

Phoebe Oline Rudrud Lundby & Åsmund Olai  
Tollefsen

## Lungekreftscreening med lavdose CT – En livreddende intervensjon?

Lung cancer screening with low-dose CT – A life  
saving intervention?

Bacheloroppgave i Radiografi  
Veileder: Svein Are Sirirud Vatnehol  
Mai 2024



Phoebe Oline Rudrud Lundby & Åsmund Olai  
Tollefsen

## **Lungekreftscreening med lavdose CT – En livreddende intervensjon?**

Lung cancer screening with low-dose CT – A life  
saving intervention?

Bacheloroppgave i Radiografi  
Veileder: Svein Are Sirirud Vatnehol  
Mai 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap  
Institutt for helsevitenskap i Gjøvik



Kunnskap for en bedre verden



## Forord

*Denne bacheloroppgaven utforsker effekten av lungekreftscreening med lavdose CT, spesielt med fokus på om screeningen kan redusere mortalitet. Oppgaven er først og fremst rettet mot radiografer og annet fagpersonell som er med i vurderingen av lungekreftscreening. Allikevel kan oppgaven også være av interesse for andre som engasjerer seg for temaet.*

*Etter en fire måneders hardt arbeid, kan vi endelig presentere det vi håper kan være et godt bidrag innen forskning på lungekreftscreening. Vi vil rette en spesiell takk til vår veileder Svein Are Sirirud Vatnehol, som har bistått gjennom hele prosessen. Besvarelsen hadde ikke vært den samme uten gode diskusjoner, konstruktiv kritikk og oppmuntring fra deg. Vi ønsker også å takke venner og familie som har hjulpet til med oppgaven, og støttet oss på ferden. Vi er også takknemlige for det gode samarbeidet vi har hatt under oppgaveskrivingen, og håper arbeidet kan være av nytte for deg som leser.*

*Gjøvik, 20. mai 2024*

*Phoebe Oline Rudrud Lundby & Åsmund Olai Tollefsen*

*21BRADIO – NTNU i Gjøvik*

# Innholdsfortegnelse

<b>BEGREPSAVKLARING .....</b>	<b>10</b>
Tabell 1: Forkortelser .....	10
Tabell 2: Begrepsavklaring .....	11
<b>1    INNLEDNING.....</b>	<b>12</b>
1.1    BAKGRUNN FOR VALG AV TEMA.....	13
1.2    FORMÅLET MED OPPGAVEN .....	13
1.3    FORSKNINGSSPØRSMÅL.....	13
1.4    RADIOGRAFFAGLIG RELEVANS .....	13
1.5    AVGRENSNING .....	14
<b>2    TEORI.....</b>	<b>15</b>
2.1    LUNGEKREFT.....	15
2.1.1    Risikofaktorer.....	15
2.1.2    Klinisk TNM-klassifikasjon og distribusjon.....	16
Tabell 3: Forenklet TNM-lungekrefttabell, UICC, 8. utgave .....	17
Tabell 4: Forenklet stadielinndeling ut ifra gitt TNM-kode.....	18
Tabell 5: TNM-fordeling for ulike aldersgrupper.....	18
2.2    SCREENING OG DIAGNOSTISKE MODALITETER.....	19
2.2.1    Lavdose CT.....	20
<b>3    METODE.....</b>	<b>21</b>
3.1    BEGRUNNELSE FOR VALG AV METODE.....	21
3.2    PICO-SKJEMA .....	22
3.2.1    PII-skjema.....	22
Tabell 6: PII-skjema.....	22
3.3    INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER .....	23
Tabell 7: inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	23
3.4    STRUKTURERT SØK OG UTVALG .....	24
3.5    PRISMA FLYTSKJEMA .....	25
Figur 1: PRISMA flytskjema .....	25
3.6    KRITIKK OG KVALITETSVURDERING AV UTVALGTE STUDIER .....	26
3.7    ANALYSE.....	26
3.8    ETISKE BETRAKTNINGER.....	27
<b>4    RESULTATER .....</b>	<b>28</b>
4.1    PRESENTASJON AV UTVALGTE ARTIKLER.....	29
Tabell 8: Artikkel 1 .....	29
Tabell 9: Artikkel 2 .....	30
Tabell 10: Artikkel 3 .....	31
Tabell 11: Artikkel 4.....	32

Tabell 12: Artikkel 5 .....	33
Tabell 13: Artikkel 6 .....	34
4.2    STUDIE OG DELTAGERKARAKTERISTIKK .....	35
Tabell 14: Studie- og deltagerkaraktteristikk.....	35
4.3    SAMMENFATNING AV RESULTATER .....	36
4.3.1 <i>Insidens</i> .....	36
Tabell 15: Stadiefordeling av lungekreft i screening- og kontrollgruppene .....	38
4.3.2 <i>Stadiefordeling</i> .....	39
4.3.3 <i>Lungekreftmortalitet</i> .....	40
Tabell 16: HR- og RR-verdier på lungekreftmortalitet.....	42
4.3.4 <i>Total mortalitet</i> .....	42
<b>5    DISKUSJON.....</b>	<b>44</b>
5.1    OPPSUMMERING AV FUNN .....	44
5.2    INSIDENS .....	44
5.3    STADIEFORDELING .....	46
5.4    LUNGEKREFTMORTALITET .....	47
5.5    TOTAL MORTALITET.....	50
5.6    VIDERE FORSKNING INNEN LCS .....	51
5.7    METODEKRITIKK.....	52
<b>6    KONKLUSJON.....</b>	<b>55</b>
<b>7    LITTERATURLISTE.....</b>	<b>56</b>
<b>8    VEDLEGG.....</b>	<b>61</b>
Vedlegg 1: .....	61
Vedlegg 2: .....	61
Tabell 1 .....	61
Tabell 2 .....	62
Tabell 3 .....	62
Tabell 4.....	62
Tabell 5 .....	63
Tabell 6 .....	63

## Sammendrag

<b>Tittel:</b> Lungekreftscreening med lavdose CT – En livreddende intervensjon?		<b>Dato:</b> 12.05.2024
<b>Forfattere:</b> Phoebe Oline Rudrud Lundby og Åsmund Olai Tollefsen		
<b>Veileder:</b> Svein Are Sirirud Vatnehol		
<b>Nøkkelord:</b> Lungekreftscreening, røykere, lungekreft, stadiefordeling, lungekreftmortalitet, total mortalitet		
<b>Antall sider/ord:</b> 63/9205	<b>Antall vedlegg:</b> 2	<b>Publiseringsavtale:</b> Ja
<b>Forskningsspørsmål:</b> <i>Hvordan påvirker lungekreftscreening med lavdose CT (LDCT) stadiefordeling ved diagnosetidspunkt, lungekreft- og total mortalitet, hos en europeisk høyrisikobefolkning?</i>		
<b>Formål:</b> Oppgaven har som formål å vurdere effekten av lungekreftscreening (LCS) på lungekreft- og total mortalitet innad Europa. Studien vil kunne stille som et radiograffaglig bidrag, når en skal vurdere innføring av LDCT-screening nasjonalt, i påvente av resultatene fra den norske TIDL-studien.		
<b>Metode:</b> Forskningsspørsmålet er besvart gjennom en kvalitativ litteraturstudie. Det ble inkludert seks europeiske RCT-studier til analysen, hvorpå oppgaven fokuserer på fire gjengående temaer: insidens, stadiefordeling, lungekreft- og total mortalitet. Disse dannet oppgavens grunnlag for å evaluere LDCT-screeningens effekt.		
<b>Resultat:</b> Fem av artiklene, inkludert i analysen, rapporterte at LDCT-screening førte til en økning av detektert lungekreft. Alle studiene fant en økning av lungekreft detektert i stadium I, men også færre tilfeller av kreft i stadium IV, hos screeninggruppene i forhold til kontrollgruppene. Screeningene førte videre til en redusert risiko for lungekreftmortalitet hos fire av studiene. Derimot var det kun to studier som fant en reduksjon i total mortalitet.		
<b>Konklusjon:</b> Basert på analysen vår, kan LCS føre til tidligere diagnostikk, og en reduksjon i lungekreftmortalitet, men det er usikkert om det kan ha en fordelaktig effekt på total mortalitet. Vi foreslår videre forskning på effekten av screening på: kvinner, røykere med KOLS, ulik røykehistorikk, og forlenget screening og oppfølgingstid.		



## Abstract

<b>Title:</b> Lung cancer screening with low-dose CT – A life saving intervention?		<b>Date:</b> 12.05.2024
<b>Authors:</b> Phoebe Oline Rudrud Lundby and Åsmund Olai Tollefsen		
<b>Supervisor:</b> Svein Are Sirirud Vatnehol		
<b>Keywords:</b> Lung cancer screening, smokers, lung cancer, stage distribution, lung cancer mortality, overall mortality		
<b>Number of pages/words:</b> 63/9205	<b>Number of appendixes:</b> 2	<b>Availability:</b> Yes
<p><b>Thesis:</b> <i>How does lung cancer screening with low-dose CT (LDCT) affect stage distribution at point of diagnosis, lung cancer- and overall mortality in a European high-risk population?</i></p> <p><b>Purpose:</b> The purpose of this thesis is to evaluate the effect of lung cancer screening (LCS) on lung cancer specific and overall mortality. This study has the possibility of contributing to the radiographic field, when evaluating an introduction of LDCT-screening on a national basis, while waiting for the results from the Norwegian TIDL-study.</p> <p><b>Method:</b> The thesis was addressed through a qualitative literature study. Six RCT-studies were included in the analysis, and data was gathered on four recurring themes: incidence, stage distribution, lung cancer specific and overall mortality. These made up the base for evaluating the effect of LDCT-screening.</p> <p><b>Results:</b> Five of the included articles reported that LDCT-screening led to an increased detection of lung cancer. All six articles found an increased detection of lung cancer in stage I and fewer cases of stage IV, detected in the screening group compared to the control group. Screening also led to a reduced risk of lung cancer mortality in four of the studies. On the other hand, there were only two studies that showed a reduction in overall mortality.</p> <p><b>Conclusion:</b> Based on our analysis, LCS may lead to earlier lung cancer diagnosis, as well as a reduction of lung cancer mortality. It is still uncertain if LCS could have a beneficial effect on overall mortality. Further research is required on the effect of LCS on: women, smokers with COPD, different smoking histories, and a prolonged screening and follow-up period.</p>		

## Begrepsavklaring

Tabell 1: Forkortelser

Forkortelse	Fult navn	Oversettelse
<i>cTNM</i>	Clinical tumor node metastasis	Klinisk tumor node metastase
<i>HR</i>	Hazard ratio	*
<i>i.a.</i>	Ikke aktuelt	i.a.
<i>LCS</i>	Lung cancer screening	Lungekreftscreening
<i>LDCT</i>	Low-dose computed tomography	Lavdose CT
<i>MeSH</i>	Medical Subject Headings	i.a.
<i>NLST</i>	National Lung Screening Trial	Amerikansk lungekreftscreeningstudie
<i>NSCLC</i>	Non-small cell lung cancer	Ikke-småcellet lungekreft
<i>RR</i>	Rate ratio	*
<i>VDT</i>	Volume Doubling Time	Volum doblingstid

Tabell 1 gir en oversikt over forkortelser som benyttes i oppgaven, og dets oversettelser.

\*Begrepe forklares i Tabell 2.

Tabell 2: Begrepsavklaring

Begreper	Beskrivelse
<b>Hazard Ratio (HR)</b>	<p>Et mål på hvor ofte en bestemt hendelse forekommer i en gruppe i forhold til en annen, over tid. HR = 1 tilsvarer lik forekomst i begge gruppene. HR &gt; 1 tilsvarer større forekomst i den eksperimentelle gruppa, i forhold til kontrollgruppa, og motsatt for HR &lt; 1.</p> $\text{Hazard ratio} = \frac{\text{sjansen for hendelsen i screeninggruppa}}{\text{sjansen for hendelsen i kontrollgruppa}}$ <p>(Barraclough et al., 2011; Brody, 2016; National Cancer Institute, u. å.)</p>
<b>Landmark-analyse</b>	Landmark-analyse gjøres ved å sette et punkt i oppfølgingstiden, og ekskluderer alle som har dødd før dette tidspunktet (Morgan, 2019).
<b>Overdiagnostikk</b>	«En medisinsk tilstand som ikke ville ført til plager, symptomer eller død dersom den hadde forblitt uoppdaget» (Hofmann, 2020).
<b>Pakkeår</b>	Ett pakkeår tilsvarer 20 sigaretter dagen, i ett år (Helsedirektoratet, 2024a).
<b>Personår</b>	Er antall år deltakere deltar med data, for eksempel 2 personer i 5 år, gir 10 personår (Andrade, 2019).
<b>Rate ratio (RR)</b>	<p>En utregning som tar i betraktning tiden deltakerne er i studiegruppen, som inngår i en total sum for hele gruppen. For eksempel, dersom 10 deltakere er i en gruppe i 10 år, vil dette gi en total sum av tid i gruppen på 100 år. Insidensen vil beregnes over den totale tiden deltakere var i studien. De to gruppene vil sammenlignes med formelen:</p> $\text{Rate ratio} = \frac{\text{insidensraten til screeninggruppa}}{\text{insidensraten til kontrollgruppa}}$ <p>(Feger, 2024)</p>

Tabell 2 beskriver begreper brukt i oppgaven.

## 1 Innledning

Lungekreft er den tredje vanligste kreftformen i landet, med over 3500 tilfeller i 2022 (Kreftregisteret, 2023b, Lungekreft). Det er også den kreftsykdommen som forårsaker flest dødsfall i Norge, og på verdensbasis (Kreftregisteret, 2023a; World Health Organization, 2023, Lung Cancer). Av de som rammes, er det under 30% som er i live etter 5 år (Kreftregisteret, 2023c, s. 9). En grunn til at såpass få med lungekreft er i live etter 5 år, er at sykdommen ofte diagnostiseres i sent stadium. I 2022 var 44% av alle som ble diagnostisert med lungekreft, i stadium IV (Kreftregisteret, 2023c, s. 18).

Ved å oppdage kreft i et tidligere stadium, er behandling gjerne mer effektiv og kan øke overlevelsesraten betydelig (Crosby et al., 2022). Lungekreftscreening (LCS) har blitt undersøkt i flere europeiske land, for å se om det har en fordelaktig effekt på lungekreftmortalitet (Wait et al., 2022). Dette innebærer å screene asymptotiske, tilsynelatende friske individer, med høy risiko for å utvikle lungekreft, over en lengere periode (Crosby et al., 2022; Helsedirektoratet, 2024b).

Det er igangsatt en norsk pilotstudie om LCS for å gi et grunnlag for implementering av et nasjonalt LCS-program (Kreftforeningen, 2020, Innsamlede midler). Pilotstudien gjøres på en mindre skala og kan gi grunnlag for videre forskning rettet mot et nasjonalt screeningprogram med lavdose CT (LDCT). Studien heter «Tidligere diagnostikk av lungekreft» (TIDL) og inkluderer 1000 innbyggere som røyker eller har røyket, for å tidligere kunne diagnostisere lungekreft hos risikogrupper. Her defineres risikogruppen som personer som røyker eller tidligere har røyket minimum 100 sigaretter eller rullet røyk (Akershus Universitetssykehus, 2022). Det er i tillegg gjort forskning i Norge på hvilke individer som er av høyest risiko for å utvikle lungekreft. Forskere på NTNU, i samarbeid med Universitetet på Kreta, har utviklet en kalkulator for å beregne risikoen for å utvikle lungekreft (Haugan, 2020).

For å demonstrere om screening fører til en reduksjon i mortalitet, må et stort antall deltagere følges over en lang periode (Crosby et al., 2022). Til tross for at TIDL er en studie i norsk sammenheng, har den relativt få deltagere og har akkurat startet opp. Tilsvarende studier med flere deltagere og lenger oppfølgingstid er allerede utført i Europa, med fokus på mortalitetsreduksjon.

## 1.1 Bakgrunn for valg av tema

Gjennom onkologifaget fikk vi som radiografstudenter økt interesse for ulike kreftsykdommer og lærte om hvordan et screeningprogram kan være med på å oppdage kreft i tidligere stadier, med mål om å redusere kreftformens mortalitet. Selv om lungekreft er den kreftformen med høyest mortalitet (World Health Organization, 2023, Lung Cancer), er det så langt ikke innført noe norsk LCS-program. Prognosen for lungekreft har vært dårlig siden 1950-tallet, hvilket indikerer et område med potensial for forbedring (Kreftregisteret, 2023b, Fremdeles dårlig prognose for de som får lungekreft). Spørsmålet vi stilte oss ble da om innføringen av LCS kunne være av nytte for den norske befolkningen. Gjennom faglig diskusjon med radiografer vi møtte i praksis, fikk vi en forståelse for at ikke alle var tilhengere av screeningprogram. Det er en stor økonomisk byrde, og for at innføringen skal være av betydning, bør nytten være større enn ulempen av å utsette asymptotiske individer for ioniserende stråling.

