

University of Groningen

Methods and validation of nodule measurement in a lung cancer screening

Wang, Ying

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wang, Y. (2010). *Methods and validation of nodule measurement in a lung cancer screening*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 8

Samenvatting

Longkanker is de belangrijkste doodsoorzaak als gevolg van kanker wereldwijd. Op dit moment zijn er onvoldoende argumenten om screening op longkanker aan te bevelen. De resultaten van gerandomiseerd onderzoek moeten een antwoord geven op de vraag of screening met behulp van een CT scan zinvol is.

Het proefbevolkingsonderzoek op longkanker met behulp van de “low-dose CT” in Nederland en België (het zogenaamde NELSON onderzoek) is een gerandomiseerd onderzoek. Alle niet-verkalkte nodules werden geëvalueerd op basis van hun volume en volume-verdubbelingstijd. Van de 7553 deelnemers in de screenings arm van de studie had 2,6% en 1,8% een positieve test uitslag in, respectievelijk, de eerste en tweede screeningsronde. In de eerste ronde was de sensitiviteit 94,6% (95% CI, 86,5 – 98,0) en de negatief voorspellende waarde 99,9% (95% CI, 99,9 – 100,0). Van de 7361 deelnemers uit de eerste ronde werd bij 20 deelnemers na 2 jaar follow-up alsnog longkanker vastgesteld. De kans op longkanker na een negatieve testuitslag 1 en 2 jaar na de eerste screeningsronde was, respectievelijk, 1:1000 en 3:1000 in deze populatie met een hoog risico op het krijgen van longkanker (**Hoofdstuk 2**).

Een evaluatie van alle longnodules op basis van semi-automatische software voor volumemetingen heeft voordelen ten opzichte van een tweedimensionale meting en blijkt mogelijk in een grootschalig bevolkingsonderzoek. In **Hoofdstuk 3** onderzochten wij de variabiliteit tussen de beoordelaars als deze software werd gebruikt voor de evaluatie van 430 long nodules met een volume tussen de 15 en 500 mm³, die volledig door longweefsel omgeven waren in de NELSON studie. Er werd in 89,1% geen verschil in volume tussen de beoordelaars gevonden. In 47 nodules (10,9%) werd er wel een verschil gevonden; in 16 gevallen (3,7%) was het verschil zelfs groter dan 10%. De belangrijkste oorzaak van variabiliteit was een onvolledige segmentatie als gevolg van een irregulaire vorm of een irregulaire begrenzing van het oppervlak van de nodule. Concluderend mag men stellen dat semi-automatische volumemetingen niet compleet reproduceerbaar zijn bij een kleine minderheid van de nodules en men op basis hiervan onjuist tot de conclusie zou kunnen komen dat er sprake is van groei. Advies is dan ook dat voor kleine en onregelmatige nodules de radioloog de segmentatie, zoals die wordt gegenereerd door de software, zou moeten controleren. Als een nodule vast zit aan en niet goed afgrensbaar is van een omgevende structuur wordt de segmentatie van de nodule door middel van de automatische software voor volumemetingen bemoeilijkt. Daarom onderzochten wij in **Hoofdstuk 4** ook de meetfout in de volumemeting bij een groot aantal nodules, die niet goed afgrensbaar waren van een omgevende structuur en vergeleken die met de meetfout zoals die optreedt bij nodules die volledig door longweefsel zijn omgeven. In totaal werden 4225 long nodules geëvalueerd die

waren ontdekt bij 2239 deelnemers van het NELSON longkanker screeningprogramma. Bij 85% van de nodules was de eerste volumemeting volledig identiek aan de tweede. Grote verschillen (absolute waarde van het relatieve volumeverschil $\geq 25\%$) werden in slechts 2% van de nodules aangetroffen. Dit betekent dat bij slechts 2% van de deelnemers er bij een herhaalscan na 3 maanden een fout positieve testuitslag zou kunnen optreden, omdat groei van nodules in de NELSON studie is gedefinieerd als een toename in het volume van $\geq 25\%$. Irregulaire nodules en nodules die vastzaten aan bloedvaten bleken de grootste meetfout te hebben, nodules die vastzaten aan de pleura of een fissuur een matig grote fout, en grotere en gelobuleerde nodules een kleine fout in het meten van het volume. Advies is dan ook dat juist bij het type nodules met een grote meetfout de volumemetingen visueel gecontroleerd dienen te worden en eventueel handmatig moet worden aangepast als de radioloog van mening is dat de semi-automatische software de volumemeting heeft over- of onderschat.

Het effect van het reconstructie-interval op de volumemeting werd onderzocht in **Hoofdstuk 5**. De low-dose CT dataset werd gereconstrueerd met 3 verschillende instellingen: een coupe dikte van 1 mm en een zacht filter, 2 mm en een zacht filter en 2 mm en een hard filter. Bij de evaluatie van 200 longnodules op basis van deze 3 verschillende reconstructie-instellingen bleek dat de 1 mm coupedikte met het zachte filter de beste reproduceerbaarheid vertoonde bij het meten van het volume. Ons advies is dan ook om deze setting standaard te gebruiken bij low-dose CT long kanker screening. Bovendien bleek er sprake van een significant verschil in volumemeting tussen de verschillende reconstructie instellingen. Daarom adviseren wij om bij opeenvolgende (seriële) volumemetingen altijd dezelfde instellingen te gebruiken om een foute inschatting van de nodulegroei te voorkomen.

In **Hoofdstuk 6** is het effect van een beoordeling van de screeningsresultaten door een tweede radioloog op de uitkomsten van een longkanker screeningsprogramma onderzocht gedurende de eerste screeningsronde. Wij vonden dat ten opzichte van één beoordeling er na een tweede beoordeling 2,8% meer gevallen van longkanker werden ontdekt, waarvan 2,2% stadium I longkanker. Verder bleek dat er als gevolg van een tweede lezing 23,4% meer nodules werden gevonden, het aantal verwijzingen naar de longarts afnam met 9,3% en er een toename was van het aantal herhaalscans na 3 maanden met 0,5%. De sensitiviteit van longkankerscreening nam toe met 2,7% en de specificiteit met 0,2%. Conclusie is dat er geen meerwaarde is van een tweede beoordeling van de CT scans ten opzichte van alleen een eerste beoordeling bij gebruik van het NELSON nodule management protocol.

Samenvattend, is dit proefschrift gericht op de validatie van de volumemetingen en waarde van de tweede beoordeling van de CT scans. De variabiliteit tussen de beoordelaars in het

meten van het volume bleef onder de 25%, hetgeen betekent dat een volumetoename van 25% als drempelwaarde voor groei van een nodule betrouwbaar is. Voor nodules, die verbonden zijn met omliggende structuren, zoals bloedvaten, of bij hele irregulaire nodules is een visuele controle nodig en kan eventueel handmatig de automatische volumemeting worden bijgesteld. Verder toonden wij aan dat het voor een betrouwbare volumemetingen noodzakelijk is om de reconstructieparameters (reconstructie interval en filter) constant te houden. Alhoewel een tweede beoordeling leidde tot de detectie van meer nodules en een afname van het aantal verwijzingen en herhaal-CT scans, was er slechts een hele geringe toename in het aantal gevallen van longkanker dat werd opgespoord en een zeer geringe toename in het aantal vroege stadia longkanker. Dubbele lezing van de CT beelden wordt dus niet aanbevolen.