p> <p>51. Quaife SL, Vrinten C, Ruparel M, et al. Smokers' interest in a lung cancer screening programme: A national survey in England. <i>BMC Cancer</i>. 2018;18(1):1-10. doi:10.1186/s12885-018-4430-6</p> <p>52. van den Bergh KAM, Essink-Bot M-L, Bunge EM, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). <i>Cancer</i>. 2008;113(2):396-404. doi:10.1002/cncr.23590</p> <p>53. Nguyen X V., Davies L, Eastwood JD, Hoang JK. Extrapulmonary Findings and Malignancies in Participants Screened With Chest CT in the National Lung Screening Trial. <i>J Am Coll Radiol</i>. 2017;14(3):324-330. doi:10.1016/j.jacr.2016.09.044</p> <p>54. van de Wiel JCM, Wang Y, Xu DM, et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. <i>Eur Radiol</i>. 2007;17(6):1474-1482. doi:10.1007/s00330-006-0532-7</p> <p>55. Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, et al. Implementation of Lung Cancer Screening in the Veterans Health Administration. <i>JAMA Intern Med</i>. 2017;177(3):399-406. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9022</p> <p>56. Morgan L, Choi H, Reid M, Khawaja A, Mazzone PJ. Frequency of Incidental Findings and Subsequent Evaluation in Low-Dose Computed Tomographic Scans for Lung Cancer Screening. <i>Ann Am Thorac Soc</i>. 2017;14(9):1450-1456. doi:10.1513/AnnalsATS.201612-1023OC</p> <p>57. Wille MMW, Thomsen LH, Dirksen A, Petersen J, Pedersen JH, Shaker SB. Emphysema progression is visually detectable in low-dose CT in continuous but not in former smokers. <i>Eur Radiol</i>. 2014;24(11):2692-2699. doi:10.1007/s00330-014-3294-7</p> <p>58. Hoyer N, Wille MMW, Thomsen LH, et al. Interstitial lung abnormalities are associated with increased mortality in</p>
--	--



	smokers. <i>Respir Med</i> . 2018;136:77-82. doi:10.1016/j.rmed.2018.02.001
59.	Rasmussen T, Køber L, Abdulla J, et al. Coronary artery calcification detected in lung cancer screening predicts cardiovascular death. <i>Scand Cardiovasc J</i> . 2015;49(3):159-167. doi:10.3109/14017431.2015.1039572
60.	Decision Memo for Screening for Lung Cancer with Low Dose Computed Tomography (LDCT) (CAG-00439N). <a href="https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=274">https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=274</a> . Published 2013. Accessed April 27, 2020.
61.	Triplette M, Thayer JH, Pipavath SN, Crothers K. Poor Uptake of Lung Cancer Screening: Opportunities for Improvement. <i>J Am Coll Radiol</i> . 2019;16(4 Pt A):446-450. doi:10.1016/j.jacr.2018.12.018
62.	Li J, Chung S, Wei EK, Luft HS. New recommendation and coverage of low-dose computed tomography for lung cancer screening : uptake has increased but is still low. 2018:1-10.
63.	Ali N, Lifford KJ, Carter B, et al. Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening: A mixed methods analysis of the UK lung cancer screening (UKLS) trial. <i>BMJ Open</i> . 2015;5(7):1-9. doi:10.1136/bmjopen-2015-008254
64.	Olsen MH, Kjær TK, Dalton SO. <i>Social Ulighed i Kræft i Danmark - Hvidbog.</i> ; 2019. <a href="https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/6/7826/1581589964/hvidbog_social_ulighed_kraeft_i_danmark.pdf">https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/6/7826/1581589964/hvidbog_social_ulighed_kraeft_i_danmark.pdf</a> .
65.	Crosbie PA, Balata H, Evison M, et al. Implementing lung cancer screening : baseline results from a community-based ' Lung Health Check ' pilot in deprived areas of Manchester. 2018:1-5. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211377
66.	Crosbie PA, Balata H, Evison M, et al. Second round results from the Manchester ' Lung Health Check ' community-based targeted lung cancer screening pilot. 2018;(August 2017):1-5. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212547
67.	Hinde S, Crilly T, Balata H, et al. Lung Cancer The cost-effectiveness of the Manchester ' lung health checks ' , a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. <i>Lung Cancer</i> . 2018;126(October):119-124. doi:10.1016/j.lungcan.2018.10.029
68.	Wu GX, Raz DJ, Brown L, Sun V. Psychological Burden Associated With Lung Cancer Screening: A Systematic Review. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2016;17(5):315-324. doi:10.1016/j.clcc.2016.03.007
69.	van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). <i>Br J Cancer</i> . 2010;102(1):27-34. doi:10.1038/sj.bjc.6605459
70.	Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. <i>Cancer</i> . 2014;120(21):3401-3409. doi:10.1002/cncr.28833
71.	Brodersen J, Thorsen H, Kreiner S. Consequences of screening in lung cancer: development and dimensionality of





