

# Post ESMO-WCLC 19-11-2018

## Screening

W.I.Q. de Waard



Oncologisch Netwerk  
Zuidoost-Nederland



# Disclosure

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen / Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	Geen

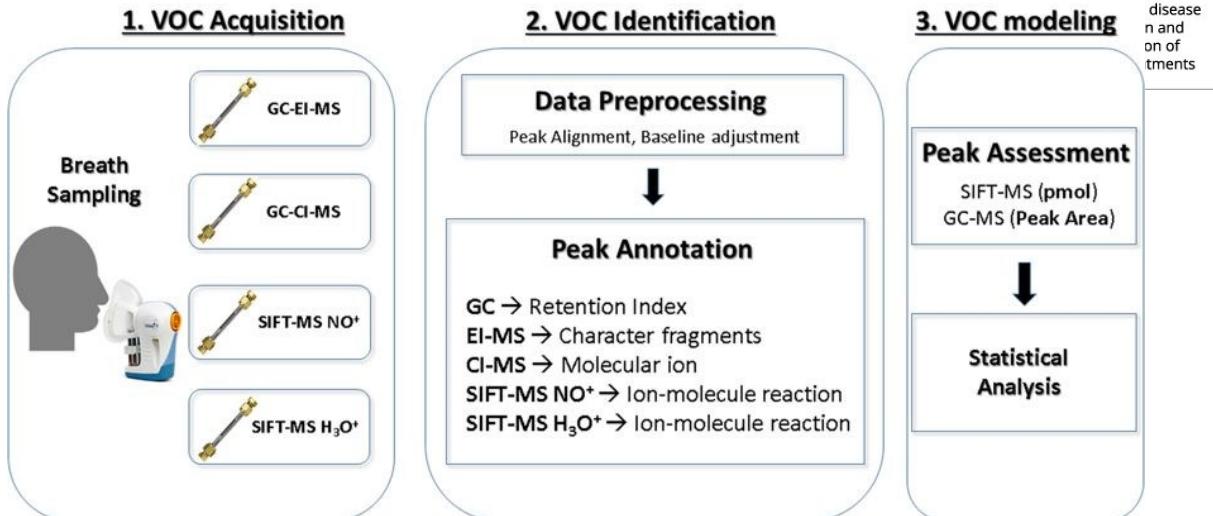
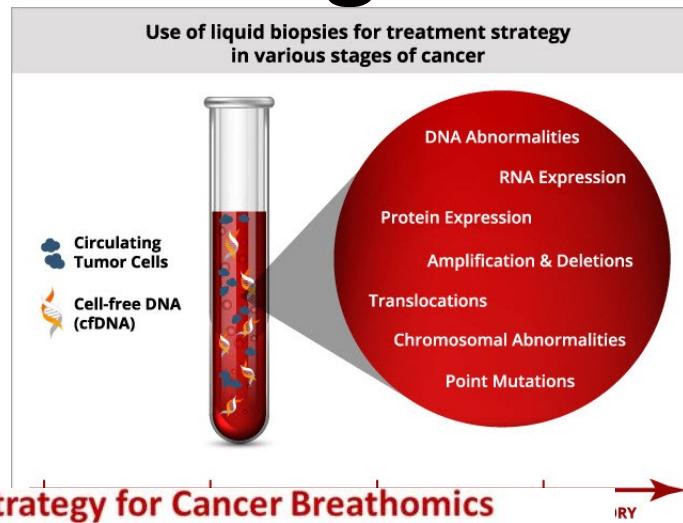
# Screening