## 1.2 Formålet med oppgaven

Formålet med oppgaven er vurdere effekten av LCS på mortalitet i Europa, ved å sammenlikne europeiske studier på LCS. Her ser vi om LCS har hatt en effekt på å redusere sykdommens mortalitet. Oppgaven vil kunne stille som et radiograffaglig bidrag når en skal evaluere om innføringen av LCS er fordelaktig nasjonalt, i vente på resultatene fra TIDL-studien.

## 1.3 Forskningsspørsmål

Med utgangspunkt i det valgte temaet, blir forskningsspørsmålet som følger;

*Hvordan påvirker lungekreftscreening med lavdose CT (LDCT) stadiefordeling ved diagnosetidspunkt, lungekreft- og total mortalitet, hos en europeisk høyrisikobefolkning?*

Med høyrisikobefolkning menes de som har en forhøyet risiko for å utvikle lungekreft. Dette inkluderer, som nevnt tidligere, røykehistorikk, men også høy alder.

## 1.4 Radiograffaglig relevans

Radiografer har et ansvar for berettigelse av undersøkelser. LDCT-screening undersøker asymptotiske individer for å oppdage lungekreft i tidligere stadie (Crosby et al., 2022). Ettersom CT benytter seg av ioniserende stråling til å skape diagnostiske bilder, har

radiografene et ansvar om å bedømme om strålebruken er berettiget. Strålevernforskriften § 5 utdyper dette som at fordelene for strålebruken skal veie tyngre enn dets ulemper (Strålevernforskriften, 2016, § 5). Fordelene av LCS må derfor sees i lys av strålevernforskriften, i det man screener asymptotiske individer. Oppgaven vil være av radiograffaglig relevans, i det CT-screeningen kun er berettiget ved tilstrekkelig reduksjon i lungekreftmortalitet.

### 1.5 Avgrensning

Oppgaven er avgrenset til å evaluere LDCT-screeningens effekt på å redusere lungekreft- og total mortalitet. Andre former for LCS er ikke aktuelt for oppgaven. Ettersom røyking er den viktigste risikofaktoren for å utvikle lungekreft, vil denne risikofaktoren være et inklusjonskriterium for utvalg av artikler. Forholdet mellom screening og histologiske undergrupper av lungekreft, vil ikke fokuseres på. Oppgavens omfang dekker ikke hva et optimalt screeningprogram er, med tanke på blant annet valg av risikopopulasjon, screeningintervall og antall screeningrunder. Oppgaven tar heller ikke for seg det administrative rundt LCS. Litteraturstudien benytter artikler på RCT-studier utført på en europeisk befolkning, for å bedre materialets sammenlikningsgrunnlag. Det ble valgt artikler som tok for seg de samme faktorene og som var av relevans for oppgavens forskningsspørsmål. Disse faktorene er som følger:

- Insidens
- Stadiefordeling
- Lungekreftmortalitet
- Total mortalitet

## 2 Teori

I dette kapitlet presenterer vi teori rundt lungekreft, relevante risikofaktorer, de overordnede stadiene lungekreft fordeles i, stadiefordelingen til den norske populasjonen, samt kort om screening og diagnostiske modaliteter.

### 2.1 Lungekreft

Insidensen av lungekreft har vært jevnt økende mellom 2002-2022, fra 2150 tilfeller i 2002, til 3500 tilfeller i 2022. Det forventes at insidensen vil øke til over 4000 tilfeller i løpet av 2030-2040 årene, før insidensen etter hvert vil avta mot slutten av 2030-tallet (Kreftregisteret, 2021).

Lungekreft er kreftformen med høyest mortalitet, både nasjonalt og ellers i verden. I Norge dør det ca. 2500 individer årlig av lungekreft. De som rammes har en 5-års overlevelse under 30% (Kreftregisteret, 2023c, s. 9). Den dårlige prognosen kan skyldes sen diagnostikk, som resultat av de få og vage symptomene som lungekreft oftest gir (Kreftflex, u.å.).

Lungekreft deles inn i to hovedgrupper; ikke-småcellet karsinom (NSCLC) og småcellet karsinom (SCLC). Ikke-småcellet karsinom utgjør rundt 80-85%, hvorav 50-60% av disse er adenokarsinomer og 25-30% plateepitelkarsinomer. Disse to typene tilsvare ca. 60-75% av alle lungekrefttilfeller. Småcellet lungekreft utgjør rundt 15% av all lungekreft (Bremnes & Richardsen, 2018, s. 260; Kreftregisteret, 2023c, s. 16). Hvilken type lungekreft en person har, er avgjørende for individets prognose (Kreftregisteret, 2023c, s. 18-19).

Adenokarsinomer har ofte langsommere vekst og perifer plassering i lungene. Oppdages kreften tidlig, gjøres dette gjerne som bifunn når området avbildes diagnostisk. Dersom tumoren ikke oppdages som bifunn gjennom andre diagnostiske undersøkelser, oppdages den gjerne ikke før den har metastasert. Dette tenkes å komme av den perifere lokalisasjonen tumoren gjerne har, som ofte gir lite symptomer (Kreftregisteret, 2023c, s. 18-19).

#### 2.1.1 Risikofaktorer

I motsetning til andre typer kreft, er årsaken til lungekreft for det meste kjent. Ved 80-90% av alle lungekrefttilfeller er røyking årsaken. Økt røykeforbruk står i sammenheng med økt risiko for å utvikle lungekreft. I tillegg er det en redusert risiko for å utvikle sykdommen etter

røykestopp, hvilket øker med tid. Pakkeår, definert som 20 sigaretter dagen i et år, er et vanlig begrep brukt for å beskrive sammenhengen for risiko for lungekreft og mengden tobakk konsumert (Helsedirektoratet, 2024a). Kvinner som røyker like mye som menn, har en høyere risiko for å rammes av lungekreft (Bremnes & Richardsen, 2018, s. 262-263). En økende insidens ses med økende alder, og anses å være sjeldent før 50-årene (Cancer Research UK, 2021; Kreftregisteret, 2024). Røykere med kroniske luftveisobstruksjoner (KOLS) har også en høyere risiko for å få kreftformen enn røykere med normal lungefunksjon (Durham & Adcock, 2015).

I senere tid har det blitt utviklet kalkulatorer, som HUNT- og LLP-kalkulatoren, som kan si noe om sannsynligheten et individ har for å utvikle lungekreft. HUNT-kalkulatoren, utviklet av NTNU-forskere, har en visjon om å identifisere individer med høy risiko for å utvikle lungekreft, samtidig som å begrense antallet individer som utsettes for unødvendig fremtidig CT-screening. Kalkulatoren anses som treffsikker, og etterspør informasjon vedrørende vekt, alder, røykeeksponering (røykevaner, etc.) og om personen har perioder med daglig hosting (Haugan, 2020; MensXMachina, u.å.; Roy Castle Lung Cancer Foundation, u. å.).

### 2.1.2 Klinisk TNM-klassifikasjon og distribusjon

Stadieinndeling etter TNM-systemet anerkjennes som den viktigste faktoren for valg av behandling, og for å bedømme prognosen til pasienter med lungekreft (Kreftregisteret, 2023c, s. 18). Klinisk TNM (cTNM) beskriver pasientens sykdomsutbredelse før behandling, hvilket bedømmes ut ifra kliniske undersøkelser, bildediagnostikk og celle- og vevsprøver (Kreftregisteret, 2023c, s. 20). *Tabell 3* viser en forenklet TNM-modell for lungekreft, hvilket klassifiserer tumorstørrelse (T), spredning til lymfeknuter (N) og eventuell fjernmetastasering (M). Ut ifra TNM-kombinasjonen som oppgis, vil pasienten tildeles et stadium, forenelig med det oppgitt i *Tabell 4*. Prognosen forverres med økende stadium, hvor stadium I har best prognose, mens stadium IV gir dårligst prognose (Kreftregisteret, 2023c, s. 53).

I det symptomene på lungekreft ofte er vage og få, skjer diagnostiseringen oftest sent i sykdomsforløpet. Tidlig diagnostikk oppstår gjerne tilfeldig i form av bifunn, ved andre diagnostiske undersøkelser (Kreftflex, u.å.). Fra tallene publisert i Kreftregisterets årsrapport om lungekreft, ble en større andel i 2018-2022 diagnostisert ved senere stadier (III-IV) av sykdomsforløpet (Kreftregisteret, 2023c, s. 18).



Adenokarsinomer ses å ha høy insidens i stadium I og IV. Selv om årsaken til denne fordelingen er uvisst, antar Krefregisteret at årsaken ligger bak den langsomme og perifere veksttendensen til krefttypen (Krefregisteret, 2023c, s. 18-19).

Tabell 3: Forenklet TNM-lungekrefttabell, UICC, 8. utgave

TNM-klassifisering for lungekreft		
	TNM	Beskrivelse
Tumor	T1	Primærtumor er 3 cm eller mindre i største diameter
	T2	Primærtumor er større enn 3 cm, og lik eller mindre enn 5 cm, eller primærtumor som enten: Involverer hovedbronci, innvekst i pleura vicerale eller assosiert med atelektase
	T3	Primærtumor er større enn 5 cm, og lik eller mindre enn 7 cm, eller med innvekst i enkelte strukturer: Pleura parietale, thoraxveggen, nervus phrenicus, separate noduli i samme lungelapp
	T4	Primærtumor større enn 7 cm, eller innvekst i: Diafragma, mediastinum, hjertet, store kar, trachea, nervus recurrens, øsofagus, vertebra, carina eller separate svulster i samme lunge, men annen lungelapp
Node	N0	Ingen spredning til lymfeknuter
	N1	Spredning til peribronkial lymfeknute på samme side eller hilær lymfeknute
	N2	Spredning til subcarinal lymfeknute eller mediastinal lymfeknute på samme side
	N3	Spredning til mediastinal eller hilær lymfeknute på motsatt side, eller scalenus eller supraclaviculær lymfeknute
Metastase	M0	Ingen fjerne metastaser
	M1	Metastase i motsatt lunge, fjerne metastase, pleuraknuter, malign pleura eller perikardeffusjon

Tabell 3 viser en forenklet versjon av TNM-systemets komponenter, og er inspirert av «TNM-klassifikasjon» (Bremnes & Richardsen, 2018, s. 269).

Tabell 4: Forenklet stadieinndeling ut ifra gitt TNM-kode

Stadium	TNM-koder
I	T1N0, T2N0
II	T1N1, T2N0, T2N1, T3N0
III	T1N2, T1N3, T2N2, T2N3, T3N1, T3N2, T3N3, T4N0, T4N1 T4N2, T4N3
IV	M1

Tabell 4 viser hvilke TNM-koder som tilsvarende hvilke lungekreftstadier (Bremnes & Richardsen, 2018, s. 269).

Når en skal vurdere et screeningprogram, er det allikevel lurt å se på stadiefordeling i forhold til populasjonens ulike aldersgrupper, hvilket illustreres av Tabell 5. I Norge er det generelt en høyere insidens av lungekrefttilfeller hos aldersgruppene 65-69 år, 70-74 år og 75-79 år. Innad i disse gruppene er det histologisk diagnostikk i stadium IV som dominerer, etterfulgt av stadium I (Kreftregisteret, 2023c, s. 19).

Tabell 5: TNM-fordeling for ulike aldersgrupper

Alder (år)	Stadie						Totalt
	0	I	II	III	IV	Ukjent	
<60	1 (0,1%)	388 (23,4%)	105 (6,3%)	309 (18,6%)	826 (49,8%)	30 (1,8%)	1659 (100,0%)
60-64	0 (0,0%)	413 (25,9%)	113 (7,1%)	310 (19,5%)	735 (46,2%)	21 (1,3%)	1592 (100,0%)
65-69	0 (0,0%)	731 (28,0%)	173 (6,6%)	467 (17,9%)	1181 (45,2%)	59 (2,3%)	2611 (100,0%)
70-74	0 (0,0%)	1018 (29,1%)	275 (7,9%)	650 (18,6%)	1474 (42,2%)	76 (2,2%)	3494 (100,0%)
75-79	0 (0,0%)	921 (30,5%)	271 (9,0%)	542 (17,9%)	1216 (40,3%)	70 (2,3%)	3020 (100,0%)
80-84	1 (0,1%)	455 (25,6%)	168 (9,5%)	308 (17,4%)	775 (43,7%)	68 (3,8%)	1775 (100,0%)
≥ 85	0 (0,0%)	194 (17,1%)	92 (8,1%)	215 (19,0%)	516 (45,6%)	155 (10,2%)	1132 (100,0%)

Tabell 5 viser norske tall hentet fra årsrapporten på stadiefordeling etter alder, i 2018-2022 (Kreftregisteret, 2023c, s. 19).

TNM-modellen sier noe om hvilke stadier som egner seg best til kurativ eller palliativ behandling (Klepp, 2022). Tatt i betraktning pasienten allmenntilstand, tilbys kurativ behandling til individer med lungekreft i stadium I-III (Kreftregisteret, 2023c, s. 29). Kirurgi er den mest effektive behandlingen for NSCLC uten spredning (Bremnes & Richardsen, 2018, s. 275). Med kurativ behandling menes behandling som gis med mål om at pasienten skal helbredes. I motsetning, er hensikten ved palliativ behandling rettet mot å redusere kreftrelaterte symptomer, hos pasienter som ikke kan helbredes fra sykdommen (Helsedirektoratet, 2018; Klepp & Olsen, 2023). Dersom kreftsykdommen oppdages tidlig nok, vil behandlingen gå fra å være palliativ, til å gis med kurativ intensjon (Kreftregisteret, 2024). Diagnose i tidlig stadium er viktig for å bedre prognosen og redusere mortaliteten tilknyttet lungekreft. 5-års relativ overlevelse for lungekreftpasienter som ble diagnostisert ved stadium I, i perioden 2018-2022, var på 67,9%. Samtidig, var 5-års relativ overlevelse for de diagnostisert ved stadium IV, kun 7,8% (Kreftregisteret, 2023c, s. 53).

## 2.2 Screening og diagnostiske modaliteter

Screening har som mål å oppdage kreft i et tidligere stadie, for å potensielt redusere sykdommens mortalitetsrate (Helsedirektoratet, 2024b). Forskning på tidlig diagnostikk møter allikevel på noen utfordringer. Blant disse er det å forstå hvilke tumorer som faktisk utvikler seg til kreft, hvem som har høyest risiko for å utvikle malign vekst, og å benytte screening-teknologi som er sensitiv nok til å se tegn på tidlig kreft, men selektiv nok til å unngå overdiagnostikk. Crosby et al. (2022) hevder at den største utfordringen med forskning innen tidlig cancerdeteksjon, er det å demonstrere at en ny intervensjon for tidlig diagnostikk, faktisk kan oppdage kreften tidlig og redde liv (Crosby et al., 2022).

Det finnes ulike måter å oppdage lungekreft på, som gjennom spyttcytologitest, røntgen- og CT-undersøkelser. Både spyttcytologitest og røntgen ble omfattende studert som en mulig screeningtest, men viste å ikke være til nytte (Sharma et al., 2015). I The National Screening Trial (NLST) ble effekten av CT-screening vurdert opp mot effekten av røntgen-screening for lungekreft. Det ble funnet en statistisk signifikant 20% reduksjon i mortalitet grunnet lungekreft i LDCT-gruppen i forhold til røntgengruppa, som da viser til en bedre effekt av CT enn røntgen. Positive funn var tre ganger større ved CT enn røntgen, men det inkluderer en høyere rate av falske positive resultater, henholdsvis 96,4% og 94,5% (Aberle et al., 2011). CT er allikevel den foretrukket modaliteten for LCS (van Beek et al., 2015)

### 2.2.1 Lavdose CT

Den teknologiske utviklingen innen bildediagnostikk, har ført til utviklingen av lavdose teknikker som et alternativ til konvensjonell CT. Bilder som tas med dagens CT-teknologi, behøver mindre stråledose for å oppnå samme bildekvalitet som før. Den såkalte lavdose CT anses å kunne redusere strålebruken ved CT-undersøkelser til mere gunstige lave doseverdier. LDCT har allikevel noen begrensninger sammenliknet med konvensjonell CT, spesielt med tanke på små endringer i størrelse. Sensitiviteten til LDCT avgjøres av størrelsen på den pulmonale noden som evalueres. Zheng et al. (2018) fant at for noder opp til 3 mm var sensitiviteten på 67%, og bedrer seg med økende størrelse. Sensitiviteten var på 89% og 100% for noder av, henholdsvis, 4-5 mm og >6 mm (Zheng et al., 2018, s. 72).