	<p>a questionnaire. <i>Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.</i> 2010;13(5):601-612. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00697.x</p> <p>72. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). <i>Lung Cancer.</i> 2015;87(1):65-72. doi:10.1016/j.lungcan.2014.11.003</p> <p>73. Hestbech MS, Siersma V, Dirksen A, Pedersen JH, Brodersen J. Participation bias in a randomised trial of screening for lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2011;73(3):325-331. doi:10.1016/j.lungcan.2010.12.018</p> <p>74. Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Nørgård BM. CT-Screening for lung cancer does not increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. 2012.</p> <p>75. Bunge EM, van den Bergh KAM, Essink-Bot M-L, van Klaveren RJ, de Koning HJ. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2008;62(3):385-390. doi:10.1016/j.lungcan.2008.03.029</p> <p>76. van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. <i>Eur Respir J.</i> 2011;38(1):154-161. doi:10.1183/09031936.00123410</p> <p>77. Byrne MM, Weissfeld J, Roberts MS. Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening. <i>Med Decis Mak an Int J Soc Med Decis Mak.</i> 2008;28(6):917-925. doi:10.1177/0272989X08322013</p> <p>78. National Videnskabsetisk Komité. <i>Appendiks 2. Retningslinjer Om Anvendelse Af Ioniserende Stråling i Sundhedsvidenskabelige Forsøg.</i>; 2011. <a href="http://www.nvk.dk/~media/NVK/Dokumenter/Appendiks-2.pdf">http://www.nvk.dk/~media/NVK/Dokumenter/Appendiks-2.pdf</a>.</p> <p>79. Aveyard P, Begh R, Parsons A, West R. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic review and meta-analysis to compare advice to quit and offer of assistance. <i>Addiction.</i> 2012;107(6):1066-1073. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03770.x</p> <p>80. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: A Retrospective Assessment. <i>Ann Intern Med.</i> 2015;162(7):485-491. doi:10.7326/M14-2086</p> <p>81. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung-RADS in a Clinical CT Lung Screening Program. <i>J Am Coll Radiol.</i> 2016;13(2 Suppl):R25-9. doi:10.1016/j.jacr.2015.12.009</p> <p>82. DLG. <i>Klinisk Retningslinje: Lungecancer - Visitation, Diagnose, Stadie.</i>; 2018. <a href="https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/01/Klinisk-Retningslinje-for-Lungecancer_Udredning_Adm.Godkendt-110718_version-1.1.pdf">https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/01/Klinisk-Retningslinje-for-Lungecancer_Udredning_Adm.Godkendt-110718_version-1.1.pdf</a>.</p> <p>83. Hansen HJ, Petersen RH. Video-assisted thoracoscopic lobectomy using a standardized three-port anterior approach - The Copenhagen experience. <i>Ann Cardiothorac Surg.</i> 2012;1(1):70-76. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.04.15</p> <p>84. Laursen LØ, Petersen RH, Hansen HJ, Jensen TK, Ravn J, Konge L. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy</p>
--	---



- for lung cancer is associated with a lower 30-day morbidity compared with lobectomy by thoracotomy. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. 2016;49(3):870-875. doi:10.1093/ejcts/ezv205
85. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):836-844. doi:10.1016/S1470-2045(16)00173-X
86. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi99-105. doi:10.1093/annonc/mdt178
87. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2017;124(1):11-17. doi:10.1016/j.radonc.2017.05.012
88. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-1076. doi:10.1001/jama.2010.261
89. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-2350. doi:10.1056/NEJMoa1809697
90. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):269-274. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12738
91. Heleno B, Siersma V, Brodersen J. Estimation of Overdiagnosis of Lung Cancer in Low-Dose Computed Tomography Screening: A Secondary Analysis of the Danish Lung Cancer Screening Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(10):1420-1422. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3056
92. Ten Haaf K, de Koning HJ. Overdiagnosis in lung cancer screening: why modelling is essential. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(11):1035-1039. doi:10.1136/jech-2014-204079
93. Brodersen J, Voss T, Martiny F, Siersma V, Barratt A, Heleno B. Overdiagnosis of lung cancer with low-dose computed tomography screening: meta-analysis of the randomised clinical trials. *Breathe (Sheffield, England)*. 2020;16(1):200013. doi:10.1183/20734735.0013-2020
94. NHS England. *Standard Protocol Prepared for the Targeted Lung Health Checks Programme.*; 2019. [www.england.nhs.uk/cancer](http://www.england.nhs.uk/cancer).
95. The NHS. NHS to rollout lung cancer scanning trucks across the country. NHS England. <https://www.england.nhs.uk/2019/02/lung-trucks/>. Published 2019. Accessed April 26, 2020.
96. McMahan PM, Kong CY, Bouzan C, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011;6(11):1841-1848. doi:10.1097/JTO.0b013e31822e59b3



	<p>97. Criss SD, Cao P, Bastani M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening in the United States: A Comparative Modeling Study. <i>Ann Intern Med</i>. November 2019. doi:10.7326/M19-0322</p> <p>98. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A Cost-Utility Analysis of Lung Cancer Screening and the Additional Benefits of Incorporating Smoking Cessation Interventions. <i>PLoS One</i>. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0071379</p> <p>99. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, et al. Cost-effectiveness of Lung Cancer Screening in Canada. <i>JAMA Oncol</i>. 2015;1(6):807-813. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2472</p> <p>100. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Heleno B, Saghir Z, Brodersen J. Healthcare costs in the Danish randomised controlled lung cancer CT-screening trial: a registry study. <i>Lung Cancer</i>. 2014;83(3):347-355. doi:10.1016/j.lungcan.2013.12.005</p>
--	---