## Lung Cancer SCREENING

Using Low-Dose CT



### Multi-MS platform Strategy for Cancer Breathomics



# Wie zou zich laten screenen?



Oncologisch Netwerk  
Zuidoost-Nederland



ONDERWIJS+OPLEIDINGSREGIO  
ZUIDOOSTNEDERLAND

# Hypothetical Simplified RCT

CT screening versus no screening

Equal number of cancers in both arms

One round of screening

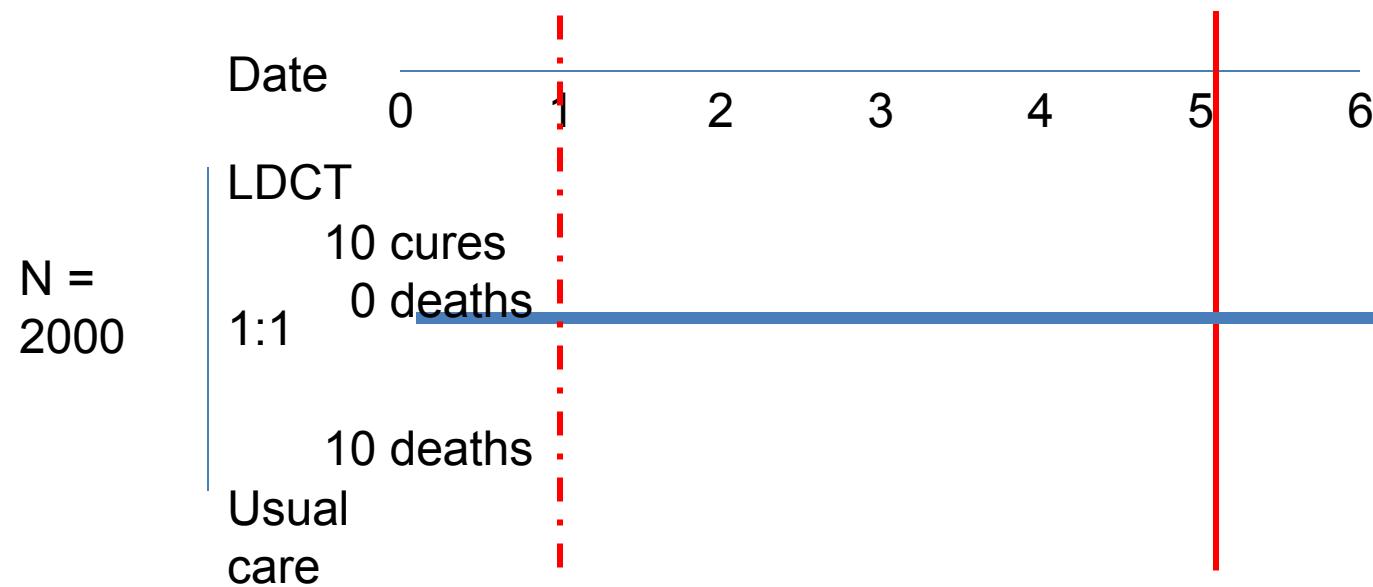
Five years follow-up

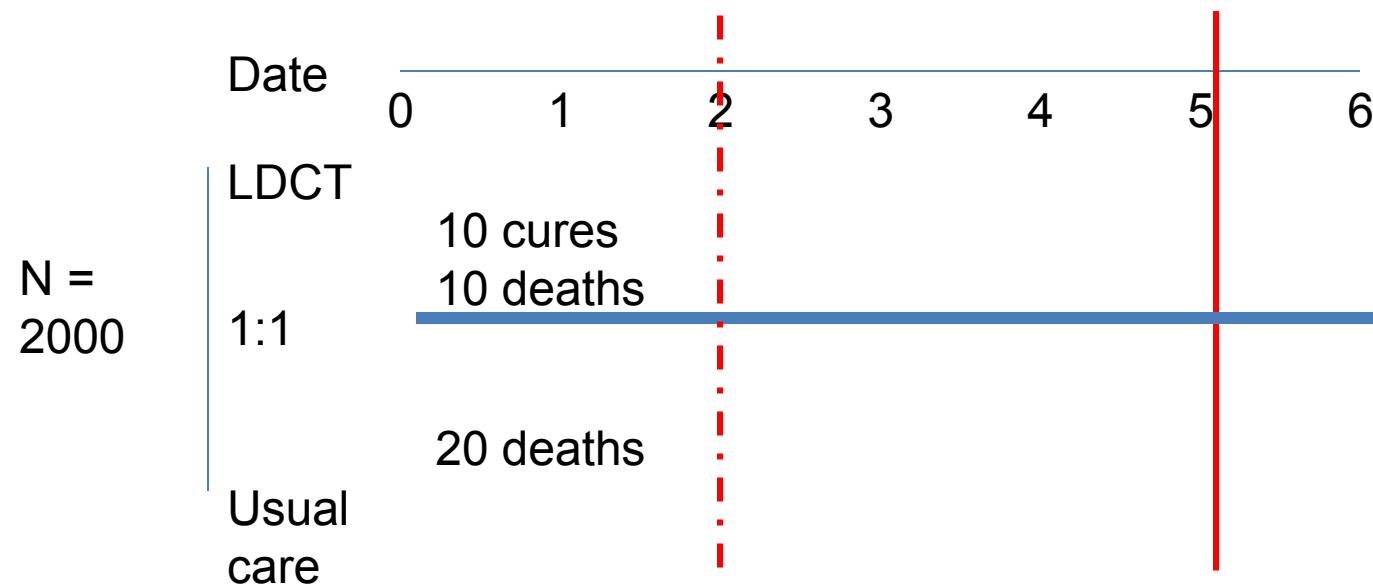
10 cancers/year are detectable

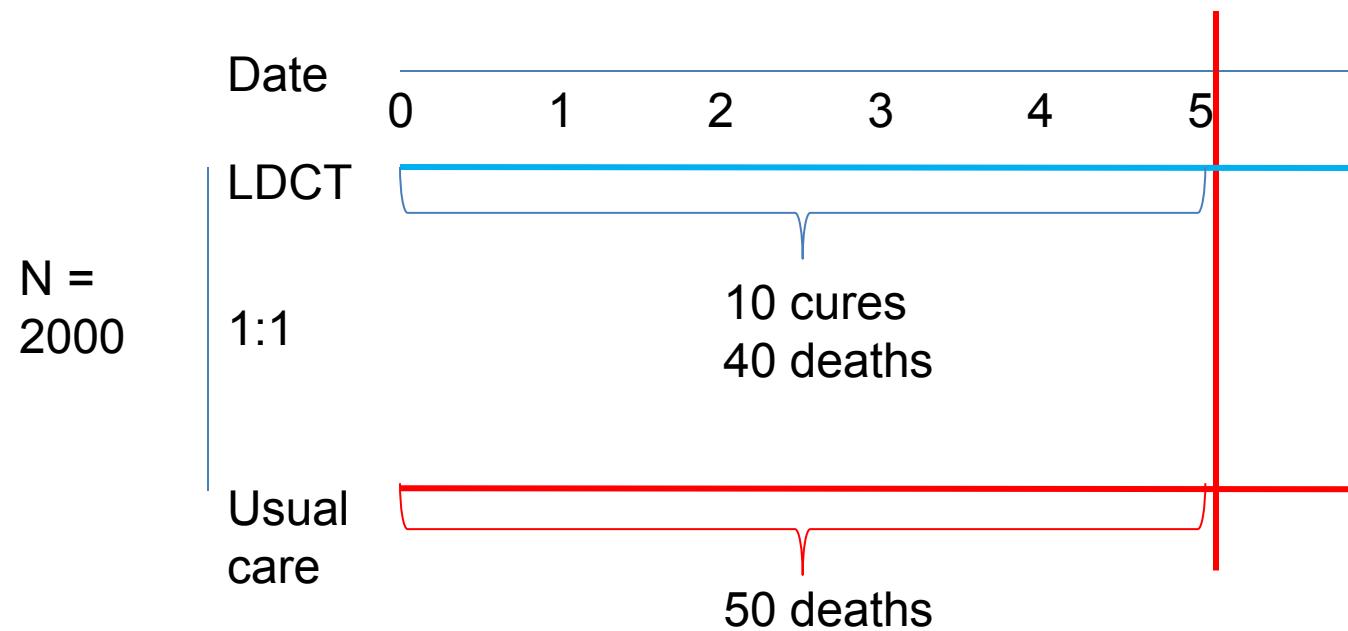
All cancers fatal rapidly in the absence of treatment

**100% curable with early treatment**









# Mortality Reduction (5 years)

40 deaths/5,000 person-years in LDCT

50 deaths/5000 person-years in usual care

Relative reduction in mortality = 20%

$$(50-40)/50 \times 100\% = 20\%$$



# NLST

Kan door screening met low dose CT mortaliteit van longkanker afnemen?

2002-2004 54.454 mensen  
3x/jaar CT of X-thorax

55-74jaar, 30PY of vroegere rokers < 15 jaar gestopt

Veel fout-positieve uitslagen in beide groepen

Relatieve reductie van 20% in mortaliteit door gebruik CT

## Do you qualify for a lung cancer screening CT?

If you can answer "YES" to ALL of the following questions, you MAY qualify as an eligible recipient of a lung cancer screening CT.

1. Are you currently between the ages of 55–77?
2. Do you have at least a 30-pack year smoking history? (*for a definition of a pack year and to calculate your smoking history, click [HERE](#)*).
3. If you have quit smoking, did you do so within the past 15 years?

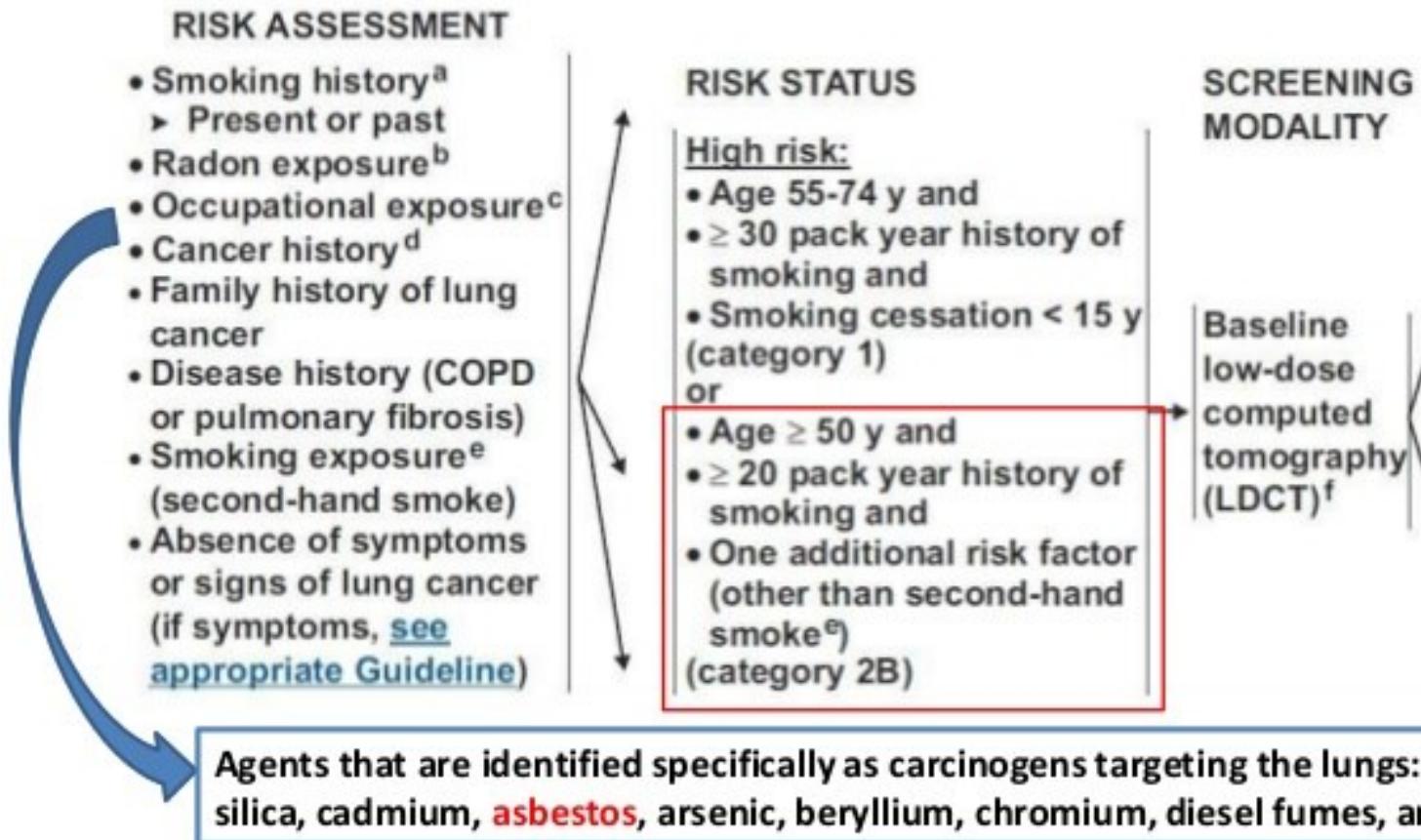
If you answered "YES" to all three of these questions, your next step is to call us at 804-828-3768. You will be asked to answer a few more questions to be sure that you qualify for a lung cancer screening CT.

If you answered "NO" to any of the questions above but you are experiencing symptoms, we encourage you to speak to your primary care provider to have your concerns addressed.