CT-undersøkelser benytter seg av ioniserende stråling for å skape diagnostiske bilder av individers anatomi. Ioniserende stråling har lenge blitt betraktet som et karsinogen, i det eksponeringen øker risikoen for å utvikle kreft. Dette i form av stokastiske effekter, der kreftutvikling kan variere fra individ til individ, selv etter eksponering med samme stråledose. Den ioniserende strålingen har evnen til å endre cellenes DNA-oppbygging, i form av enkelt- og dobbeltråbrudd, hvilket øker risikoen for kreft (Zheng et al., 2018, s. 63-64). Bruk av ioniserende stråling skal allikevel ikke unngås ved tilfeller der stråledosen er indisert, i det udiagnostisert sykdom kan føre til større skade enn selve strålebruken. Det har i senere tid blitt gjort flere studier på forholdet mellom å utvikle kreft som et resultat på eksponering fra diagnostiske undersøkelser. Studiene har så langt ikke klart å komme til noe klar konklusjon på dette forholdet (Zheng et al., 2018, s. 72).

I den italienske COSMOS-studien, ble 5203 individer screenet for lungekreft ved bruk av LDCT (og noen PET-CT), over en periode på 10 år. Studien konkluderte med at risikoen for stråleindusert kreft var på 0,05%, grunnet en insidens på teoretisk stråleindusert kreft på 2,4 av de 5203 individene, som tilsvarte 1 tilfelle stråleindusert kreft per 108 diagnostiserte lungekrefttilfeller fra screening (Rampinelli et al., 2017). Tatt i betraktning den høye mortalitetsraten til lungekreft, så kan COSMOS-studien tyde på at risikoen for å utvikle lungekreft, grunnet LDCT-screeningen, er såpass lav at strålebruken kan være berettiget.

### 3 Metode

Metode beskriver den systematiske fremgangsmåten som er benyttet for innsamling av data, for å kunne besvare det gitte forskningsspørsmålet. Her vil metodikken presiseres og tydeliggjøres, slik at forskningen kan etterprøves av andre (Thidemann, 2019, s. 74). For innhenting av data, er benyttet en kvalitativ forskningsmetode, i form av en systematisk litteraturstudie. I løpet av dette kapittelet vil studiens metodevalg, fremgangsmåte for datainnsamling, analyseprosess og metodekritikk beskrives.

Litteraturstudie som metode består av omfattende søk i relevante databaser for innsamling av aktuelle fagfelleverderte artikler, samt en kritisk evaluering av disse kildene (Støren, 2010, s. 35). Litteraturstudier kommer derfor ikke med noe ny empiri, men ved å gå på tvers av studier, kan metoden gi en bedre oversikt over temaets eksisterende informasjon (Støren, 2010, s. 18).

#### 3.1 Begrunnelse for valg av metode

Etter valgt tema, ble det gjort innledende litteratursøk med mål om å bygge nok forståelse til å forme et forskningsspørsmål. Google, Google Scholar, Oria og PubMed, ble brukt til å gi et overblikk over eksisterende forskning for videre avgrensning av forskningsspørsmålet. Her ble vi også kjent med relevante søkeord til det følgende strukturert søket.

Norge har så lang deltatt med lite forskning på effekten av LCS med LDCT, på stadiefordeling og mortalitet. Ettersom forskningsspørsmålet etterspør erfaring fra screeningstudier, vil ikke metoder som intervju, observasjon eller spørreundersøkelser fra et nasjonalt utvalg, være like givende. Det vil derfor være gunstig å innhente data fra andre land, for best å kunne besvare forskningsspørsmålet. For å opprettholde et godt sammenlikningsgrunnlag, begrenses søket til europeiske studier. Gjennom en litteraturstudie, vil en kunne få bedre oversikt over hva man til nå vet om et tema, og belyse eventuelle kunnskapshull med potensial for dekking av fremtidig forskning (Thidemann, 2019, s. 79). I påvente av resultater fra den norske TIDL-studien, vil en litteraturstudie egne seg best for å besvare forskningsspørsmålet.

## 3.2 PICO-skjema

For å sikre at oppgavens søk er etterprøvbart, må en klargjøre søket sitt. Dette kan gjøres ved å strukturere forskningsspørsmålets hovedkomponenter inn i et PICO-skjema. Rammeverket presiserer hva forskeren søker litteratur om, gjennom å definere valgt populasjon og/eller problem (P), område av interesse (I), sammenlikning av tiltak (C) og ønsket utfall (O). PICO kobler og strukturerer søkeordene for å få mer relevante treff. PICO-skjemaet er nyttig for å presisere forskningsspørsmålet, bedømme hva slags informasjon som skal inkluderes og ekskluderes, samt identifisere relevante søkeord (Thidemann, 2019, s. 82-83).

### 3.2.1 PII-skjema

Etter å ha identifisert hovedkomponentene i forskningsspørsmålet, ble PICO-skjemaet revidert til et PII-skjema. Det ble inkludert to intervensjoner (I) i skjemaet, for å presisere at det er screening vi ønsker å undersøke, men kun i form av CT. Utfallet (O) ble ikke definert, med ønske om å få oversikt over mulige utfall oppgaven kunne ta for seg. Allikevel satte vi krav til at alle tekster som ble inkludert til analysen, hadde med informasjon om lungekreft-spesifikk mortalitet. Vi fant det ikke nødvendig å inkludere ordet mortalitet i et nytt søk, ettersom dette kun ville begrenset antall artikler, og ikke bidra med nye treff.

Tabell 6: PII-skjema

<b>P</b>	<b>Problem</b>	Lungekreft	<i>Søkeord:</i> Lung cancer  <i>MeSH term:</i> Lung neoplasms
<b>I</b>	<b>Intervention</b>	Screening	<i>Søkeord:</i> Screening  <i>MeSH term:</i> Mass screening
<b>I</b>	<b>Intervention</b>	CT	<i>MeSH term:</i> X-ray computed tomography

Tabell 6 viser PII-skjemaet med søkeord og MeSH terms (emneord) brukt i det strukturerte litteratursøket.

### 3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å tydeliggjøre litteratursøket og avgrense mengden litteratur, er det nødvendig å definere inklusjons- og eksklusjonskriterier. Disse kriteriene sier noe om hva som er relevant litteratur, og hvor grensen går for å forkaste eller ta med studien i analysen (Thidemann, 2019, s. 83).

Tabellen under presenterer oppgavens inklusjons- og eksklusjonskriterier (*Tabell 7*).

*Tabell 7: inklusjons- og eksklusjonskriterier*

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Europeiske studier	Inkluderer ingen oppfølgingsperiode
Artikler publisert fra og med 2014	Studieprotokoll
Artikler med full tekst tilgjengelig	Duplikat
Fagfelleverderte artikler	
Røykere som høy-risikopopulasjon	
Artikler skrevet på engelsk	
Resultatdelen skal inkludere lungekreftmortalitet	
CT-screening	
Randomiserte kontrollstudier (RCT)	

*Tabell 7 viser hvilke kriterier som må foreligge for at en studie skal inkluderes i analysen.*

Vi begrenset oppgaven til å omhandle europeiske studier for å minimere forskjeller i helsevesenets struktur og studiepopulasjon. Gjennom det ustrukturerte søket fant vi at de fleste europeiske LCS-studiene startet på tidlig 2000-tallet. En av de første europeiske studiene var DANTE-studien, som fikk sine endelige resultater publiserte i 2014. Derfor ble studier utgitt i 2014 eller senere, ansett som relevante for oppgaven (Infante et al., 2015).

De fleste europeiske LCS-studiene har røyking som et inklusjonskriterium og spesifiserer ingen annen karsinogeneksponering som grunnlag for inklusjon. Derfor ble kun studier på røykere eller tidligere røykere sett på som relevant. Videre valgte vi kun å inkludere RCT studier. Dette er fordi RCT ansees som den beste studietypen for å sammenligne et tiltak mot et annet, eller mot å ikke ha noe tiltak (Aveyard, 2023, s. 50-51). Vi valgte å ekskludere studier uten oppfølgingsperiode grunnet at disse ikke kan si noe om endringer i mortalitet (Crosby et al., 2022).

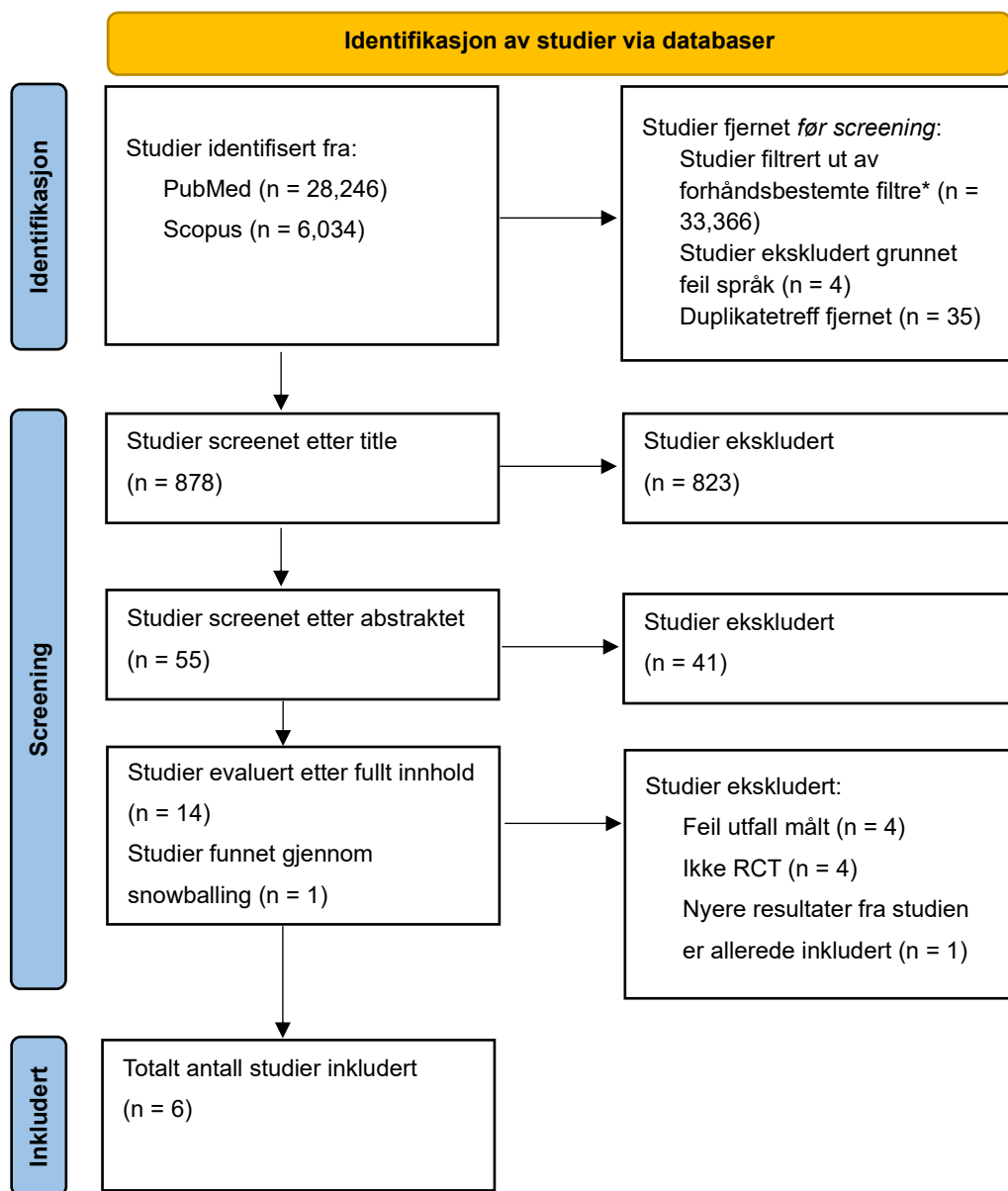
### 3.4 Strukturert søk og utvalg

Det ble utført søk i PubMed og Scopus, i det disse databasene er mer rettet mot oppgavens tema. Søkene ble utført på engelsk i perioden februar til mars 2024, i samsvar med PII-skjemaet (*Tabell 6*). Valgt populasjon og tiltak ble koblet sammen med «AND». I motsetning ble søkeord og MeSH-terms knyttet sammen med «OR» for å potensielt fange opp artikler som enda ikke hadde blitt merket med MeSH-terms. Databasenes emneordssystemer, MeSH-terms, fungerer som overordnede søkeord i databasene og fanger også opp underliggende søkeord. Derfor er det til fordel å bruke disse emneordene for å kunne fange opp så mange relevante artikler som mulig (Thidemann, 2019, s. 86). Vi benyttet også snowball-metoden der vi gikk igjennom referanselistene til artiklene som ble lest i sin fulle helhet, med håp om å finne flere relevante artikler til analysen (*Figur 1*).



### 3.5 PRISMA Flytskjema

Figur 1: PRISMA flytskjema



Figur 1 viser metoden for utvalg av studier til analysen. \*Forhåndsbestemte filter på årstall, type studie, type dokument, fagfelt, land, språk og at studiene er avsluttet (Vedlegg 1). Figur hentet fra PRISMA (2024).

I PubMed fikk vi 28249 resultater fra søket, som ble kuttet ned til 258 treff, etter bruk av filtre i databasen (Vedlegg 1). Vi fikk deretter 6034 resultater i Scopus, som ble kuttet ned til 659 resultater, etter vi valgte filtre. Etter filtrering var det igjen 917 artikler. Ved å fjerne duplikattreff og treff grunnet feil språk, satt vi igjen med 878 resultater. Vi ekskluderte artikler basert på tittel, så abstrakt og til slutt basert på artikkelens fulle tekst. Etter dette var

det fem artikler igjen fra søket, og ett treff fra snowballing.

### 3.6 Kritikk og kvalitetsvurdering av utvalgte studier

Kvalitetsvurdering er en strukturert evaluering av studiens styrker og svakheter. Det er lurt å vurdere studiene som blir inkludert etter kvalitet, for å kunne si noe om hvor mye resultatene skal vektlegges i oppgaven. Dette kan gjøres ved å bruke et kvalitetsvurderingshjelpemiddel (Aveyard, 2023, s. 103 & 107).

Kvalitetsvurderingshjelpemidler kan være fint å bruke for å få en mer strukturert og nøyaktig vurdering av studier (Aveyard, 2023, s. 110). Hver artikkel som ble inkludert i oppgaven ble kritisk evaluert ved bruk av en RCT-sjekkliste utarbeidet av Kunnskapsbasert praksis. Denne sjekklisten er basert på den anerkjente CASP-modellen (Critical Appraisal Skills Programme), et hjelpemiddel for kritisk vurdering av vitenskapelige artikler (Kunnskapsbasert praksis, 2019, pkt 4.3; Thidemann, 2019, s. 91-92).

Sjekklisten består av fem hovedkomponenter med spørsmål for evaluering av artikkelen. Disse spørsmålene besvares med «ja», «nei» eller «uklart», hvorpå et «ja» tilsier at artikkelen har god kvalitet på det tilsvarende punktet. Del A omhandler studiedesign, og kan besvares relativt raskt. Dersom artikkelen som evalueres tilfredsstiller spørsmålene i del A, kan en fortsette til del B om metodisk kvalitet, og vurdere om det deretter er aktuelt å fortsette evalueringen av studiens resultater (Kunnskapsbasert praksis, 2019, pkt. 4.3)

### 3.7 Analyse

Analysen besto av at hver artikkel ble gransket for å øke forståelsen av innholdet. Granskningen ble gjort, både ved å lese artikkelen i sin helhet og i deler, for å få detaljer og en helhetlig forståelse av materialet. Analysen besto primært av at vi bemerket oss sentrale temaer fra artiklene, og så på hvordan disse hang sammen med oppgavens problemstilling (Thidemann, 2019, s. 92-93). For å analysere de inkluderte artiklene benyttet vi oss av Aveyards tematiske analysemodell. Dette er en analysemodell som spesielt egner seg for de med liten erfaring innen analyse (Thidemann, 2019, s. 96).

Oppsummeringstabeller ble brukt for å kort presentere de ulike studiene. Disse tabellene var

nyttige for å vurdere forskjeller og likheter i metodikk og resultater, og ga en bedre forståelse for hvordan de ulike studiene henger sammen (Aveyard, 2023, s. 138-140).