# NCCN Guidelines Version 1.2012

## Lung Cancer Screening

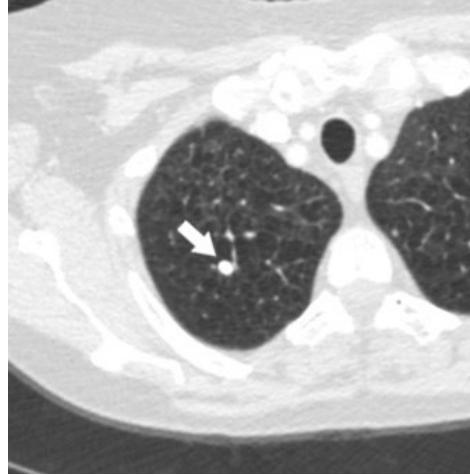


# Lung cancer screening rates: Data from the lung cancer screening registry.

In 2016, 1.9% of 7.6 million eligible smokers were screened. These rates varied by region from 1.0% in the West to 3.5% in the Northeast

# Low Dose CT

NLST  
NELSON  
DLCST  
MILD  
UKLS  
LUSI  
ITALUNG  
DANTE



Oncologisch Netwerk  
Zuidoost-Nederland



**TABLE 1.** Overview of the EUCT Trials

	<b>NELSON<sup>1</sup></b>	<b>DLCST<sup>14</sup></b>	<b>MILD<sup>15</sup></b>	<b>LUSI<sup>3</sup></b>	<b>ITALUNG<sup>4</sup></b>	<b>DANTE<sup>16</sup></b>	<b>UKLS<sup>2</sup></b>
Country	The Netherlands, Belgium	Denmark	Italy	Germany	Italy	Italy	Great Britain
Trial start	2003	2004	2005	2007	2004	2001	2012
No. rounds	4	5	5 or 10	5	4	5	1
Screen interval (y)	1, 2, and 2.5	1	1 or 2 (randomized)	1	1	1	NA
Participants (N)	15,822	4104	4099	4052	3206	2811	32,000 (planned)
Male individuals (%)	84	55	68	66	65	100	NA
Age criterion	50-75	50-70	50-75	50-69	55-69	60-74	50-75
Mean age ( $\pm$ SD) (y)	59 (6)	57 (5)	59 (6)	58 (5)	61 (4)	65 (5)	NA
Pack-years criterion	> 15	$\geq$ 20	$\geq$ 20	> 15	$\geq$ 20	$\geq$ 20	
Mean pack-years ( $\pm$ SD)	42 (19)	36 (13)	43 (15)	36 (18)	43 (18)	47 (25)	NA
CT scanner	Siemens and Philips	Philips	Siemens and Philips	Toshiba and Siemens	Siemens and General Electric	Philips	Siemens
No. rows	16 and 64	16	6-16	16 and 128	1 and 16	1 and 16	16
Slice thickness (mm)	1	1 and 3	1	1	1 and 3	5	1 and 5
Reconstruction interval (mm)	0.7	1 and 1.5	1	0.8 and 0.7	1 and 1.5	3	1 and 2.5
Nodule evaluation	2D and 3D	2D and 3D	2D and 3D	2D and 3D	2D	2D	2D and 3D



	NLST [8]	NELSON [19]	DLCST [29]	MILD [30]	LUSI [31]	ITALUNG [12]	DANTE [32]	UKLS [33]
<b>Number of rounds</b>	3	4	5	5 or 10	5	4	5	1
<b>Screen interval (years)</b>	1	1, 2, and 2.5	1	1 or 2 (randomized)	1	1	1	NA
<b>Lung cancer detection rate (%)</b>	649/26,722 (2.4)	255/7915 (3.2)	100/2052 (4.9)	50/2303 (2.5)	58/2028 (2.9)	35/1613(2.2)	104/1264 (8.2)	42/1991 (2.1)*
<b>Stage I cancers (%)</b>	400/649 (60.6)	176/255 (69.0)	50/100 (50.0)	28/50 (56.0)	42/58 (72.4)	23/35 (65.7)	47/104 (45.2)	28/42 (66.7)
<b>Stage II cancers (%)</b>	46/649 (7.1)	21/255 (8.2)	4/100 (4.0)	4/50 (8.0)	6/58 (10.3)	*	7/104 (6.7)	8/42 (19.0)
<b>Stage III cancers (%)</b>	108/649 (16.6)	42/255 (16.5)	23/100 (23.0)	6/50 (12.0)	7/58 (12.1)	*	17/104 (16.3)	3/42 (7.1)
<b>Stage IV cancers (%)</b>	81/649 (12.5)	16/255 (6.3)	23/100 (23.0)	9/50 (18.0)	3/58 (5.2)	*	26/104 (25.0)	3/42 (7.1)

\*Not published separately; number of cancers stage II-IV: 12/35 (34.3%).

DLST: Danish Lung Cancer Screening Trial; ITALUNG: Italian Lung Study; LUSI: German Lung Cancer Screening Intervention Trial; MILD: Multicentric Italian Lung Detection; NELSON: Nederlands Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial); NSLT: National Lung Screening Trial.

# Effects of volume CT lung cancer screening

Mortality results of the NELSON randomised-controlled population-based screening trial

Harry J. de Koning, MD PhD

PI NELSON

Professor & Deputy Head  
Department of Public Health

Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, the Netherlands



Oncologisch Netwerk  
Zuidoost-Nederland



- **Background**
- The National Lung Screening Trial (NLST) demonstrated a 20% relative reduction in lung cancer mortality for annual screening over three years with low dose CT to chest radiography
- 
- The trial recruited 53,454 persons at high risk (59% men)
- In a post-hoc analysis, there was weak evidence of a differential benefit by gender: RR=0.92 for men, versus RR=0.73 for women ( $p=0.08$ ), and a slightly smaller point estimate
- Differential effect by gender was found consistent with the natural history of lung cancer by histology, with a potential greater advancement (lead time) by CT screening in women than in men
- Except for the NLST, no other RCT has published mortality benefits

Research Article

Cancer  
Epidemiology,  
Biomarkers  
& Prevention

## Lung Cancer Detectability by Test, Histology, Stage, and Gender: Estimates from the NLST and the PLCO Trials

Kevin ten Haaf<sup>1</sup>, Joost van Rosmalen<sup>2</sup>, and Harry J. de Koning<sup>1</sup>

		AD	SQ	SM	OTH
men	Total mean preclinical duration <sup>b</sup>	4.48	5.32	3.09	4.84
women	Total mean preclinical duration <sup>b</sup>	6.01	5.31	3.35	5.69



Oncologisch Netwerk  
Zuidoost-Nederland



# NELSON - trial

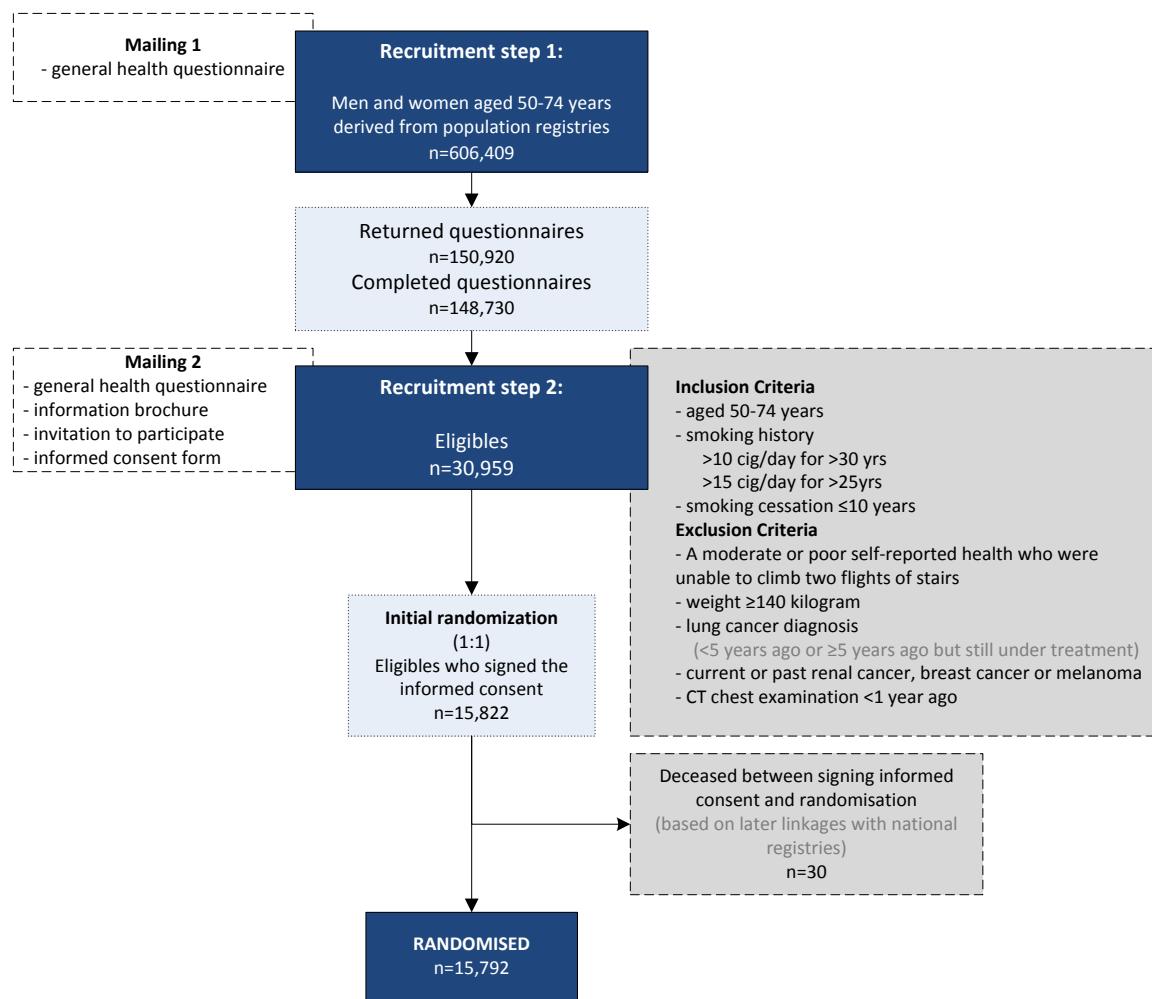
ISRCTN 63545820



- Randomized Controlled Trial
- Recruitment through population-based registries
- CT screening vs. no screening
- Different screening intervals
- Volume & Volume Doubling Time of nodules
- Central reading of CT images
- Expert causes of death committee &
- Follow up through national registries

Trial, initially powered (80%) for high risk **males**, to detect a lung cancer mortality reduction of  $\geq 25\%$  at 10 years after randomization (individual FU)

And includes a small subgroup of women (16%)



*Int. J. Cancer.* 120, 868–874 (2007)  
© 2006 Wiley-Liss, Inc.

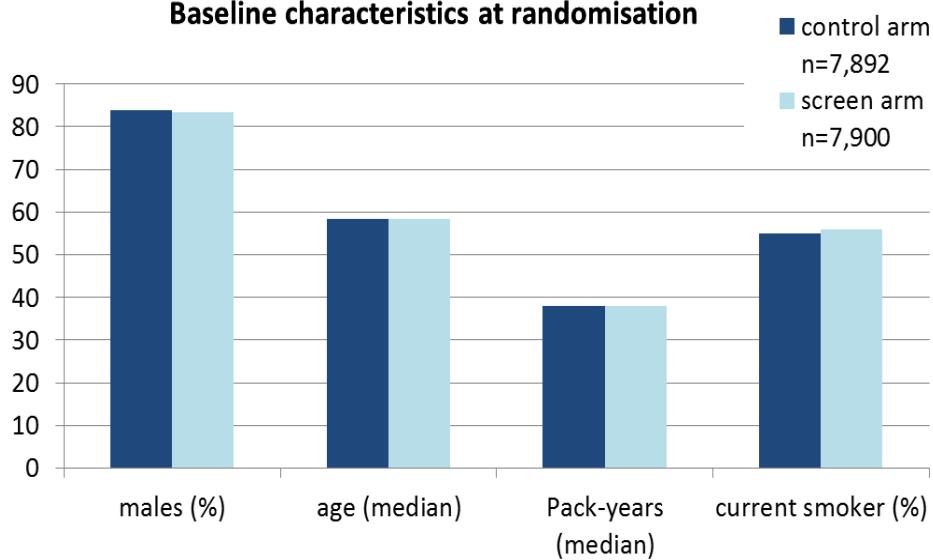
**Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON)**

Carola A. van Iersel<sup>1,2\*</sup>, Harry J. de Koning<sup>1</sup>, Gerrit Draisma<sup>1</sup>, Willem P.T.M. Mali<sup>3</sup>, Ernst Th. Scholten<sup>4</sup>, Kristiaan Nackaerts<sup>5</sup>, Mathias Prokop<sup>3</sup>, J.Dik.F. Habbema<sup>1</sup>, Mathijs Oudkerk<sup>6</sup> and Rob J. van Klaveren<sup>2</sup>

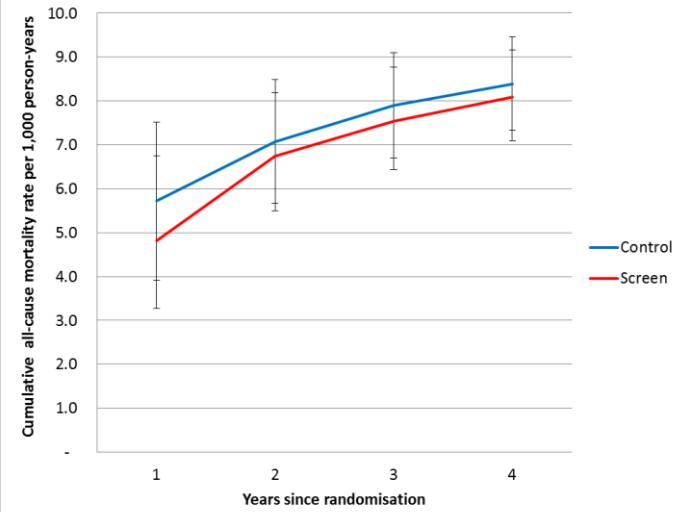
## Baseline Characteristics and Mortality Outcomes of Control Group Participants and Eligible Non-Responders in the NELSON Lung Cancer Screening Study

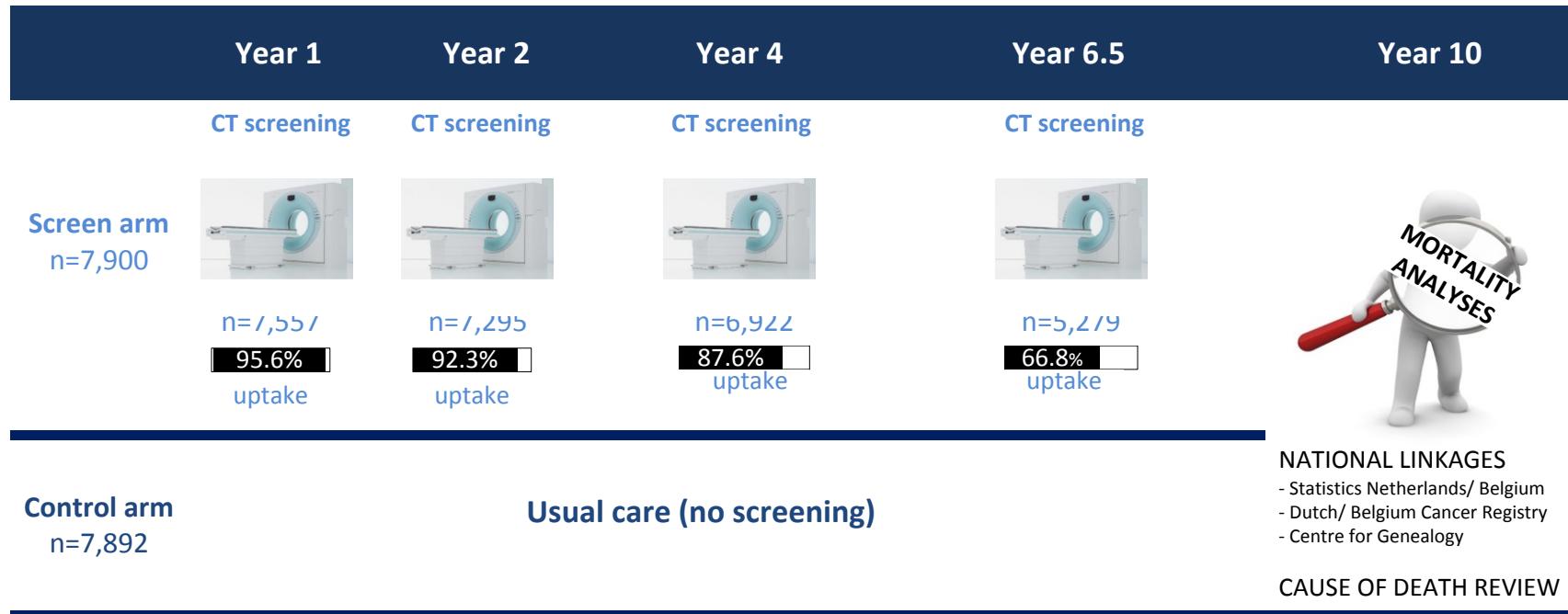
Uraijh Yousaf-Khan, MD,\* Nanda Horeweg, PhD, MD,\* Carljin van der Aalst, PhD,\* Kevin ten Haaf, MSc,\* Mathijs Oudkerk, PhD, MD,† and Harry de Koning, PhD, MD\*