Det neste var å kategorisere artiklenes resultater inn i temaer, samt å gå igjennom de temaene som var relevante for oppgaven vår. Relevante temaer var insidens, stadiefordeling, lungekreftmortalitet og total mortalitet. Da dette ble gjort, ble studieresultatene fra disse temaene sammenliknet, og likheter og forskjeller i studiene ble tydeliggjort.

Sammenligningen dannet grunnlaget for å beskrive temaene inkludert i oppgavens resultatdel, samt besvare problemstillingen vår (Aveyard, 2023, s. 143-147). For å opprettholde informasjonens integritet, ble presenterte data kontinuerlig sett opp mot originalartikkelen (Thidemann, 2019, s. 98). Studienes styrker og svakheter ble også evaluert under analysen, og ble tatt i betraktning under diskusjonen, med tanke på hvor mye de ulike resultatene burde vektlegges.

### 3.8 Etiske betraktninger

I det oppgaven er en litteraturstudie hvilket henter sin data fra publiserte forskningsartikler, vil dette minimere de etiske betraktningene oppgaven må ta for seg. Allikevel må studien gjennomføres på en slik måte at en overholder akademiske normer for kildehenvisning, at vi opprettholder resultatenes integritet, samt at de artiklene vi velger å inkludere i analysen ikke er et resultat av *cherry picking*. Ved å ha forhåndsbestemt søkeprosessen og stadfestet inklusjons- og eksklusjonskriterier på forhånd av det strukturerte søket, unngår man å subjektivt selektene de artikler som favoriserer et bestemt utfall, og minimerer derfor *cherry picking*. Resultatene vil bli presentert uansett vårt standpunkt (Forsberg & Wengstrøm, 2016, s. 59).

I tillegg tar den benyttede Aveyard analysemodellen høyde for at analysen er en dynamisk prosess, og resultatene tolket og deres tildelte temaer vil til enhver tid sammenliknes med den originale resultatdelen og artiklenes kontekst, for å sikre at resultatenes integritet er opprettholdt (Thidemann, 2019, s. 98). Studiene inkludert har enten blitt godkjent av en etisk komité, eller så har nøye etiske betraktninger blitt gjort.

## 4 Resultater

I dette kapitlet presenterer vi oppgavens hovedfunn på temaene: insidens, stadiefordeling, lungekreft- og total mortalitet. Vi starter med å presentere oppsummeringstabeller i kapittel 4.1, for å gi leseren en bedre oversikt over studiene og deres relevante hovedfunn. Deretter gir kapittel 4.2 en oversikt over studie- og deltagerkarakteristikk. Til slutt, blir resultatene fra analysen presentert i kapittel 4.3.

## 4.1 Presentasjon av utvalgte artikler

Tabellene under oppsummerer de viktigste punktene fra de seks utvalgte studiene.

Tabell 8: Artikkel 1

<b>Artikkel</b>	<i>Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial</i>
<b>Studie</b>	Nederlands-Leuvens Longkanker Screening Onderzoek ( <b>NELSON</b> )
<b>Forfattere</b>	de Koning et al. (2020)
<b>Tidsskrift</b>	The New England Journal of Medicine
<b>Land</b>	Nederland og Belgia
<b>Hensikt</b>	Hensikten er å vise minst en 25% reduksjon av lungekreftspesifikk mortalitet med LDCT-screening.
<b>Nøkkelord</b>	Ikke aktuelt (i.a.)
<b>Metode</b>	RCT med 15792 langtidsrøykere mellom 50 og 74 år; 13195 menn og 2594 kvinner. Studien fokuserte på de mannlige deltagerne og hadde en oppfølgingstid på 10 år. Screeninggruppen (n = 6583) fikk 4 runder med LDCT-screening, med intervall på 1, 2 og 2,5 år. Kontrollgruppa (n = 6612) hadde ingen intervensjon.
<b>Resultat</b>	Screeninggruppa hadde fått påvist mer lungekreft enn kontrollgruppa, ved 10 år (RR = 1,14). Det var mer stadium I lungekreft i screeninggruppa enn i kontrollgruppa (henholdsvis 139/344 og 41/304 tilfeller) og færre tilfeller i stadium IV (henholdsvis 92/344 og 139/304 tilfeller). For menn var risikoen for å dø av lungekreft mindre for screeninggruppa enn for kontrollgruppa (RR = 0,76 [95% CI: 0,61-0,94] p = 0,01). Analyse av kvinnelige deltakere ga en RR på 0,67 [95% CI: 0,38-1,14] etter 10 år for lungekreftmortalitet. Ved 10 år var dødsfall av alle grunner hos mannlige deltakere på 13,93 i screeninggruppa, og 13,76 i kontrollgruppa, per 1000 personår (RR = 1,01 [95% CI: 0,92-1,11]).
<b>Konklusjon</b>	Studien viste til at volumbasert CT-LCS, med lave rater av oppfølgingsundersøkelser, førte til en vesentlig lavere lungekreftmortalitet enn ingen screening, blant en høyrisikopopulasjon. CT-screeningen førte til en signifikant reduksjon av skade, som falske positive funn, uten at det gikk på bekostning av fordelaktig utfall. Resultatene foreslo en større fordel for kvinner enn for menn, men analysen ble utført på et relativt lavt antall kvinner.
<b>Relevans</b>	Denne artikkelen har relevante resultater for temaene insidens, stadiefordeling, lungekreft- og total mortalitet.

Tabell 9: Artikkel 2

<b>Artikkel</b>	<i>Lung cancer mortality reduction by LDCT screening – Results from the randomized German LUSI trial</i>
<b>Studie</b>	Lung Cancer Screening Intervention ( <b>LUSI</b> )
<b>Forfattere</b>	Becker et al. (2020)
<b>Tidsskrift</b>	International Journal of Cancer
<b>Land</b>	Tyskland
<b>Hensikt</b>	Rapporterer resultater på lungekreftmortalitet fra LUSI-studien på langtidsrøykere i en alder av 50-69 år etter fem årlige runder med LDCT-screening, over en gjennomsnittlig oppfølgingsstid på 8,8 år etter randomisering.
<b>Nøkkelord</b>	lung neoplasm; early diagnosis; screening; spiral computed tomography; randomized controlled trial
<b>Metode</b>	RCT-studie på 4052 langtidsrøykere i en alder av 50-69 år. Sammenlikner screeninggruppen (n = 2029) som hadde fem årlige runder LDCT screening, med en kontrollgruppe (n = 2023) uten intervensjon, gjennom en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 8,8 år.
<b>Resultat</b>	Screeninggruppa fikk påvist flere tilfeller lungekreft enn kontrollgruppa, ved 8,8 år (HR = 1,28; p = 0,13). Det var mer stadium I lungekreft i screeninggruppa enn i kontrollgruppa (48/85 og 6/67 tilfeller) og færre tilfeller i stadium II-IV (HR = 0,61; p = 0,02). Færre ble diagnostisert i stadium IV i screeninggruppa (17/85) enn i kontrollgruppa (30/67). Screeninggruppa så en ikke-signifikant reduksjon i risiko for lungekreftmortalitet (HR = 0,74 [95% CI: 0,46-1,19], p = 0,21). En separat analyse etter kjønn ga en statistisk signifikant reduksjon i risiko for lungekreftmortalitet hos kvinner (HR = 0,31 [95% CI: 0,10-0,96], p = 0,04), men ikke hos menn (HR = 0,94 [95% CI: 0,54-1,61], p = 0,81). LDCT-screening hadde ingen statistisk signifikant påvirkning på total mortalitet for menn og kvinner kombinert (HR = 0,99 [95% CI: 0,79-1,25], p = 0,95).
<b>Konklusjon</b>	Konkluderer med at kollektive funn fra NELSON og de fem mindre europeiske studiene, hvilket inkluderer LUSI, støtter innføringen av systematisk LCS i Europa. Mer presise estimater trengs for potensiell overdiagnose av lungekreft, en stor potensiell uheldig effekt av LDCT-screening.
<b>Relevans</b>	Artikkelen inkluderer relevante resultater for temaene insidens, stadiefordeling, lungekreft- og total mortalitet.

Tabell 10: Artikkel 3

<b>Artikkel</b>	<i>Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial</i>
<b>Studie</b>	Italian Lung Cancer Screening Trial (ITALUNG)
<b>Forfattere</b>	Paci et al. (2017)
<b>Tidsskrift</b>	Thorax
<b>Land</b>	Italia
<b>Hensikt</b>	Hensikten er å bidra til den Europeiske evalueringen av effektiviteten til lavdose CT på reduksjon av lungekreftsmortalitet og total mortalitet, samt en evaluering av nytte-skade-raten.
<b>Nøkkelord</b>	i.a.
<b>Metode</b>	RCT med 3206 langtidsrøykere mellom 55 og 69 år, fordelt inn i en screeninggruppe (n = 1613) og en kontrollgruppe (n = 1593). Screeninggruppen fikk årlig CT-screening over 4 år og kontrollgruppen hadde ingen intervensjon. Oppfølgingstiden var på en median 8,5 år og 9,3 år for henholdsvis insidens og mortalitet.
<b>Resultat</b>	Insidensen var lavere i screeninggruppa enn i kontrollgruppa, på henholdsvis 4,99 vs. 5,37 per 1000 personår (RR = 0,93 [95% CI: 0,67-1,30]). En større andel lungekreft i stadium I ble påvist i screeninggruppa enn i kontrollgruppa, på henholdsvis 36% og 11%. Screeningene førte til en signifikant 30% reduksjon i lungekreftmortalitet, etter en median oppfølgingstid på 9,3 år (RR = 0,70 [95% CI: 0,47-1,03], p = 0,07). Screeninggruppa hadde også en signifikant reduksjon på 46% i perioden etter screening (RR = 0,54, p = 0,01). Total mortalitet ved 9,3 år hadde en 17% reduksjon (RR = 0,83 [95% CI: 0,67-1,03]), p = 0,08). Kardiovaskulær mortalitet hadde en signifikant reduksjon i screeninggruppa (RR = 0,51, p = 0,009).
<b>Konklusjon</b>	Resultatene fra ITALUNG foreslår at LDCT-screening kan redusere lungekreft- og total mortalitet, men var ikke statistisk signifikante. Høy falsk positiv rate og overdiagnose anses som de mest skadelige effektene ved screeningen. Selv om flere studier trengs for å bekrefte resultatene til studien, foreslår de ikke overdiagnose etter en adekvat oppfølgingsperiode. Før implementering av et LDCT-screeningprogram i Europa bør visse kritiske spørsmål besvares, som å identifisere høyrisikoindivider, og å se på studieprotokollens effektivitet med tanke på screeningintervall.
<b>Relevans</b>	Artikkelen presenterer resultater for temaene insidens, stadiefordeling, lungekreft- og total mortalitet.

Tabell 11: Artikkel 4

<b>Artikkel</b>	<i>Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling</i>
<b>Studie</b>	Danish Lung Cancer Screening Trial ( <b>DLCST</b> )
<b>Forfattere</b>	Wille et al. (2016)
<b>Tidsskrift</b>	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
<b>Land</b>	Danmark
<b>Hensikt</b>	Hensikten med artikkelen er å rapportere oppfølgingen av DLCST, med fokus på mortalitet og lungekreftfunn.
<b>Nøkkelord</b>	chronic obstructive pulmonary disease; computed tomography; lung cancer; screening
<b>Metode</b>	4104 deltagere i en alder av 50-70 år ble delt inn i en screeninggruppe (n = 2052) og en kontrollgruppe (n = 2052). Screeninggruppen fikk årlig LDCT-screening og kontrollgruppen fikk ingen intervensjon. Oppfølgingstiden var på 10 år.
<b>Resultat</b>	Insidensraten var høyere i screeninggruppa enn i kontrollgruppa, på henholdsvis 5,1 per 1000 personår vs. 2,7 per 1000 personår (HR = 1,8 [95% CI: 1,3-2,6]), p < 0,001). Det ble funnet flere tilfeller av stadium I lungekreft i screeninggruppa (50/100) enn i kontrollgruppa (8/53) (p < 0,001). Screeninggruppa hadde færre tilfeller av stadium IV lungekreft (23/100) enn kontrollgruppa (32/53) (p = 0,278). Det var noe økt risiko for lungekreftmortalitet i screeninggruppa (HR = 1,03 [95% CI: 0,66-1,6]), p = 0,888). Samtidig var det en liten økt risiko for mortalitet av alle grunner i screeninggruppa i forhold til kontrollgruppa (HR = 1,02 [95% CI: 0,82-1,27]), p = 0,867).
<b>Konklusjon</b>	Resultatene fra DLCST støttet ikke anbefalingen av screening for deltakere ned til 50 år og med røykehistorikk ned til 20 pakkeår. Overdiagnose kan være et vesentlig problem for denne populasjonen. Resultatene støtter risiko stratifisering med fokus på alder, røykehistorikk og obstruktiv lungesykdom ved valg av kandidater for LCS.
<b>Relevans</b>	Artikkelen tilføyer resultater på effekten av LDCT-screening på insidens, stadiefordeling, lungekreft- og total mortalitet.



Tabell 12: Artikkel 5

<b>Artikkel</b>	<i>Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography</i>
<b>Studie</b>	Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology ( <b>DANTE</b> )
<b>Forfattere</b>	Infante et al. (2015)
<b>Tidsskrift</b>	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
<b>Land</b>	Italia
<b>Hensikt</b>	Hensikten er å utforske effekten av 5 runder LDCT opp mot klinisk gjennomgang, med årlige intervall, for å se på CT-screeningens effekt på lungekreftmortalitet.
<b>Nøkkelord</b>	Lung neoplasms; early diagnosis, screening; spiral computed tomography; randomized controlled trial
<b>Metode</b>	RCT med 2450 langtidsrøykere, mellom 60 og 74 år, Ble fordelt inn i en screeninggruppe (n = 1264) og en kontrollgruppe (n = 1186). Begge studiegruppene fikk røntgenundersøkelse og tre-dagers spyttcytologi ved studiestart og et årlig klinisk intervju. Studien var den eneste som benyttet seg av spyttprøver. Screeninggruppen fikk i tillegg 5 årlige runder med LDCT-screening.
<b>Resultat</b>	Lungekreftinsidensen var høyere i screeninggruppa (n = 104) enn i kontrollgruppa (n = 72). Flere tilfeller av stadium I kreft ble funnet i screeninggruppa (47/104) enn i kontrollgruppa (16/72). Færre tilfeller ble detektert i stadium IV for screeninggruppa (26/104) enn for kontrollgruppa (33/72). Det ble sett en svært liten redusert risiko for lungekreftmortalitet i screeninggruppa (HR = 0,993 [95% CI, 0,688-1,433]). Studien fant en liten reduksjon i risiko for dødsfall av alle årsaker i screeninggruppa (HR = 0,947 [95% CI, 0,769-1,165]).
<b>Konklusjon</b>	Grunnet begrenset statistisk styrke, kan ikke DANTE gi et definitivt svar på effektiviteten av LDCT-screening på reduksjon av lungekreftmortalitet. Allikevel burde tilføyende informasjon innhentes fra andre randomiserte lungekreft-LDCT-screeningstudier som tar i bruk intervensjonsfrie kontrollgrupper. Disse burde grundig evalueres før screening kan anbefales i Europa.
<b>Relevans</b>	Artikkelen tilføyer resultater på effekten av LDCT-screening på insidens, stadiefordeling, lungekreft- og total mortalitet.

Tabell 13: Artikkel 6

<b>Artikkel</b>	<i>Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy</i>
<b>Studie</b>	The Multicentric Italian Lung Detection trial ( <b>MILD</b> )
<b>Forfattere</b>	Pastorino et al. (2019)
<b>Tidsskrift</b>	Annals of Oncology
<b>Land</b>	Italia
<b>Hensikt</b>	Hensikten var å undersøke effektiviteten av forlenget LDCT-screening forbi fire år, inkludert en videre randomisering mellom årlig screening og screening annen hvert år.
<b>Nøkkelord</b>	low-dose computed tomography; screening; early detection; lung cancer; mortality, overdiagnosis
<b>Metode</b>	MILD randomiserte 4099 røykere i en alder av 49-75 år, til en screeninggruppe (n = 2376), og en kontrollgruppe (n = 1723) uten intervensjon. Screeninggruppen hadde enten LDCT-screening årlig (n = 1190) eller annen hvert år (n = 1186). Screeningperioden hadde en median på 6,2 år, og total oppfølgingstid var på 10 år for mortalitet.
<b>Resultat</b>	Det var høyere insidensrate av lungekreft i screeninggruppa enn kontrollgruppa, på henholdsvis, 4,31 og 3,73 per 1000 personår. En større andel stadium I lungekreft ble funnet i screeninggruppa (49/98), enn i kontrollgruppa (13/60). Færre tilfeller av stadium IV ble funnet i screeninggruppa (29/98) enn i kontrollgruppa (32/60). Det ble sett en 39% reduksjon i risiko for lungekreftmortalitet i screeninggruppa i forhold til kontrollgruppa (HR = 0,61 [95% CI: 0,39-0,95]), p = 0,02). En reduksjon i risiko for total mortalitet ble observert i screeninggruppa på 20% (HR = 0,80 [95% CI: 0,62-1,03]), p = 0,07).
<b>Konklusjon</b>	MILD-studien gir ytterligere bevis på at forlenget screeningperiode forbi 5 år kan forsterke fordelene med screening. Den inkrementelle effekten av forlenget LCS oppnådde en signifikant mortalitetsreduksjon ved 10 år, til tross for screening annen hvert år og aktiv overvåking.
<b>Relevans</b>	Artikkelen presenterer resultater for de utvalgte temaene insidens, stadiefordeling, lungekreft- og total mortalitet.