### Baseline characteristics at randomisation



### Cumulative all-cause mortality rate per 1,000 person-years



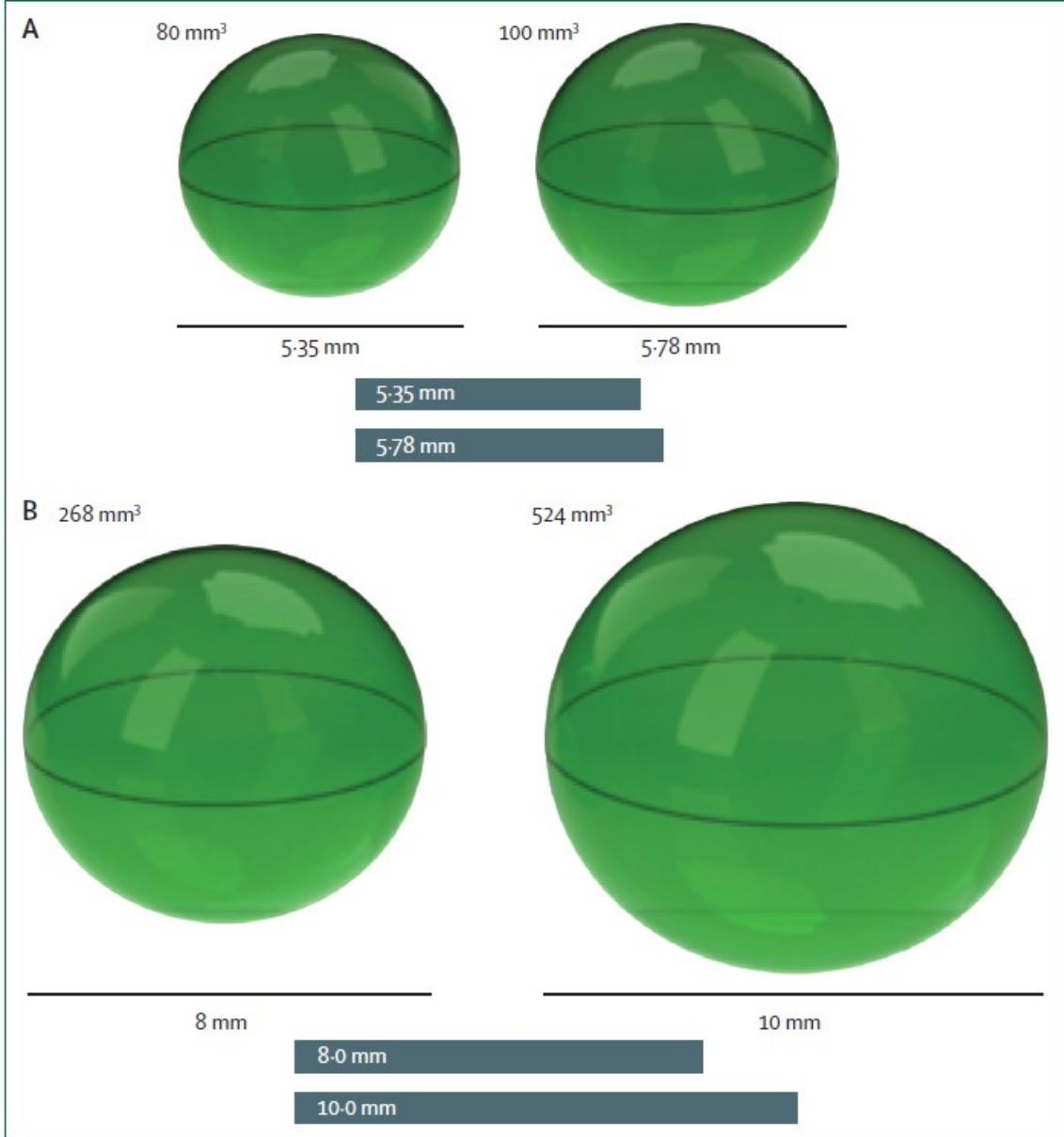
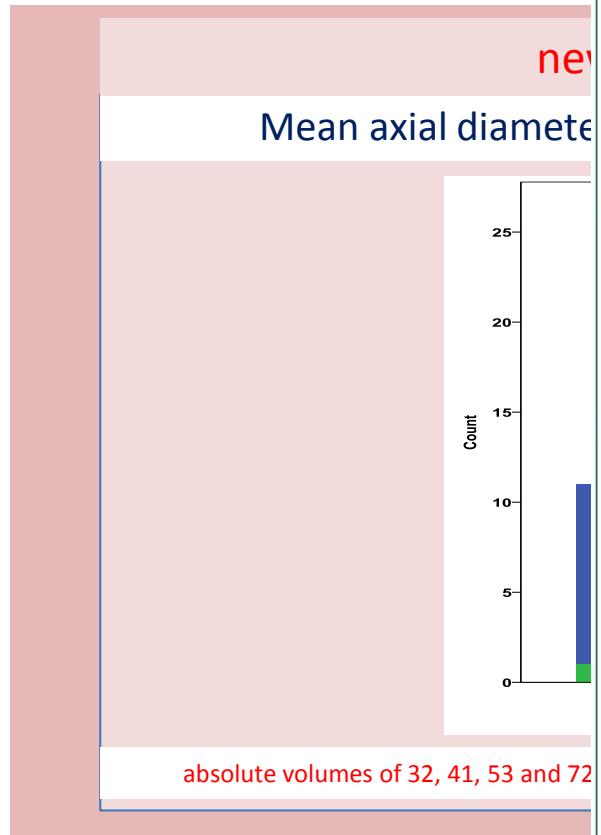


	<b>screening uptake</b>	<b>indeterminate test result</b>	<b>positive test result</b> <small>(final result)</small>	<b>lung cancer detection</b> <small>(participants)</small>	<b>positive predictive value</b> <small>positive test result</small>
<b>ROUND 1</b>	7,557 (95.6%)	1,451 (19.2%)	197 (2.6%)	70 (0.9%)	36%
<b>ROUND 2</b>	7,295 (92.3%)	480 (6.6%)	131 (1.8%)	55 (0.8%)	42%
<b>ROUND 3</b>	6,922 (87.6%)	471 (6.8%)	165 (2.4%)	75 (1.1%)	45%
<b>ROUND 4</b>	5,279 (66.8%)	101 (1.9%)	105 (2.0%)	43 (0.8%)	41%
<b>TOTAL</b>	<b>27,053 (85.6%)</b>	<b>2,503 (9.3%)</b>	<b>598 (2.2%)</b>	<b>243 (0.9%)</b>	<b>41%</b>

The NELSON **volume nodule management strategy** is designed

- To reduce the number of test positives and the number of follow-up CT scans
- To limit the radiation exposure, costs and potential morbidity
- To determine the optimal CT screen interval

Van Klaveren R Oudkerk M al, NEJM 2009



**Figure 1: Comparative visualisation demonstrating the advantage of using volume instead of diameter when assessing CT-detected lung nodules**

(A) A volume growth of 25%, defined as growth by NELSON criteria, is hardly appreciable by diameter measurement (8% diameter increase, which is no growth according to existing criteria). (B) A 25% diameter increase (ie, the threshold for growth definition) reflects almost a doubling in volume (95%), highlighting the insensitivity of diameter measurement for growth. Reproduced with permission from Field and colleagues.<sup>22</sup>

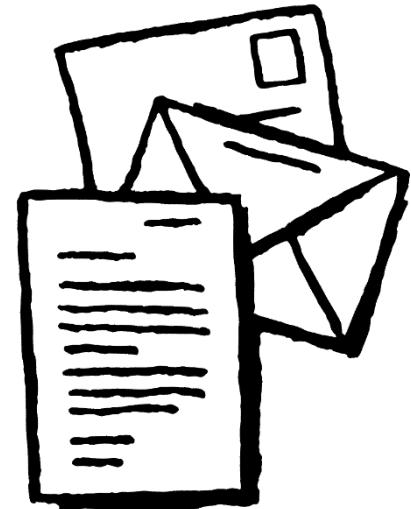
*Lung cancer probability  
at baseline and incident screening rounds*

	<b>Baseline *</b>	<b>Incident #</b>
<b><i>LC probability</i></b>		
<b>&lt; 0,5 %</b>	<b>&lt; 100 mm<sup>3</sup></b>	<b>&lt; 30 mm<sup>3</sup></b>
<b>± 3 %</b>	<b>100 – 300 mm<sup>3</sup></b>	<b>30 – 200 mm<sup>3</sup></b>
<b>± 17 %</b>	<b>&gt; 300 mm<sup>3</sup></b>	<b>&gt; 200 mm<sup>3</sup></b>

\* Lancet Oncol. 2014 Oct 1      # Lancet Oncol. 2016 June 6

## **Message indeterminate screening test result**

*“We have observed a very small abnormality in your lung (5–10 mm long). Such a small abnormality is often detected in many persons and it usually represents a small scar or a minor inflammation. Therefore, at this moment there is no need for any further investigations. However, in order to see whether there has been any change in this abnormality, a new CT scan of the lungs will be made after 3 to 4 months.”*



**Lancet Oncol 2014; 15: 1332–41**

Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening

Nanda Horeweg\*, Joost van Rosmalen\*, Marjolein A Heuvelmans, Carlijn M van der Aalst, Rozemarijn Vliegenthart, Ernst Th Scholten, Kevin ten Haaf, Kristiaan Nackaerts, Jan-Willem J Lammers, Carla Weenink, Harry J Groen, Peter van Ooijen, Pim A de Jong, Geertruida H de Boek, Willem Mali, Harry J de Koning\*, Matthijs Oudkerk\*

**Lancet Oncol 2016; 17: 907–16**

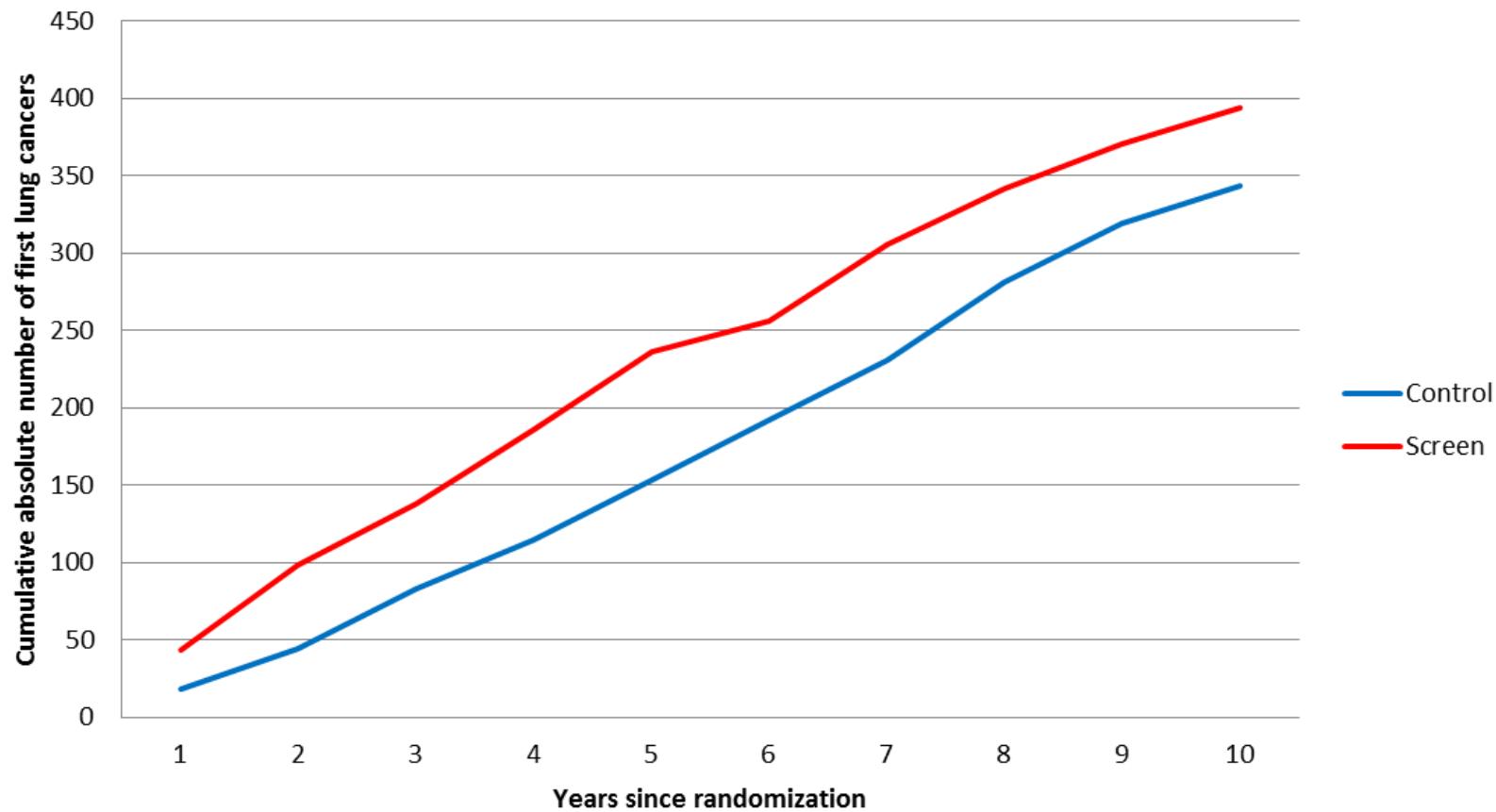
Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial

Joan E Walter, Marjolein A Heuvelmans, Pim A de Jong, Rozemarijn Vliegenthart, Peter M A van Ooijen, Robin B Peters, Kevin ten Haaf, Uraijah Yousaif-Khan, Carlijn M van der Aalst, Geertruida H de Boek, Willem Mali, Harry J M Groen, Harry J de Koning, Matthijs Oudkerk

# Summary

- EU strategy based on nodule **volume and VDT management** results in considerably lower number of false-positive screens
- After a **negative baseline test**, the risk of lung cancer at 3 months, 1 year and 2 year follow-up is 1 in 1000 and 3 in 1000 respectively
- Radiation burden **with advanced ultra low dose CT screening** is comparable with chest x-ray
- **New nodules at incident screening** needs sharper criteria and lower volume cutoff values
- Protocol optimization required for baseline *and* incident screening rounds to further reduce false-positive and negative results

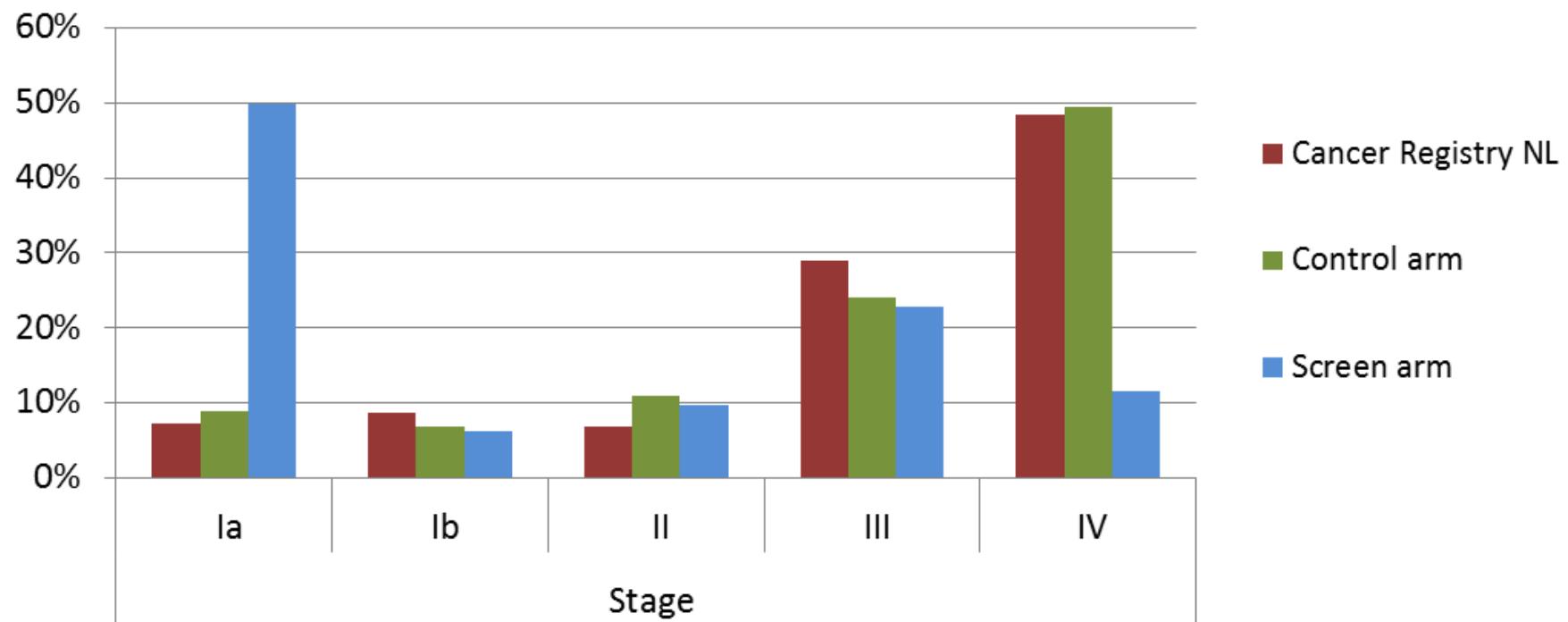
## Cumulative absolute number of first lung cancers