## 4.2 Studie og deltagerkarakteristikk

Tabell 14: Studie- og deltagerkarakteristikk

Studie	Antall deltagere (menn/kvinner)	Alder (år)	Inklusjonskriterier	Antall runder; screening-intervall	Oppfølgingstid (år)
NELSON	15 789 (13 195/2594)	50-70	>15 sig/d, >25 år eller >10 sig/d, >30 år	4 runder;	10 <sup>b</sup>
			Tidligere røykere som har sluttet ≤10 år siden	0 år, 1 år, 2 år, 2,5 år	
LUSI	4052 (2622/1430)	50-69	≥15 sig/d, >25 år eller ≥ 10 sig/d, >30 år	5 runder;	8,8 <sup>c</sup>
			Tidligere røykere som har sluttet ≤10 år siden	årlig	
ITALUNG	3206 (2074/1132)	55-69	≥20 pakkeår	5 runder;	8,5 <sup>d</sup> (insidens), 9,3 <sup>d</sup> (mortalitet)
			Tidligere røykere som har sluttet ≤10 år siden	årlig	
DLCST	4104 (2267, 1837)	50-70	≥20 pakkeår	5 runder;	9
			Tidligere røykere sluttet siden fylte 50 år og i løpet av de siste 10 årene	årlig	
			FEV1≥30%		
DANTE	2450 (2450/0)	60-74	≥20 pakkeår	5 runder;	8,35 <sup>d</sup>
			Tidligere røykere som har sluttet ≤10 år siden	årlig	
MILD	4099 (2716/1383)	49-75	≥20 pakkeår	6,2 år <sup>a</sup> ;	10
			Tidligere røykere som har sluttet ≤10 år siden	Hver 12. eller 24. mnd.	

Tabell 14 gir oversikt over studie- og deltagerkarakteristikk for å enklere fremheve forskjeller og likheter på tvers av de inkluderte studiene. <sup>a</sup>median år med screening, uten antall screeningrunder. <sup>b</sup>minimum 10 år med oppfølging. <sup>c</sup>gjennomsnittlig oppfølgingstid. <sup>d</sup>oppfølgingstid som median-verdi. (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020; Infante et al., 2015; Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019; Wille et al., 2016).

### 4.3 Sammenfatning av resultater

Etter å ha lest igjennom studiene grundig, hentet vi ut fire gjengående temaer med relevans for forskningsspørsmålet. Temaene er insidens, stadiefordeling, lungekreftmortalitet og total mortalitet. Resultatene til de fire temaene vil presenteres i de kommende avsnittene.

#### 4.3.1 Insidens

##### **NELSON-studien av de Koning et al. (2020)**

Ved 10 år etter randomisering fant de Koning et al. (2020) en lungekreftinsidens på henholdsvis 344 og 304 tilfeller i screening- og kontrollgruppa, for menn. Dette tilsvarte henholdsvis 5,58 og 4,91 per 1000 personår for screening- og kontrollgruppa. Studien fant at menn i screeninggruppa hadde en større risiko for å bli diagnostisert med lungekreft enn menn i kontrollgruppa (RR = 1,14 [95% CI: 0,97-1,33]) (de Koning et al., 2020).

##### **LUSI-studien av Becker et al. (2020)**

Becker et al. (2020) fant henholdsvis 85 og 67 lungekrefttilfeller hos screeninggruppa og kontrollgruppa, gjennomsnittlig 8,8 år etter randomisering. Dette tilsvarte et diagnostisk overskudd for screeninggruppa (HR = 1,28 [95% CI: 0,93-1,77], p = 0,13) (Becker et al., 2020).

##### **ITALUNG-studien av Paci et al. (2017)**

Etter en median oppfølgingstid på 8,5 år, så Paci et al. (2017) en insidens på 67 og 71 lungekrefttilfeller i, henholdsvis, screening- og kontrollgruppa, som tilsvarer 4,99 og 5,37 per 1000 personår. ITALUNG var den eneste studien inkludert i analysen vår som ga en redusert risiko for å bli diagnostisert med lungekreft i screeninggruppa enn kontrollgruppa (RR = 0,93 [95% CI: 0,67-1,30]). Under den aktive screeningperioden (4 første årene etter randomisering) var det 55% flere lungekrefttilfeller i screeninggruppa enn det det var i kontrollgruppa. I perioden etter screening ble det sett en 45% reduksjon i insidens for screeninggruppa. Ved 6-7 år etter randomisering, ble screeninggruppa tatt igjen av kontrollgruppa, og hadde en lavere insidens enn kontrollgruppa de følgende årene (Paci et al., 2017).

### **DLCST av Wille et al. (2016)**

Wille et al. (2016) fant 100 tilfeller lungekreft i screeninggruppa, og 53 tilfeller i kontrollgruppa, ved oppfølgingstid på minimum 9 år (4 år med screening og 5 år ytterligere oppfølging). Det var signifikant flere diagnostisert med lungekreft i screeninggruppa enn i kontrollgruppa på henholdsvis 5,1 og 2,7 tilfeller per 1000 personår (HR = 1,8 [95% CI: 1,3-2,6],  $p < 0,001$ ). Blant deltagerne som fikk lungekreft, hadde 88 av disse også KOLS og 61 deltagere ikke. KOLS utgjorde under halvparten av deltakerne i studien, men over halvparten av de som utviklet lungekreft (Wille et al., 2016).

### **DANTE-studien av Infante et al. (2015)**

Denne studien fant 118 lungekrefttilfeller hos 104 deltagere i screeninggruppa, og 75 lungekrefttilfeller hos 72 deltagere i kontrollgruppa, etter en median oppfølgingstid på 8,35 år. 66 av de 104 lungekrefttilfellene i screeninggruppa ble detektert gjennom LDCT-screening (63%), og ett tilfelle ble diagnostisert gjennom den obligatoriske spyttprøven ved oppstart av studien. For kontrollgruppa ble 10 av tilfellene diagnostisert gjennom konvensjonell røntgen og/eller spyttprøver ved oppstart, tre tilfeller gjennom en årlig klinisk undersøkelse og to tilfeller via CT-screening som et resultat av avvik fra protokollen (Infante et al., 2015).

### **MILD-studien av Pastorino et al. (2019)**

I MILD-studien ble det diagnostisert lungekreft hos 98 deltagere i screeninggruppa og 60 deltagere i kontrollgruppa i løpet av 10 år. Det var en ikke-signifikant forskjell i lungekreftinsidensensrate ( $p = 0,84$ ) på henholdsvis 4,31 og 3,73 per 1000 personår i screening- og kontrollgruppa. For at ett lungekrefttilfelle skulle bli diagnostisert, trengtes det 154 LDCT- og 1,4 PET-scann (Pastorino et al., 2019).

Tabell 15: Stadiefordeling av lungekreft i screening- og kontrollgruppene

Artikkel	Gruppe	Stadie					Totalt
		I	II	III	IV	Ukjent	
<b>NELSON</b>	Screening (n = 6583)	139	29	61	92	23	344
	Kontroll (n = 6612)	41	30	77	139	17	304
<b>LUSI</b>	Screening (n = 2029)	48	7	12	17	1	85
	Kontroll (n = 2023)	6	9	21	30	1	67
<b>ITALUNG</b>	Screening (n = 1613)	24	5	9	24	5	67
	Kontroll (n = 1593)	8	5	8	35	15	71
<b>DLCST</b>	Screening (n = 2052)	50	4	23	23	0	100
	Kontroll (n = 2052)	8	2	9	32	2	53
<b>DANTE</b>	Screening (n = 1264)	47	7	17	26	7	104
	Kontroll (n = 1186)	16	5	12	33	6	72
<b>MILD</b>	Screening (n = 2376)	49	4	16	29	0	98
	Kontroll (n = 1723)	13	5	10	32	0	60

Tabell 15 gir en oversikt over stadiefordelingen i de forskjellige studiene.

Tabellen oppgir de overordnede stadiene I-IV, og skiller ikke på fordeling i understadier.

For de studiene som har oppgitt tall for understadier av lungekreft, har disse blitt summert for å danne numrene i tabellens overordnede stadier (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020; Infante et al., 2015; Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019; Wille et al., 2016).

### 4.3.2 Stadiefordeling

#### **NELSON-studien av de Koning et al. (2020)**

I NELSON-studien ble stadiefordeling kun evaluert for menn og ikke kvinner. For menn var de fleste lungekrefttilfellene diagnostisert i stadium I for screeninggruppa (139/344), men ikke for kontrollgruppa (41/304). Det ble derimot diagnostisert færre tilfeller av de avanserte kreftstadiene i screeninggruppa enn i kontrollgruppa, hvorpå forskjellen var størst for stadium IV med henholdsvis 92 vs. 139 tilfeller (26,7% og 45,7%) (de Koning et al., 2020).

#### **LUSI-studien av Becker et al. (2020)**

Screening førte til en signifikant økning i diagnose av både tidlige og avanserte lungekreftstadier kombindert (HR = 1,76 [95% CI: 1,17-2,66],  $p < 0,01$ ). Screeninggruppen hadde en større andel kreft i stadium I (48/85) enn kontrollgruppen (6/67). Under den aktive screeningperioden ( $\leq 5$  år etter randomisering) var denne forskjellen signifikant (HR = 14,1,  $p < 0,0001$ ). En alternativ analyse, hvorpå TNM stadium I og II ble definert som ikke-avanserte kreftstadier, og stadium III og IV var avanserte, ga liknende mønster som når stadium II inngikk i avansert kreft-stadie. I motsetning hadde screeninggruppen færre tilfeller av de avanserte lungekreft stadiene sammenliknet med kontrollgruppa, spesielt for stadium III og IV. Eksempelvis hadde screeninggruppa 17 av 85 tilfeller med lungekreft i stadium IV, i forhold til kontrollgruppa med 30 av 67 tilfeller. Etter oppfølgingstiden 8,8 år var risikoen for avansert lungekreft 39% lavere for screeninggruppa (HR = 0,61 [95% CI: 0,4-0,92],  $p = 0,02$ ) (Becker et al., 2020).

#### **ITALUNG-studien av Paci et al. (2017)**

Paci et al. (2017) fant en signifikant større andel lungekreft i stadium I hos screeninggruppa enn for kontrollgruppa, henholdsvis, 24 av 67 (36%) og 8 av 71 (11%), ( $p < 0,001$ ). I motsetning var det færre tilfeller av stadium IV i screeninggruppa enn i kontrollgruppa, henholdsvis, 24 av 67 (36%) og 35 av 71 (49%). Signifikant flere i screeninggruppa ble behandlet med kirurgi enn i kontrollgruppa (henholdsvis, 52% vs. 28%,  $p = 0,003$ ). Forskjellen i stadiefordeling mellom screeninggruppa og kontrollgruppa var mindre for de avanserte stadiene (II-IV) (Paci et al., 2017).

#### **DLCST av Wille et al. (2016)**

Det var signifikant flere lungekrefttilfeller i stadium I i screeninggruppa (50/100) enn i kontrollgruppa (8/53;  $p < 0,001$ ) til DLCST. Selv om fordelingen ikke var signifikant for

stadium IV, med færre tilfeller av lungekreft i screeninggruppa (23/100) enn i kontrollgruppa (32/53), var det signifikant færre i screeninggruppa med høyest lungekreftstadium (T4N3M1) (8 vs. 21;  $p = 0,025$ ) (Wille et al., 2016).

#### **DANTE-studien av Infante et al. (2015)**

I DANTE var det en signifikant høyere andel av screeninggruppa (47 av 104) enn kontrollgruppa (16 av 72) som ble diagnostisert i stadium I ( $p = 0,0002$ ). For avansert lungekreft (stadium II-IV) ble det oppdaget 50 tilfeller i begge gruppene. Det var også færre tilfeller av lungekreft i stadium IV hos screeninggruppa enn for kontrollgruppa, henholdsvis 26 av 104 (25%) og 33 av 72 (45,8%), men denne forskjellen var ikke signifikant ( $p = 0,29$ ) (Infante et al., 2015).

#### **MILD-studien av Pastorino et al. (2019)**

Pastorino et al. (2019) så en signifikant større andel lungekreft i stadium I for screeninggruppa i forhold til kontrollgruppa, henholdsvis på 49/98 (50%) og 13/60 (21,7%), ( $p = 0,0004$ ). For screeninggruppa ble 29,6% (29/98) av lungekrefttilfellene oppdaget i stadium IV, hvilket lå på 53,3% for kontrollgruppa (32/60). Denne studien viste også at reseksjonsraten for lungekreft var på 65,3% for screeninggruppa (64/98) og 26,7% for kontrollgruppa (16/60;  $p < 0,0001$ ) (Pastorino et al., 2019).

### **4.3.3 Lungekreftmortalitet**

#### **NELSON-studien av de Koning et al. (2020)**

For menn i screeninggruppa var lungekreftmortaliteten på 2,5 per 1000 personår, og 3,3 per 1000 personår i kontrollgruppa, som ga en kumulativ rate ratio (RR) på 0,76 ([95% CI: 0,61-0,94],  $p = 0,01$ ), etter 10 år. Forskjellen var signifikant etter 8 år. For kvinnene i studien var reduksjonen i lungekreftmortalitet,  $RR = 0,67$  [95% CI: 0,38-1,14], etter 10 år (de Koning et al., 2020).

#### **LUSI-studien av Becker et al. (2020)**

I LUSI-studien fant Becker et al. (2020) en ikke-signifikant reduksjon i lungekreftmortalitet for menn og kvinner samlet ved bruk av screening, ved gjennomsnittlig oppfølgingstid på 8,8 år ( $HR = 0,74$  [95% CI: 0,46-1,19],  $p = 0,21$ ). Menn hadde en ikke-signifikante reduksjonen ( $HR = 0,94$  [95% CI: 0,54-1,61],  $p = 0,81$ ), i motsetning til kvinner som hadde en signifikant



reduksjon (HR = 0,31 [95% CI: 0,10-0,96], p = 0,04). Forskjellen mellom kjønnene var nært statistisk signifikans (p = 0,09) (Becker et al., 2020).

#### **ITALUNG-studien av Paci et al. (2017)**

Paci et al. (2017) så 43 lungekreftdødsfall i screeninggruppa (2,93 per 1000 personår) og 60 lungekreftdødsfall i kontrollgruppa (4,21 per 1000 personår). Selv om det var flere lungekreftdødsfall i screeninggruppen under screeningperioden, ble det sett en signifikant 46% reduksjon i dødelighet i screeninggruppen i oppfølgingsperioden, etter den aktive screeningperioden (p = 0,01). ITALUNG fant en 30% mortalitetsreduksjon av lungekreft for screeninggruppa ved 9,3 år (RR = 0,70 [95% CI: 0,47-1,03], p = 0,07) (Paci et al., 2017).

#### **DLCST av Wille et al. (2016)**

I denne studien døde 39 i screeninggruppa (2,0 per 1000 personår) og 38 i kontrollgruppa (1,9 per 1000 personår) av lungekreft. Wille et al. (2016) fant ingen signifikant forskjell i lungekreftmortalitet mellom de to studiegruppene, men hadde en forhøyet mortalitetsrisiko for screeninggruppa, 9 år etter randomisering (HR = 1,03 [95% CI: 0,66-1,6], p = 0,888) (Wille et al., 2016).

#### **DANTE-studien av Infante et al. (2015)**

Infante et al. (2015) fant en relativt lik lungekreftmortaliteten for både screeninggruppa med 59 tilfeller (5,43 og 5,44 per 1000 personår) og for kontrollgruppa med 55 tilfeller (5,44 per 1000 personår) 8,35 år etter randomisering (HR = 0,993 [95% CI: 0,688-1,433]) (Infante et al., 2015).