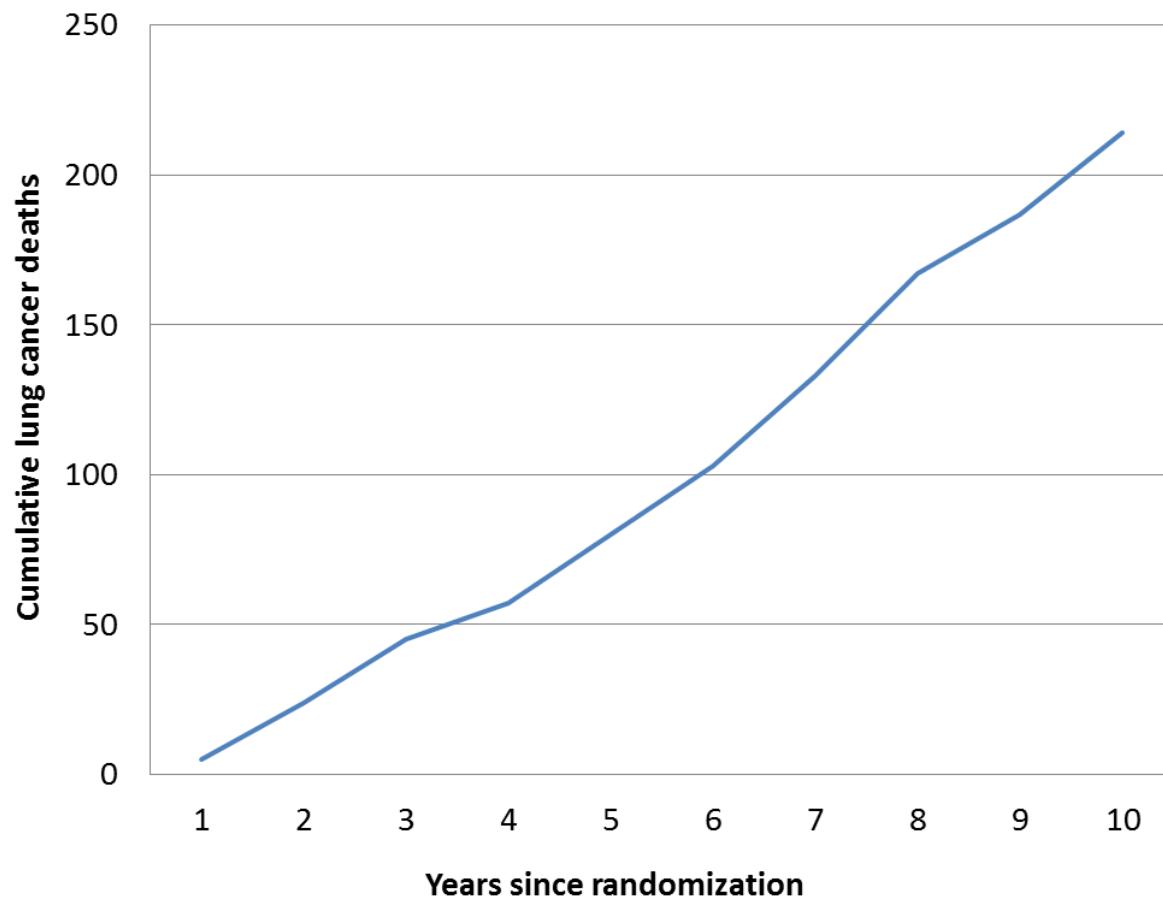
## Lung Cancer Stage (males NL) 7th TNM

### Cancer Registry NL - Control Arm - Screen Arm

up to December 2011



## Cumulative lung cancer deaths (Men only)



Control arm:  
214 lung cancer  
deaths

Lung cancer mortality rate ratio (95% CI)	Year 8	Year 9	Year 10
MALES	<b>0.75</b> P=0.015 (0.59-0.95)	<b>0.76</b> P=0.012 (0.60-0.95)	<b>0.74</b> P=0.003 (0.60-0.91)
FEMALES	<b>0.39</b> P=0.0037 (0.18-0.78)	<b>0.47</b> P=0.0069 (0.25-0.84)	<b>0.61</b> P=0.0543 (0.35-1.04)

Rand: 23-12-2003 – 06-07-2006

FU: 23-12-2003 – 31-12-2015

FU 94% complete  
year 10

## **NELSON Volume CT screening**

- **MALES at high risk for lung cancer have a reduced risk of dying from lung cancer of 26% in the screen arm compared to the male control arm (95% CI 9-40%)**
- **In WOMEN, reductions are consistently more favourable: 39-61%**
- **These results are more favourable than the NLST-results & suggest gender differences**
- **Volume CT lung cancer screening of high risk former and current smokers results in low referral rates (2.3%), and a very substantial reduction in lung cancer mortality (in both genders)**

# Commentaar en berichtgeving over NELSON-trial

The screenshot shows a news article from the Dutch newspaper Trouw.nl. The URL in the address bar is <https://www.trouw.nl/samenleving/screening-op-longkanker-redt-duizenden-levens~a43a9a94/>. The page header includes 'EXCLUSIEF WEBWINKEL DIGITALE KRANT NIEUWSBRIEF PUZZELS' and a copyright notice '© Hollandse Hoogte / Frank Muller / Zorginbeeld'. The main headline reads: 'Met een screening op longkanker daalt de kans om aan die ziekte te overlijden met 26 procent. Tijd voor een landelijk bevolkingsonderzoek, zeggen artsen.' A detailed summary in a box states: 'Een bevolkingsonderzoek naar longkanker kan er elk jaar voor zorgen dat duizenden mensen niet aan de ziekte sterven. Die conclusie trekken longartsen van ziekenhuizen in Nederland en België uit een jarenlang onderzoek waaraan bijna 16.000 vrijwilligers deelnamen. De resultaten laten zien dat het tijd is voor een bevolkingsonderzoek naar longkanker, vinden de artsen, net als bij darmkanker en borstkanker.' Another box contains: '‘Nelson’ heet het onderzoek, dat al sinds 2003 loopt. Het is het op een na grootste onderzoek naar de effecten van screening op longkanker ooit. De resultaten presenteerden de onderzoekers gisteren op het Wereld Longkanker Congres in het Canadese Toronto.'

Met een screening op longkanker daalt de kans om aan die ziekte te overlijden met 26 procent. Tijd voor een landelijk bevolkingsonderzoek, zeggen artsen.

Een bevolkingsonderzoek naar longkanker kan er elk jaar voor zorgen dat duizenden mensen niet aan de ziekte sterven. Die conclusie trekken longartsen van ziekenhuizen in Nederland en België uit een jarenlang onderzoek waaraan bijna 16.000 vrijwilligers deelnamen. De resultaten laten zien dat het tijd is voor een bevolkingsonderzoek naar longkanker, vinden de artsen, net als bij darmkanker en borstkanker.