#### **MILD-studien av Pastorino et al. (2019)**

Det var 40 deltagere som døde av lungekreft i både screeninggruppa (1,73 per 1000 personår) og kontrollgruppa (2,47 per 1000 personår) til MILD. Dette ga en signifikant reduksjon i risiko for lungekreftmortalitet på 39% ved 10 år (HR = 0,61 [95% CI: 0,39-0,95], p = 0,02). En landmark-analyse ved 5 år viste at risikoen for lungekreftmortaliteten var redusert med de neste 5 årene (HR = 0,42 [95% CI: 0,22-0,79]). En lungekreftdød ble unngått på basis av 167 screenede deltagere, 733 LDCT og 4.4 PET (Pastorino et al., 2019).

Tabell 16: HR- og RR-verdier på lungekreftmortalitet

Studie	Kjønn			Oppfølgingstid (år)
	Menn	Kvinner	Samlet	
<b>NELSON</b>	RR = 0,76	RR = 0,67	i.a.	10
<b>LUSI</b>	HR = 0,94	HR = 0,31	HR = 0,74	8,8
<b>ITALUNG</b>	i.a.	i.a.	RR = 0,70	9,3
<b>DLCST</b>	i.a.	i.a.	HR = 1,03	9
<b>DANTE</b>	HR = 0,993	i.a.	i.a.	8,35
<b>MILD</b>	i.a.	i.a.	HR = 0,61	10

Tabell 16 oppsummerer HR- og RR-verdiene på lungekreftmortalitet fra studienes screeninggrupper.

#### 4.3.4 Total mortalitet

##### **NELSON-studien av de Koning et al. (2020)**

de Koning et al. (2020) så ingen signifikant endring i total mortalitet hos menn. Det var en total mortalitetsrate på 13,93 og 13,76 per 1000 personår, henholdsvis i screeninggruppa og kontrollgruppa (HR = 1,01 [95% CI: 0,92-1,11]). Etter 10 år med oppfølging var det totale antallet dødsfall på 1728; 868 dødsfall i screeninggruppen og 860 i kontrollgruppa (de Koning et al., 2020).

##### **LUSI-studien av Becker et al. (2020)**

Det var heller ingen signifikant endring av total mortalitet i LUSI-studien, med 148 dødsfall i screeninggruppa og 150 i kontrollgruppa (HR = 0,99 [95% CI: 0,79-1,25], p = 0,95) (Becker et al., 2020).

##### **ITALUNG-studien av Paci et al. (2017)**

En ikke signifikant reduksjon i total mortalitet på 17%, ble oppdaget i ITALUNG (HR = 0,83 [95% CI: 0,67-1,03], p = 0,08). Det var 154 og 181 dødsfall i screening og kontrollgruppa, hvilket tilsvarer en rate på 10,51 og 12,7 per 1000 personår. I screeningperioden var total mortalitet ganske lik i begge studiegruppene (RR = 0,97, p = 0,86). Analysen viste også en signifikant mortalitetsreduksjon på 23% i oppfølgingsperioden etter screening (RR = 0,77, p = 0,045). Total mortalitet i den aktive gruppa ble redusert til 11% når dødsfall grunnet lungekreft ble ekskludert. ITALUNG så i tillegg en signifikant reduksjon i kardiovaskulær mortalitet på RR = 0,51 ([95% CI: 0,3-0,85], p = 0,009) (Paci et al., 2017).

**DLCST av Wille et al. (2016)**

For DLCST var det 328 av deltakerne som døde i løpet av studieforløpet; 165 fra screeninggruppa og 163 fra kontrollgruppa (HR = 1,02 [95% CI: 0,82-1,27], p = 0,867) (Wille et al., 2016).

**DANTE-studien av Infante et al. (2015)**

Den totale mortalitetsraten var på 16,55 og 17,42 per 1000 personår, i DANTE-studien (HR = 0,947 [95% CI: 0,769-1,165]). Antall dødsfall i gruppene var på 180 tilfeller i screeninggruppa og 176 tilfeller i kontrollgruppa (Infante et al., 2015).

**MILD-studien av Pastorino et al. (2019)**

Pastorino et al. (2019) så en 20% risikoreduksjon av total mortalitet (HR = 0,80 [95% CI: 0,62-1,03], log-rank p = 0,07). Landmark-analyse ved 5 år viste en signifikant reduksjon for risiko for dødsfall av alle grunner på 32% (HR = 0,68 [95% CI: 0,49-0,94], p = 0,01). En sensitivitetsanalyse viste samme trend, men nådde ikke statistisk signifikans (Pastorino et al., 2019).

## 5 Diskusjon

Diskusjonsdelen er delt inn i fire deler; første del oppsummerer hovedfunnene fra resultatdelen, andre del drøfter effekten av screening på insidens, stadiefordeling og mortalitet, i tredje del kommer vi med anbefalinger til videre forskning, og siste del vil evaluere oppgavens metodikk. Ved å se på insidens og stadiefordeling vil vi se om screeningen finner mer lungekreft og i tidligere stadie, for å så se om dette også reflekteres i endringer i lungekreftmortalitet. Vi vil også se om screeningen kan ha en effekt på total mortalitet. Metodekritikken, derimot, evaluerer kvaliteten på litteraturstudien ved å vurdere det strukturerte søket, utvalg av studier og datainnsamlingen. For å gjøre datamaterialet mer forståelig og lettere å sammenlikne, er HR- og RR-verdier omgjort til prosent.

### 5.1 Oppsummering av funn

Studiene fant at screening førte til en økning i antall lungekreftdiagnoser, hvorav den største økningen sees i lungekreftstadium I. Det ses også en antydning til reduksjon av stadium IV kreft i screeninggruppene for studiene. Fire av studiene viste en reduksjon av lungekreftmortalitet på over 20%, men bare to av disse hadde signifikante resultater. De to resterende studiene viste ingen forskjell. De fleste studiene viste til ubetydelige endringer i total mortalitet ved bruk av CT-screening.

### 5.2 Insidens

Insidens kan være et nyttig verktøy for å evaluere hvor mye bedre en screening-intervensjon er for å oppdage lungekreft enn ingen intervensjon. Dette for å se om økt deteksjon av lungekreft vil redusere kreftens høye mortalitetsrate.

Av studiene inkludert i analysen, var det kun en som ikke viste en økt deteksjon av lungekreft, men heller en 7% redusert risiko for å oppdage lungekreft i screeninggruppa, i løpet av studien. Allikevel fant studien en 30% redusert risiko for lungekreftmortalitet med screening, etter full oppfølgingstid (Paci et al., 2017). Forskjellen i insidensrater i ITALUNG-studien kan tyde på at det er en skjevfordeling mellom gruppene, og noe av effekten vi ser i mortalitet kommer av dette.

I fem av studiene ble det funnet en økning av lungekreftinsidens i screeninggruppen, i forhold til kontrollgruppen. Av disse hadde screeninggruppene i NELSON, LUSI, DLCST og MILD en henholdsvis 14%, 28%, 80% og 5% økt risiko for å få påvist lungekreft. Denne økningen kan være et naturlig resultat av screeningens funksjon av å oppdage lungekrefttilfeller før de har utviklet seg nok til å bli symptomatiske (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020; Pastorino et al., 2019; Wille et al., 2016).

Allikevel avviker forholdet mellom screeninggruppa og kontrollgruppa til DLCST i større grad enn forholdet i de andre studiene. I følge Wille et al. (2016) var det signifikant flere i screeninggruppa med mer enn 35 pakkeår, og en signifikant forskjell i luftveisobstruksjon mellom gruppene. Selv om DLCST hadde noe skjevfordeling i karakteristikk mellom screening- og kontrollgruppen, er det lite tenkelig at dette utgjorde den store risikoforskjellen alene. En forklaring kunne vært at kontrollgruppa til DLCST hadde en mye lavere insidensrate enn det forskerne forventet, og står ikke i samsvar med de andre studiene. I DLCST var insidensraten for kontrollgruppa på 2,7 per 1000 personår (Wille et al., 2016). NELSON, ITALUNG og MILD hadde derimot insidensrater på henholdsvis 4,91, 5,37 og 3,73 per 1000 personår (de Koning et al., 2020; Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019). Ser man på insidensraten for screeninggruppene til disse studiene hadde DLCST, NELSON, ITALUNG og MILD henholdsvis 5,1, 5,58, 4,99 og 4,31 per 1000 personår. Dette kan gi inntrykk av at den store risikoforskjellen på 80% i DLCST ikke kommer av et spesielt høyt antall av lungekrefttilfeller i screeninggruppa, men heller et lavere antall enn forventet i kontrollgruppa (de Koning et al., 2020; Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019; Wille et al., 2016).

Samtidig påpeker Wille et al. (2016) at overdiagnostikk kan være et betydelig problem for studier med samme populasjonskarakteristikk som DLCST-studien. Selv om studien fant en 80% høyere risiko for å få påvist lungekreft i screeninggruppa, fant de derimot ingen betydelig endring i mortalitetsrate mellom screening- og kontrollgruppa, hvilket kan støtte påstanden om noe overdiagnostikk (Wille et al., 2016). Dessuten skriver Pastorino et al. (2019) at tidlig deteksjon med screening kan medføre overdiagnose og overbehandling av benign eller indolent sykdom (Pastorino et al., 2019). Tumorert som i utgangspunktet ikke ville utviklet seg til å bli symptomatiske, men kan være latente, blir da diagnostisert uten at dette er til fordel for pasienten (Wille et al., 2016). Mye av det diagnostiske overskuddet sett på tvers av studienes screeninggrupper er tidlig stadium lungekreft. Ser man på studienes

resultater på lungekreft histologi, så utgjør adenokarsinomer mesteparten av dette overskuddet. Dette står i samsvar med Wille et al. (2016) sin påstand om at adenokarsinomer ofte har en sakte volum doubling time (VDT) og kan forbli indolente i flere år, og dermed bli overdiagnostisert (Wille et al., 2016). I motsetning til DLCST, hadde de andre studiene allikevel en mindre insidensforskjell mellom screening- og kontrollgruppene, til tross for relativt liknende deltagerkarakteristikk og metodikk.

### 5.3 Stadiefordeling

Som skrevet i teoridelen, står tidligere lungekreftdiagnostikk i samsvar med bedre prognose (Kreftregisteret, 2023c, s. 53). Lungekreft har generelt få og vage symptomer og blir oftest diagnostisert sent i sykdomsforløpet. I de tilfeller lungekreft oppdages tidlig, er dette ofte som bifunn, i forbindelse med andre undersøkelser (Kreftlex, u.å.). Screening kan potensielt oppdage lungekreft før den har utviklet seg nok til å gi gjenkjennbare symptomer. I følge Oke og Welch (2024), er formålet med å finne flere krefttilfeller i tidlig stadium, det at færre tilfeller oppdages i senere stadier. Finner man derimot flere tilfeller lungekreft i tidligere stadier, uten endring i de avanserte stadiene, er risikoen høy for overdiagnostikk (Oke & Welch, 2024). I dette underkapittelet ser vi om screeningen kan ha ført til tidligere diagnostikk og færre krefttilfeller diagnostisert i avanserte stadier (II-IV).

Alle studiene fant at screening resulterte i et overskudd av lungekreft diagnostisert i stadium I, hvilket ble oppgitt som signifikant for ITALUNG, DLCST, DANTE og MILD. NELSON- og LUSI-studiene oppgir ikke om disse er signifikante eller ikke. *Tabell 15* oppgir antallet lungekreft for de forskjellige stadiene, som er tilgjengelig i artiklene. Disse tallene er ikke direkte sammenliknbare, i det de ikke tar i betraktning forskjeller i studiegruppenes størrelse og mengden kreft påvist. Vi beregnet derfor ut prosentene for å lettere sammenlikne resultatene fra de ulike studiene, og for å få en bedre forståelse av hvordan screeningen påvirker hvilket stadium kreften oppdages i. Disse prosentene er presentert i *Vedlegg 2, Tabell 1-6*.

I NELSON utgjorde lungekreft detektert i stadium I 40,4% av tilfellene i screeninggruppa, i motsetning til 13,5% hos kontrollgruppa (*Vedlegg 2, Tabell 1*; de Koning et al., 2020). LUSI hadde størst forskjell mellom gruppene i stadium I, med 56,5% tilfeller hos screeninggruppa og bare 9% for kontrollgruppa (*Vedlegg 2, Tabell 2*; Becker et al., 2020). ITALUNG så derimot mindre forskjell på henholdsvis 35,8% for screeninggruppa og 11,3% for

kontrollgruppa (*Vedlegg 2, Tabell 3*; Paci et al., 2017). DLCST hadde nest størst forskjell med 50% for screeninggruppa og 15,1% for kontrollgruppa (*Vedlegg 2, Tabell 4*; Wille et al., 2016). Den minste forskjellen ble sett for DANTE med henholdsvis 45,2% og 22,2% for screening- og kontrollgruppa (*Vedlegg 2, Tabell 5*; Infante et al., 2015). MILD fant liknende tall hvilket utgjorde 50% for screeninggruppa og 21,7% for kontrollgruppa (Pastorino et al., 2019).

For stadium II var det lite forskjell mellom studiegruppene for alle studiene.

I motsetning, var det et varierende forhold kreft i stadium III mellom studiegruppene til de ulike studiene. NELSON og LUSI hadde færre tilfeller av kreft i stadium III hos screeninggruppa, mens ITALUNG og DLCST hadde flere tilfeller. DANTE og MILD fant nesten ingen forskjell mellom studiegruppene for stadium III. Derimot ble det for alle studiene diagnostisert færre lungekrefttilfeller i stadium IV i screeninggruppa enn i kontrollgruppa (*Tabell 15*).

I NELSON utgjorde diagnostikk i stadium IV 26,7% for screeninggruppa og 45,7% for kontrollgruppa. De andre studiene hadde som følger: 20% vs. 44,8% tilfeller i LUSI, 35,8% vs. 49,3% for ITALUNG, 23% vs. 60,4% for DLCST, 25% vs. 45,8% i DANTE og 29,6% vs. 53,3% i MILD, for henholdsvis screeninggruppa og kontrollgruppa (*Vedlegg 2, Tabell 1-6*). Dette kan tyde på at screeningen har ført til tidligere lungekreftdiagnostikk og mindre kreft i et ikke-kurerbart stadium (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020; Infante et al., 2015; Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019; Wille et al., 2016).

#### 5.4 Lungekreftmortalitet

Her vil vi se om LCS har ført til en reduksjon i lungekreftspesifikk mortalitet. Vi vil også se på sammenhengen mellom endringer i stadiefordeling og lungekreftmortalitet. En reduksjon i lungekreftmortalitet vil tyde på at LCS har en positiv effekt på pasientens prognose. Fører screeningen derimot til flere diagnostiserte og liten eller ingen reduksjon av lungekreftmortaliteten, kan dette tyde på overdiagnostikk (Infante et al., 2015).

For NELSON var det 50 færre dødsfall for menn i screeninggruppa enn i kontrollgruppa, som ga en signifikant 24% reduksjon i risiko for å dø av lungekreft i screeninggruppa etter 10 år. For undergruppen av kvinner, var denne reduksjonen på 33% etter 10 år. NELSON viste god

effekt av screening, til tross for større intervall mellom de tre siste screeningrundene på henholdsvis 2 år og 2,5 år (de Koning et al., 2020). I LUSI-studien var det en 26% reduksjon for kvinner og menn etter gjennomsnittlig oppfølgingstid på 8,8 år. Hver for seg var reduksjonen for menn på 6%, og en signifikant 69% for kvinner (Becker et al., 2015). ITALUNG så en 30% reduksjon for screeninggruppa etter en median oppfølgingstid på 9,3 år (Paci et al., 2017). I DCLST var det en 3% økning i risiko for lungekreftmortalitet i screeninggruppa etter 9 år med oppfølging (Wille et al., 2016). DANTE hadde 0,7% redusert risiko for å dø av lungekreft i screeninggruppa, hvilket besto av menn, etter en median oppfølgingstid på 8,35 år (Tabell 16; Infante et al., 2015). MILD-studien var derimot den studien som fant den største reduksjonen i risiko for lungekreftmortalitet i screeninggruppa, for menn og kvinner samlet.