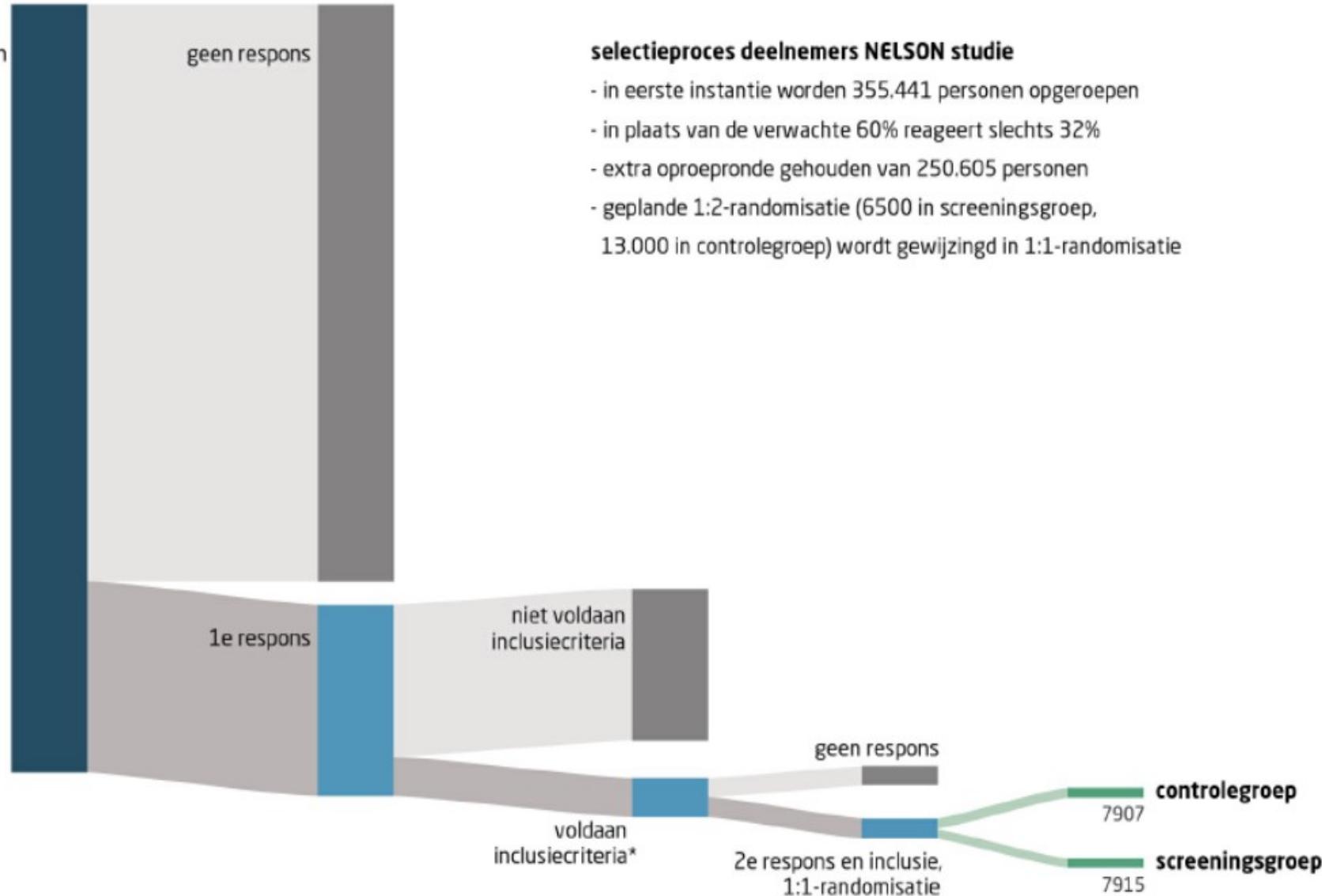
‘Nelson’ heet het onderzoek, dat al sinds 2003 loopt. Het is het op een na grootste onderzoek naar de effecten van screening op longkanker ooit. De resultaten presenteerden de onderzoekers gisteren op het Wereld Longkanker Congres in het Canadese Toronto.

# Machiavelli in de wetenschap

## Waarom de Nederlands-Leuvense longkancerscreeningtrial geen antwoorden gaat geven

Zaat. Ned Tijdschr Geneeskund. 2018;162:C4054

	gepland of verwacht	tussentijdse aanpassing	feitelijk resultaat
<b>oproep en inclusie</b>	<b>355.441</b> personen opgeroepen  <b>60%</b> van opgeroepen personen zal reageren	extra oproepronde met <b>250.605</b> personen	totaal <b>606.046</b> personen opgeroepen; 85% man, 15% vrouw <b>32%</b> reageert na eerste oproepronde; <b>25%</b> van totaal aantal opgeroepen personen reageert
<b>incidentie</b>	1:2-randomisatie met 6500 personen in screeningsgroep en 13.000 personen in controlegroep  per 1000 rokers krijgen er <b>70</b> longkanker in 10 jaar		1:1-randomisatie met 7915 personen in screeningsgroep en 7907 personen in controlegroep  In screeningsgroep van 7915 personen werden <b>243</b> carcinomen gevonden en waren er <b>51</b> interval-carcinomen; dit zijn <b>37</b> longkancers per 1000 rokers over 10 jaar
	In eerste screeningsronde zullen <b>325</b> longkancers worden gevonden		In eerste screeningsronde worden <b>70</b> longkancers gevonden, in alle 4 de screeningsrondes worden <b>243</b> longkancers gevonden, tussen screeningsrondes in worden <b>51</b> longkancers gevonden; na afloop van de daadwerkelijke screening zijn er in de screeningsgroep in de follow-upperiode nog 200 patiënten met longkanker bijgekomen
<b>sterfte</b>	per 1000 rokers zullen er in 10 jaar <b>64</b> aan longkanker sterven (CBS-cijfers); verwachte longkancersterfte: <b>741</b> (bij 1:1-randomisatie)  10 jaar na start 1e screeningsronde zal er <b>20%</b> minder sterfte door longkanker zijn in de screeningsgroep t.o.v. controlegroep	per 1000 rokers zullen er in 10 jaar <b>34</b> aan longkanker sterven (cijfers VS)  de verwachte sterftereductie wordt naar <b>25%</b> gebracht	In de screeningsgroep overleden in totaal <b>904</b> personen (11,4%), in de controlegroep in totaal <b>934</b> personen (11,8%)  na 10 jaar follow-up waren er <b>214</b> longkankerdoden in de controlegroep en <b>157</b> in de screeningsgroep, een relatieve risicoreductie van 26% gevonden percentages van patiënten met stadium I longkanker: <b>65%</b> in de 1e ronde, <b>76%</b> in de 2e ronde, <b>73%</b> in de 3e ronde, <b>61%</b> in de laatste ronde
<b>tumorstadium</b>	<b>80%</b> van de patiënten zal stadium I longkanker hebben		



\* personen in deze groep werden uitgenodigd, ontvingen een tweede vragenlijst en een verzoek om informed consent te geven

- De oorspronkelijke inclusiecriteria van NELSON in 2003 luidden als volgt:
  - Rokers en ex-rokers die gemiddeld  $\geq$  20 sigaretten per dag rookten gedurende  $\geq$  20 jaar.
  - Ex-rokers moeten korter dan 5 jaar geleden zijn gestopt.
  - Leeftijd  $\geq$  50 jaar,  $<$  75 jaar (voor zowel mannen als vrouwen).
  - Plus: 2 trappen kunnen lopen; lichaamsgewicht  $<$  140 kg; geen pneumectomie en geen borstkanker, melanoom of nierkanker in de voorgeschiedenis; eerdere kanker mag, mits curatief behandeld, langer dan 5 jaar geleden en zonder recidief; plat kunnen liggen; 20 seconden adem in kunnen houden; geen CT-thorax korter dan 1 jaar geleden; informed consent gegeven; bereidheid tot langdurige follow-up en bereidheid tot behandeling van longkanker als die gevonden zou worden.
- In 2006 werden de inclusiecriteria als volgt aangepast:
  - Rokers die gedurende 25 jaar  $>$  15 sigaretten per dag gerookt hebben of ex-rokers die dit tot  $\leq$  10 jaar geleden gedaan hebben.
  - Rokers die gedurende 30 jaar  $>$  10 sigaretten per dag gerookt hebben of ex-rokers die dit tot  $\leq$  10 jaar geleden gedaan hebben.
  - De overige criteria waren gelijk aan de oorspronkelijke inclusiecriteria.





STOP  
SMOKING  
AND  
STAY  
HEALTHY