Ved 10 år var det i MILD en signifikant redusert risiko for lungekreftdødsfall på 39% for screeninggruppa. MILD sin screeninggruppe var delt inn i annethvert og årlig screening, og screeningen annethvert år gikk ikke på bekostning av screeningens effekt. I tillegg testet MILD ut en lengere screeningperiode med en median på 6 år, hvilket kan ha bidratt til den større reduksjonen studien så i lungekreftmortalitet. Det var signifikant færre nåværende røykere i screeninggruppa, noe som kan ha hatt en medvirkende effekt på disse resultatene. Det var også signifikant flere med 30 eller flere pakkeår i denne gruppe, som kan ha hatt motsatt effekt (Pastorino et al., 2019).

Fire av studiene så en redusert risiko for å dø av lungekreft på minst 24% i screeninggruppa. To av studiene skiller seg derimot ut, ved at de ikke så en betydelig endring i mortalitet (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020; Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019). DLCST hadde en økt risiko for lungekreftmortalitet i screeninggruppa, hvilket går imot screeningens hensikt. En årsaker til dette kan være utilstrekkelig randomisering, i det deres screeninggruppe hadde en større andel deltagere med større luftveisobstruksjoner og over 35 pakkeår. Studien fant at undergruppen med en kombinasjon av KOLS og over 35 pakkeår hadde en 2-6 ganger høyere risiko av å dø av lungekreft enn de andre gruppene. Dette indikerer at det i utgangspunktet var en kortere forventet levealder for screeninggruppa, som kan forklare den høyere mortaliteten for screeninggruppa tidlig av i studien. Derimot hadde studiegruppene forskjeller i lungekreftmortalitet jevnet seg ut etter oppfølgingstiden på 10 år. Ifølge Wille et al. (2016) kan dette, i lys av mortalitetsreduksjoner sett i større studier, tolkes som at screeningen hadde en fordelaktig effekt (Wille et al., 2016).



DLCST fant ingen endring i lungekreftmortalitet, selv med en reduksjon av stadium IV kreft i screeninggruppa. For å prøve å forklare hvorfor de ikke så endringer i mortalitet, sammenlignet vi stadium III og IV i de forskjellige studiene. DLCST hadde en betydelig større andel stadium III kreft i screeninggruppa enn i kontrollgruppa. Ved å slå sammen antall lungekreft i stadium III og IV, ser man at det er flere i screeninggruppa med kreft i disse stadiene, enn i kontrollgruppa, og DLCST er den eneste studien som ser dette, antall deltagere tatt i betraktning. Med andre ord skilte DLCST sin screeninggruppe seg ut med at de hadde mange flere tilfeller i de senere kreftstadiene III-IV enn noen av de andre studiene, hvilket kan komme av skjevfordelingen mellom studiegruppene til DLCST (Wille et al., 2016).

DANTE viste heller ingen betydelig redusert risiko for lungekreftmortalitet etter screeningen. En grunn kan ligge i studiemetodikken, hvorpå kontrollgruppen ikke var helt uten intervensjon, hvilket øker sjansen for å oppdage kreft. Begge studiegruppene hadde blant annet sputtcytologi-testing og en røntgen-undersøkelse ved oppstart av studien, hvilke fant ett tilfelle med lungekreft i screeninggruppa og 10 tilfeller i kontrollgruppa. I tillegg hadde kontrollgruppa en årlig klinisk undersøkelse, hvilket i seg selv førte til tre lungekreftdiagnoser, og deltagere som klagde på respiratoriske plager kunne her bli henvist videre til røntgen. Forskerne forventet at dette ville begrense studiens styrke, og kan ha hatt en negativ effekt på resultatene, og foreslår å innhente ytterligere informasjon fra studier med intervensjonsfrie kontrollgrupper (Infante et al., 2015).

I likhet med DLCST, hadde DANTE også en liten økning av respiratoriske komorbiditeter i screeninggruppa (Infante et al., 2015; Wille et al., 2016). Videre inkluderte DANTE kun menn i studien, og sett ut ifra resultatene til NELSON og LUSI, kan det virke som om kvinner har størst effekt av screeningen (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020; Infante et al., 2015). NELSON rapporterte en større økning i mortalitetsreduksjon for kvinner enn for menn på henholdsvis 33% vs. 24%, og LUSI hadde en fordeling på henholdsvis 69% vs. 6%. DANTE var også den minste studien og hadde lav statistisk styrke (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020). Infante et al. (2015) skriver at studien derfor ikke kan stadfeste om LDCT-screening er effektivt for å redusere lungekreftmortalitet (Infante et al., 2015).

To av studiene viste til en forsinket effekt av CT-screeningen. MILD gjorde en landmark analyse ved 5 år, som viste at mortalitetsreduksjonen økte i de siste 5 årene av studien til en

signifikant 58% redusert risiko for lungekreftsdødsfall for screeninggruppen, mot reduksjonen på 39% som forskerne rapporterte for hele 10 årsperioden (Pastorino et al., 2019). I ITALUNG ble det sett en økning av lungekreftmortalitet i screeninggruppen under screeningperioden. I perioden etter screening så de en signifikant 46% reduksjon i lungekreftmortalitet, som resulterte i en ikke-signifikant 30% reduksjon i risiko for lungekreftmortalitet i screeninggruppen gjennom hele studien. Dette kan vise til at effekten av LCS kan være forsinket, og det kan ta flere år med screening før effekten blir synlig (Paci et al., 2017).

DLCST så for eksempel en høyere mortalitet i screeninggruppa tidlig i studien, som ved 10 år hadde forsvunnet. Den høyere mortalitet tidlig av i studien, var som tidligere nevnt, trolig grunnet skjevfordeling mellom studiegruppene, som indikerte en kortere forventet levealder i screeninggruppa. Forskerne i DLCST mente at dette kunne tyde til en effekt av screening, sett i lys av resultatene fra NLST-studien, selv om resultatene i seg selv ikke viste dette (Wille et al., 2016). Dette kan også antyde at lengre oppfølgingstider kan gi bedre resultater på reduksjon av lungekreftmortalitet ved screening.

## 5.5 Total mortalitet

LCS kan potensielt også oppdage bifunn som kan tyde på økt risiko for kardiovaskulære og respiratoriske sykdommer. Et eksempel på dette er kalsifikasjon av koronararterier som kan øke risikoen for hjerteinfarkt, slag og død grunnet kardiovaskulær sykdom (Vogel-Claussen et al., 2022). I dette kapittelet ser vi om LCS også kan ha gitt en reduksjon i total mortalitet.

Kun to av studiene, ITALUNG og MILD, viste en risikoreduksjon av total mortalitet på henholdsvis 17% og 20% gjennom screening (Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019). NELSON, LUSI, DLCST og DANTE hadde alle svært små forskjeller i total mortalitet mellom studiegruppene, som kan tyde på at screening er lite avgjørende for å redusere total mortalitet (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020; Infante et al., 2015; Wille et al., 2016). I NELSON ble det gjort en sammenlikning av andre dødsårsaker, hvilket viste ingen betydelig forskjell mellom studiegruppene. Allikevel skriver forskerne at studien hadde for få deltagere til å kunne fremstille en positiv effekt av screening på total mortalitet (de Koning et al., 2020).

Både ITALUNG og MILD viste til en signifikant reduksjon i total mortalitet de siste 5 årene av studiene. Under screeningperioden til ITALUNG ble det allikevel sett lite forskjell mellom studiegruppene, hvorpå det var kun 3% mindre risiko for total mortalitet i screeninggruppa. Etter den aktive screeningperioden økte denne reduksjonen til 23%, hvilket ga en total reduksjon på 17% for screeninggruppa. MILD viste en signifikant reduksjon på 32% for screeninggruppa i en landmark-analyse forbi 5 år (Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019). Hvorfor disse to studiene viser en positiv effekt av screening på total mortalitet er derimot uvisst.

ITALUNG viste en signifikant reduksjon i risiko for dødsfall grunnet kardiovaskulære sykdommer på 49% for screenede deltakere (Paci et al., 2017). Dette kan vise et potensial for at screening kan oppdage deltakere med økt risiko for å dø av kardiovaskulære tilstander. Derimot viste både NELSON og LUSI en minimal økning i dødsfall grunnet kardiovaskulære sykdommer i screeninggruppene, som motsier effekten av screening på død grunnet kardiovaskulære tilstander (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020).

## 5.6 Videre forskning innen LCS

Lungekreft har vært vanligere hos menn siden 1950-tallet, grunnet tidligere forskjeller i røykevaner mellom kjønnene (Bremnes & Richardsen, 2018, s. 261-262). Norge har i dag en insidensrate av lungekreft som er nærmest lik for begge kjønn, hos de under 70 år (Kreftregisteret, 2024). I NELSON- og LUSI-studien ble de utført separate analyser på lungekreftmortalitet hos menn og kvinner. I begge studiene ble det sett at screening hadde en større effekt for kvinner enn for menn. For LUSI-studien var dette resultatet signifikant, med en 69% reduksjon i lungekreftmortalitet for kvinner, til tross for få kvinnelige deltakere (n=1430) (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020). I dag er insidensen av lungekreft nesten like høy for kvinner som for menn, i Norge (Kreftregisteret, 2024).

I DLCST-studien kom det frem at deltagere med en kombinasjon av KOLS og > 35 pakkeår hadde en større risiko for å dø av lungekreft, enn andre undergrupper studert. Studien fant en 3% økning i lungekreftmortalitet i screeninggruppa, men i undergruppen av deltagere med både KOLS og > 35 pakkeår, fant Wille et al. (2016) en ikke-signifikant reduksjon i risiko for lungekreftmortalitet i screeninggruppa. Dette kan tyde på at de med denne komorbiditeten er

en viktig risikogruppe og viser antydning til å ha god effekt av screeningen. Med tanke på at 6-7% av den norske befolkningen over 40 år har KOLS (Nystad, 2022).

I MILD-studien undersøkte Pastorino et al. (2019) effekten av en forlenget screeningperiode. Screeningperioden for deltakere hadde i denne studien en median på 6 år, som er 2 år lengre enn alle andre studier, utenom NELSON-studien. Av alle de inkluderte studiene, så MILD-studien størst reduksjon i lungekreftmortalitet og total mortalitet. Studien utførte en landmark-analyse forbi 5 år, som så at effekten av screening var tydeligere i perioden etter 5 år, enn det den var før (Pastorino et al., 2019).

Etter vår analyse, ser vi områder hvor det fremdeles er potensiale for mer forskning. Visse områder burde undersøkes nærmere før LDCT-screening kan defineres som en effektiv måte å redusere lungekreftmortalitet og total mortalitet, som for eksempel forskning på kvinnelige deltagere, definering av høyrisikogrupper og en forlengelse av både screening- og oppfølgingsperioden.

## 5.7 Metodekritikk

Denne oppgaven er besvart i form av en litteraturstudie, hvilket bruker allerede eksisterende data for å besvare forskningsspørsmålet. Hadde oppgaven anvendt andre metoder, slik som intervju, er det mulig at forskningsspørsmålet hadde blitt besvart annerledes. Med tanke på manglende forskning på temaet i Norge og oppgavens tidsbegrensning, ble andre forskningsmetoder ansett som mindre egnet enn et litteraturstudium.

Enkelte kilder som ble benyttet til oppgavens teorikapittel, har blitt endret eller oppdatert siden kilden ble tatt i bruk. Dette gjelder blant annet data fra Kreftregisteret. Vi valgte å ikke redigere teorikapittelet etter kildene ble endret, i det endringene deres ble gjort for nært oppgavens innleveringsfrist.

For innsamling av data til analysen, ble strukturerte søk utført i de medisinske databasene PubMed og Scopus. Potensielt kunne flere artikler blitt funnet om flere databaser hadde blitt tatt i bruk. I det søket i Scopus ikke ga noen nye relevante treff, men kun duplikattreff, ble ikke søket gjort i flere databaser. På tross av en begrenset mengde europeisk forskning utført på temaet, ble søket begrenset til europeiske RCT-studier. Dette for å sikre at de innsamlede

artiklene skulle ha så godt sammenlikningsgrunnlag som mulig, med tanke på variasjoner i helsevesenet og studiepopulasjon på tvers av landene. Den beste studietypen for å sammenlikne en intervensjon mot ingen intervensjon anses dessuten å være RCT-studier (Aveyard, 2023, s. 50-51). I det RCT-studier er kvantitative og gir målbare resultater, ses de også på som mer troverdige enn for eksempel observasjonsstudier (Sullivan, 2011). En ulempe er derimot at statistikk kan mistolkes av de med lite erfaring innen området. Artiklene inkludert er også skrevet på engelsk, hvilket kan ha medført til noe mistolking. For å unngå disse feilkildene har artiklene blitt nøye lest flere ganger, selvstendig, men også i fellesskap, for å danne en felles forståelse av datamaterialet.

Potensielt kan noen relevante artikler ha gått tapt gjennom det strukturerte søket, og påvirke validiteten til litteraturstudien. Søket var blant annet begrenset til artikler publisert fra og med 2014, og relevante artikler publisert før dette kan ha blitt filtrert ut av databasene. Selv etter grundig gjennomgang av søketreffene, er det ingen garanti for at utvelgelsen av artikler er feilfri, og noen aktuelle artikler kan potensielt ha blitt oversett. Vi brukte dessuten snowball-metoden, der vi lette etter relevante artikler fra referanselistene til artiklene som ble lest i sin fulle helhet. Dette ga en relevant artikkel, hvilket til sammen med de andre inkluderte artiklene, ga totalt seks artikler til analysen. Med tanke på at det anbefales å ha fem til ti artikler til analysen, ble de seks inkluderte artiklene sett på som et tilstrekkelig antall studier til oppgaven.

De inkluderte studiene varierer noe fra hverandre, hvilket kan ha redusert deres sammenliknbarhet. Det kan ses noen små forskjeller i studiemetodikk, slik som at NELSON har et annerledes screeningintervallmønster, DANTE har spytttest og røntgenundersøkelse av kontrollgruppa ved starten av studien, i tillegg til årlige kliniske undersøkelser, og MILD har ulikt antall deltagere i screeninggruppa og kontrollgruppa (de Koning et al., 2020; Infante et al., 2015; Pastorino et al., 2019). Dette har allikevel blitt tatt i betraktning i diskusjonsdelen, og vektlagt deretter. Studiene anses fremdeles å bidra med nyttig informasjon til å besvare forskningsspørsmålet.

Det var også variasjon i studienes valg av enheter, hvilket gjør det vanskeligere å sammenlikne studiene. Med tanke på røykehistorikk valgte noen studier å inkludere antall røyk per dag (sig/d) som enhet, mens andre hadde antall pakkeår. Videre er personår noe som de fleste studiene, utenom LUSI-studien, tar i bruk for å ta i betraktning både antall deltagere

i gruppen og hvor lenge de var med i studien. I tillegg har noen studier med prosenter på stadiefordelingen, og andre ikke (Becker et al., 2020; de Koning et al., 2020; Infante et al., 2015; Paci et al., 2017; Pastorino et al., 2019; Wille et al., 2016). For å gjøre studiene mer sammenliknbare, har vi beregnet de manglende prosentene selv (*Vedlegg 2*), hvilket potensielt kan ha blitt gjort feil. De utregnede prosentene har allikevel blitt nøye sett igjennom for å sikre at de er representative.

## 6 Konklusjon

I denne oppgaven evaluerte vi effekten av LCS på insidens, stadiefordeling ved diagnosetidspunkt, lungekreft- og total mortalitet. Fem av studiene viste en økning i insidens i screeninggruppene i forhold til kontrollgruppene, fra 5-80%. Den største forskjellen ble sett i stadium I kreft, der screeninggruppene hadde et overskudd av diagnoser. For å se om screeningen kan ha ført til tidligere diagnostikk, i stedet for overdiagnostikk, så vi på om endringer kunne observeres i stadium IV. Alle studiene fant en reduksjon av lungekreft diagnostisert i stadium IV, i screeninggruppene. Stadiefordelingen ble deretter sett opp mot lungekreftmortalitet, for å se om screeningen faktisk reddet liv. Fire av studiene fant at screeningen førte til en redusert risiko for å dø av lungekreft, fra 24-39%, og to av disse resultatene var signifikante. Screeningene viste derimot ingen god effekt på å redusere totalmortalitet, i fire av studiene. Allikevel var det i ITALUNG og MILD en signifikant reduksjon i total mortalitet de siste 5 årene av studiene, henholdsvis, 23% og 32%. Vi anbefaler videre forskning på kvinnelige deltagere, deltagere med KOLS, samt nødvendig lengde på screening- og oppfølgingsperioden, før en potensiell innføring av et fremtidig screeningprogram. Det bør også utføres landmark analyser for å ytterligere vurdere effekten av hva som er nødvendig lengde på screening- og oppfølgingsperioden. Videre forskning kan også gjøres i form av metaanalyser av allerede tilgjengelig forskning, med mer fokus på analyser av undergrupper som: kvinner, røykere med KOLS og røykere med forskjellig røykehistorikk.

Basert på analysen vår, konkluderer vi med at LCS kan føre til tidligere diagnostikk og redusert lungekreftmortalitet, men effekten på total mortalitet er fremdeles uvisst og burde forskes mere på.

## 7 Litteraturliste

- Aberle, D. R., Adams, A. M., Berg, C. D., Black, W. C., Clapp, J. D., Fagerstrom, R. M., Gareen, I. F., Gatsonis, C., Marcus, P. M. & Sicks, J. D. (2011). Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*, 365(5), 395-409. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1102873>
- Akershus Universitetssykehus. (2022, 19. august). *I gang med lungekreftscreening av 1000 deltakere*. [https://www.ahus.no/nyheter/i-gang-med-lungekreftscreening-av-1000-deltakere?fbclid=IwAR20irKgzeEXDS17q0uVsUqg2\\_HVhdpYN-D9edIziPj7sIoYepLNEYFuegA](https://www.ahus.no/nyheter/i-gang-med-lungekreftscreening-av-1000-deltakere?fbclid=IwAR20irKgzeEXDS17q0uVsUqg2_HVhdpYN-D9edIziPj7sIoYepLNEYFuegA)
- Andrade, C. (2019). Need for and Practical Interpretations of the Person-Year Construct in Neuropsychiatric Research. *Indian J Psychol Med*, 41(6), 600-601. [https://doi.org/10.4103%2FIJPSYM.IJPSYM\\_389\\_19](https://doi.org/10.4103%2FIJPSYM.IJPSYM_389_19)
- Aveyard, H. (2023). *Doing a literature review in health and social care - a practical guide* (5. utg.). Open University Press.
- Barraclough, H., Simms L Fau - Govindan, Ramaswamy & Govindan, R. (2011). Biostatistics primer: what a clinician ought to know: hazard ratios. *J Thorac Oncol*, 6(6), 978-982. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31821b10ab>
- Becker, N., Motsch, E., Gross, M. L., Eigentopf, A., Heussel, C. P., Dienemann, H., Schnabel, P. A., Eichinger, M., Optazait, D. E., Puderbach, M., Wielpütz, M., Kauczor, H. U., Tremper, J. & Delorme, S. (2015). Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. *J Thorac Oncol*, 10(6), 890-896. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000530>
- Becker, N., Motsch, E., Trotter, A., Heussel, C. P., Dienemann, H., Schnabel, P. A., Kauczor, H. U., Maldonado, S. G., Miller, A. B., Kaaks, R. & Delorme, S. (2020). Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer*, 146(6), 1503-1513. <https://doi.org/10.1002/ijc.32486>
- Bremnes, R. M. & Richardsen, E. (2018). 2.6 Svulster i luftveiene. I E. Schlichting & E. Wist (Red.), *Kreftsykdommer - en basisbok for helsepersonell* (5. utg., s. 260-277). Gyldendal Akademisk.
- Brody, Tom. (2016). *Hazard Ratio*. ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hazard-ratio>



- Cancer Research UK. (2021, 4. oktober). *Lung cancer incidence by age*.  
<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence#heading-One>
- Crosby, David, Bhatia, Sangeeta, Brindle, Kevin M., Coussens, Lisa M., Dive, Caroline, Emberton, Mark, Esener, Sadik, Fitzgerald, Rebecca C., Gambhir, Sanjiv S., Kuhn, Peter, Rebbeck, Timothy R. & Balasubramanian, Shankar. (2022). Early detection of cancer. *Science*, 375(6586), Artikkel eaay9040.  
<https://doi.org/doi:10.1126/science.aay9040>
- de Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A., Scholten, E. T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M. A., Lammers, J. J., Weenink, C., Yousaf-Khan, U., Horeweg, N., van 't Westeinde, S., Prokop, M., Mali, W. P., Mohamed Hoessein, F. A. A., van Ooijen, P. M. A., Aerts, Jgfv, den Bakker, M. A., Thunnissen, E., Verschakelen, J., Vliegenthart, R., Walter, J. E., Ten Haaf, K., Groen, H. J. M. & Oudkerk, M. (2020). Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*, 382(6), 503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
- Durham, A. L. & Adcock, I. M. (2015). The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer*, 90(2), 121-127. <https://doi.org/10.1016%2Fj.lungcan.2015.08.017>
- Feger, Joachim. (2024, 24. januar). *Risk ratio vs rate ratio vs odds ratio*.  
<https://radiopaedia.org/articles/risk-ratio-vs-rate-ratio-vs-odds-ratio>
- Forsberg, C & Wengstrøm, Y. (2016). *Att göra systematiska litteraturstudier - Värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning* (4. utg.). Natur & Kultur.
- Haugan, I. (2020, 24. april). *Ny og treffsikker metode for å oppdage lungekreft*. *Forskning.no*.  
<https://www.forskning.no/kreft-medisin-medisinske-metoder/ny-og-treffsikker-metode-for-a-oppdage-lungekreft/1674968>
- Helsedirektoratet. (2018, 18. september). *1. Innledning*.  
<https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/lindrende-behandling-i-livets-slutfase/innledning>
- Helsedirektoratet. (2024a, 9. april). *4.1. Fastlegens rolle i forebygging av lungekreft*.  
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/fastlegens-arbeid-og-ansvar-ved-lungekreft-mesoteliom-og-thymom/fastlegens-rolle-i-forebygging-av-lungekreft>
- Helsedirektoratet. (2024b, 9. april). *6.10. Lungekreftscreening*.  
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/diagnostikk-og-utredning/screening-for-lungekreft>

- Hofmann, Bjørn. (2020, 5. mai). *Overdiagnostikk*. <https://sml.snl.no/overdiagnostikk>
- Infante, M., Cavuto, S., Lutman, F. R., Passera, E., Chiarenza, M., Chiesa, G., Brambilla, G., Angeli, E., Aranzulla, G., Chiti, A., Scorsetti, M., Navarra, P., Cavina, R., Ciccarelli, M., Roncalli, M., Destro, A., Bottoni, E., Voulaz, E., Errico, V., Ferraroli, G., Finocchiaro, G., Toschi, L., Santoro, A. & Alloisio, M. (2015). Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*, 191(10), 1166-1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
- Klepp, Olbjørn. (2022, 11. november). *TNM-klassifisering*. SML. <https://sml.snl.no/TNM-klassifisering>
- Klepp, Olbjørn & Olsen, Thale Kristin. (2023, 14. april). *Kreftbehandling*. SML. <https://sml.snl.no/kreftbehandling>
- Kreftforeningen. (2020, 7. oktober). *Nå starter lungekreftscreening i Norge*. <https://kreftforeningen.no/aktuelt/na-starter-lungekreftscreening-i-norge/>
- Kreftlex. (u.å.). *Symptomer på lungekreft*. <https://kreftlex.no/Lungekreft/BAKGRUNN/Symptomer?CancerType=Lunge>
- Kreftregisteret. (2021, 19. juni). *Lungekreft: Ingen klar nedgang før etter 2040*. <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Nyheter/2021/lungekreft-ingen-klar-nedgang-for-etter-2040/>
- Kreftregisteret. (2023a, 10. mai). *Kreft i Norge*. <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>
- Kreftregisteret. (2023b, 6. september). *Lungekreft*. <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
- Kreftregisteret. (2023c). *Årsrapport for lungekreft (Årsrapport 2022)*. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf>
- Kreftregisteret. (2024, 07. mai). *Lungekreft*. <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
- Kunnskapsbasert praksis. (2019, 14. mai). *Kunnskapsbasert praksis*. Helsebiblioteket. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no>
- MensXMachina. (u.å.). *HUNT Lung Cancer Risk Calculator (NTNU - UoC – HUNT)*. . <http://mensxmachina.org/en/HUNT-NTNU-lung-cancer-risk-calculator/>

- Morgan, C. J. (2019). Landmark analysis: A primer. *J. Nucl. Cardiol.*, 26(2), 391-393.  
<https://doi.org/10.1007/s12350-019-01624-z>
- National Cancer Institute. (u. å.). *Hazard ratio*.  
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hazard-ratio>
- Nystad, Wenche. (2022, 9. november). *Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) i Norge*. FHI.  
<https://www.fhi.no/he/folkehelse/rapporten/ikke-smittsomme/kols/?term=>
- Oke, J. L. & Welch, H. G. (2024). Deceptive shifts in cancer stage distribution. *BMJ EBM*, 29(1), 47-49. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2023-112238>
- Paci, E., Puliti, D., Lopes Pegna, A., Carrozzi, L., Picozzi, G., Falaschi, F., Pistelli, F., Aquilini, F., Ocello, C., Zappa, M., Carozzi, F. M. & Mascalchi, M. (2017). Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*, 72(9), 825-831. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209825>
- Pastorino, U., Silva, M., Sestini, S., Sabia, F., Boeri, M., Cantarutti, A., Sverzellati, N., Sozzi, G., Corrao, G. & Marchianò, A. (2019). Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*, 30(7), 1162-1169. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz117>
- PRISMA. (2024). *PRISMA Flow Diagram*. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
- Rampinelli, C., De Marco, P., Origgi, D., Maisonneuve, P., Casiraghi, M., Veronesi, G., Spaggiari, L. & Bellomi, M. (2017). Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *Bmj*, 356, Artikkel j347. <https://doi.org/10.1136/bmj.j347>
- Roy Castle Lung Cancer Foundation. (u. å.). *Lung Cancer Risk model LLP Version3*.  
<https://liverpoollungproject.org.uk/MLRV3/MLRCalculation.html>
- Sharma, D., Newman, T. G. & Aronow, W. S. (2015). Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions. *Arch Med*, 11(5), 1033-1043.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624749/>
- Strålevernforskriften. (2016). *Forskrift om strålevern og bruk av stråling* (FOR-2016-12-16-1659). Lovdata. <https://lovdata.no/forskrift/2016-12-16-1659>
- Støren, I. (2010). *Bare søk! : Praktisk veiledning i å systematisere kunnskap*. Cappelen akademisk forlag.
- Sullivan, G. M. (2011). Getting off the "gold standard": randomized controlled trials and education research. *JGME*, 3(3), 285-289. <https://doi.org/10.4300%2FJGME-D-11-00147.1>

- Thidemann, I.-J. (2019). *Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter : den lille motivasjonsboken i akademisk skriving* (2. utg.). Universitetsforlaget.
- van Beek, E. J., Mirsadraee, S. & Murchison, J. T. (2015). Lung cancer screening: Computed tomography or chest radiographs? *World J Radiol*, 7(8), 189-193.  
<https://doi.org/10.4329%2Fwjv.7.i8.189>
- Vogel-Claussen, J., Lasch, F., Bollmann, B. A., May, K., Kuhlmann, A., Schmid-Bindert, G., Kaaks, R., Barkhausen, J., Bohnet, S. & Reck, M. (2022). Design and Rationale of the HANSE Study: A Holistic German Lung Cancer Screening Trial Using Low-Dose Computed Tomography. *Rofo*, 194(12), 1333-1345. <https://doi.org/10.1055/a-1853-8291>
- Wait, S., Alvarez-Rosete, A., Osama, T., Bancroft, D., Cornelissen, R., Marušić, A., Garrido, P., Adamek, M., van Meerbeeck, J., Snoeckx, A., Leleu, O., Hult, E. H., Couraud, S. & Baldwin, D. R. (2022). Implementing Lung Cancer Screening in Europe: Taking a Systems Approach. *JTO*, 3(5), 100329.  
<https://doi.org/10.1016%2Fj.jtocrr.2022.100329>
- Wille, M. M., Dirksen, A., Ashraf, H., Saghir, Z., Bach, K. S., Brodersen, J., Clementsen, P. F., Hansen, H., Larsen, K. R., Mortensen, J., Rasmussen, J. F., Seersholm, N., Skov, B. G., Thomsen, L. H., Tønnesen, P. & Pedersen, J. H. (2016). Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(5), 542-551. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>
- World Health Organization. (2023, 26. juni). *Lung Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
- Zheng, X., Li, M. & Zhang, G. (2018). Chapter 3 : Lung Cancer Screening. I X. Zheng & G. Zhang (Red.), *Early-stage Lung Cancer : Screening and Management* (s. 55-85). Springer Nature Singapore Pte Ltd. & People's Military Medical Press. .  
[https://doi.org/10.1007/978-981-10-7596-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-10-7596-4_3)

## 8 Vedlegg

### Vedlegg 1:

Vedlegget inneholder alle filtre brukt til å filtrere søkene i PubMed og Scopus.

PubMed	Scopus
2014-2024	2014-2024
RCT	<i>Fagfelt:</i> medisin
	<i>Type dokument:</i> artikkel
	<i>Språk:</i> engelsk
	<i>Land:</i> Nederland, Tyskland, Storbritannia, Italia, Frankrike, Sveits, Danmark, Belgia, Sverige, Østerrike, Irland, Hellas, Polen, Norge, Portugal, Ungarn, Finland, Tsjekkia, Romania, Latvia, Island, Slovenia, Kypros, Bulgaria, Georgia, Slovakia, Ukraina, Serbia, Estland, Kroatia, Belarus og Bosnia-Hercegovina
	Studiene skal være avsluttet (final)

### Vedlegg 2:

For å lettere kunne sammenlikne stadiefordelingene til studiegruppene på tvers av studiene, har vi valgt å oppgi prosenter hvor hvert av stadiene. Prosentene viser hvor stor del av krefttilfeller som har oppstått i hvert stadium, i forhold til gruppens totale insidens. For eksempel fant vi at NELSON sin screeninggruppe hadde 40,4% kreft i stadium I ( $139/344=0,404=40,4\%$ ). Artikkene om MILD og ITALUNG oppga begge prosenter, men i det ITALUNG ikke inkluderte desimaltall, ble prosentene i ITALUNG regnet ut av oss for å få med dette.

Tabell 1

NELSON	Screeninggruppe		Kontrollgruppe	
	n= 6583		n= 6612	
<i>Stadie:</i>	n=	%	n=	%
<i>I</i>	139	40,4%	41	13,5%
<i>II</i>	29	8,4%	30	9,9%
<i>III</i>	61	17,7%	77	25,3%
<i>IV</i>	92	26,7%	139	45,7%
<i>Ukjent</i>	23	6,7%	17	5,6%
<b>Totalt</b>	<b>344</b>		<b>304</b>	

(de Koning et al., 2020)

Tabell 2

LUSI	Screeninggruppe		Kontrollgruppe	
	n= 2029		n= 2023	
Stadie	n=	%	n=	%
I	48	56,5%	6	9,0%
II	7	8,2%	9	13,4%
III	12	14,1%	21	31,3%
IV	17	20,0%	30	44,8%
Ukjent	1	1,2%	1	1,5%
<b>Totalt</b>	<b>85</b>		<b>67</b>	

(Becker et al., 2020)

Tabell 3

ITALUNG	Screeninggruppe		Kontrollgruppe	
	n= 1613		n= 1593	
Stadie	n=	%	n=	%
I	24	35,8%	8	11,3%
II	5	7,5%	5	7,0%
III	9	13,4%	8	11,3%
IV	24	35,8%	35	49,3%
Ukjent	5	7,5%	15	21,1%
<b>Totalt</b>	<b>67</b>		<b>71</b>	

(Paci et al., 2017)

Tabell 4

DLCST	Screeninggruppe		Kontrollgruppe	
	n= 2052		n= 2052	
Stadie	n=	%	n=	%
I	50	50,0%	8	15,1%
II	4	4,0%	2	3,8%
III	23	23,0%	9	17,0%
IV	23	23,0%	32	60,4%
Ukjent	0	0,0%	2	3,8%
<b>Totalt</b>	<b>100</b>		<b>53</b>	

(Wille et al., 2016)

Tabell 5

DANTE	Screeninggruppe		Kontrollgruppe	
	n= 1264		n= 1186	
Stadie	n=	%	n=	%
I	47	45,2%	16	22,2%
II	7	6,7%	5	6,9%
III	17	16,3%	12	16,7%
IV	26	25,0%	33	45,8%
Ukjent	7	6,7%	6	8,3%
<b>Totalt</b>	<b>104</b>		<b>72</b>	

(Infante et al., 2015)

Tabell 6

MILD	Screeninggruppe		Kontrollgruppe	
	n= 2376		n= 1723	
Stadie	n=	%	n=	%
I	49	50%	13	21,7%
II	4	4,1%	5	8,3%
III	16	16,3%	10	16,7%
IV	29	29,6%	32	53,3%
Ukjent	0	0%	0	0%
<b>Totalt</b>	<b>98</b>		<b>60</b>	

(Pastorino et al., 2019)

