

## Lungenkarzinom

## Screening mit «low-dose» CT

**Lungenkrebs ist die häufigste krebsbezogene Todesursache in der Schweiz und in weiten Teilen der Welt. Jede 20. Person stirbt in der Schweiz an Lungenkrebs. Lungenkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und Frauen und verursacht mit Abstand am meisten Krebssterbefälle**

**Le cancer du poumon est la cause liée au cancer la plus fréquente de décès en Suisse et dans une grande partie du monde. Chaque 20<sup>ème</sup> personne meurt en Suisse d'un cancer du poumon. Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes et les femmes et a causé de loin la plupart des décès de cancer**

Nachdem klar gezeigt werden konnte, dass ein Screening mit konventionellem Thoraxröntgen nicht wirksam ist, kam der erste große Durchbruch für Lungenkrebs-Screening mit der Veröffentlichung des National Lung Screening Trial (NLST) 2011 (1). Die Studie zeigte eine relative Reduktion von 20% in der Lungenkrebsmortalität für die Niedrigdosis-CT-Gruppe im Vergleich zur konventionellen Röntgen-Gruppe. Für die Population des NLST bedeutete dies, dass 320 Personen untersucht werden müssen, um einen Sterbefall durch ein Lungenkarzinom zu verhindern. In der Folge wurden mehrere Richtlinien veröffentlicht, darunter die der US Preventive Services Task Force (USPSTF) (2), welche alle ein Lungenkrebs-Screening bei aktuellen oder ehemaligen starken Rauchern empfehlen. Diese eindruckliche Reduktion der Mortalität in der CT-gescreenten Population wurde kaum erwartet und kann nicht ohne Konsequenzen sein. In den Vereinigten Staaten werden nun auch die Kosten für das Screening durch Versicherungen übernommen.

In Europa wurde bisher kein systematisches Lungenkrebs-Screening Programm in der Bevölkerung umgesetzt. Zunächst sollten einige wichtige offene Fragen durch die Ergebnisse der laufenden europäischen Screening Studien, insbesondere des NELSON-Trial, beantwortet werden (3). Insbesondere der Frage der einzuschliessenden Hochrisikopopulation, die Anzahl von Screening-Runden, die hohe Prävalenz der erkannten Lungenrundherde, das unbekannte Ausmaß der Überdiagnose, die möglichen Schäden der kumulativen Strahlungsdosis und die unzureichenden Daten über Kosteneffizienz der Lungenkrebs-Screening basierend auf verschiedenen Szenarien in einem nationalen Setting.

### Was wissen wir?

#### Die Wahl der Zielpopulation:

Ein zentraler Punkt bei der Sicherstellung, dass die Vorteile des Screenings die Schäden überwiegen, ist die korrekte Wahl der Risikopopulation. Die aktuellen Empfehlungen der USPSTF (2), die vor allem auf der NLST Studie basieren, beinhalten alle Personen



PD Dr. med. Thomas Frauenfelder  
Zürich

im Alter zwischen 55 und 74, mit einer Raucheranamnese von  $\geq 30$  Packet-Jahren, die aktuelle Raucher waren oder vor weniger als 15 Jahren aufgehört hatten. Eine eingehende Analyse der NLST durch Kovalchik et al. (5) zeigte, dass es erhebliche Unterschiede in der Zahl der Fälle von erkannten Lungenkrebs basierend auf dem zugrunde liegenden Risiko gibt: So entfielen 88% der verhinderten Todesfälle auf 60% der Teilnehmer mit dem höchsten Risiko, wohingegen auf die 20% der Teilnehmer mit dem geringsten Risiko nur 1% der verhinderten Lungenkrebs-Todesfälle entfielen. Auch konnte je nach Wahl der Risikopopulation die «number to screen» von 302 auf 161 für einen neu entdeckten Tumor reduziert werden. Diese Daten wie auch die der britischen Lungentumorscreening-Studie (6), welche sich für eine Altersperiode zwischen 60 und 75 Jahren ausspricht, sprechen für eine Neubewertung der Einschlusskriterien.

#### Das Screening-Intervall:

Die aktuellen Empfehlungen sind hier sehr unterschiedlich. Aktuell wird ein jährliches Screening über 3 Jahre mit einem Screeningintervall von 1 Jahr empfohlen. Für den anschliessenden Zeitabschnitt gehen die Empfehlungen auseinander. Die USPSTF (2) empfiehlt ein jährliches Screening für die gesamte Periode: Duffy et al. (7) konnte zeigen, dass durch ein zweijähriges Intervall die Zahl der verhinderten Lungenkrebstote zwar von 956 auf 802 sinkt, aber auch die Zahl der überdiagnostizierten Fälle und die Anzahl der Untersuchungen von 457 auf 383 bzw. von 330 000 auf 180 000 sinkt. Diese Vorhersagen können Hinweis sein, dass ein zweijähriges Screening auch aus gesundheitsökonomischen Bedingungen gerechtfertigt sein könnte, wie dies auch im NELSON-Trial der Fall ist.

#### Das Management der Befunde:

Für ein erfolgreiches Programm braucht es standardisierte Arbeitsanweisungen für die Bildaufnahme, die Lungenrundherd-Bewertung, und bezüglich dem Management von positiven Screening-Ergebnissen wie auch der Überwachung von falsch-positiven Ergebnissen und der Höhe von iatrogenen Komplikationen um geeignete Massnahmen ergreifen zu können. Es zeichnen sich derzeit zwei Ansätze für einen möglichst sorgsam Umgang mit positiven Screening-Ergebnissen ab. Zum einen ist dies die computergestützte Lungenrundherdauswertung und Dokumentation, wobei verschiedene

Studien (8,9) gezeigt haben, dass volumetrischen Messungen für die Bewertung der Wachstumsrate (Tumorverdoppelungszeit) sinnvoll sind, und zur Reduktion der Rate der falsch-positiven Resultate zwingend sind. Zum anderen werden Modelle für die Schätzung des Risikos eines Lungenkarzinoms entwickelt, die man anhand von Befunden im CT sowie Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Raucheranamnese oder in Zukunft evt. auch Biomarker bestimmt. Dadurch können denjenigen Personen weitere Untersuchungen potentiell erspart bleiben, wenn ihr Risiko eines Lungenkarzinoms trotz positiven Screening-Ergebnisses sehr tief ist.

2014 hat das American College of Radiology ein Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS) eingeführt. In diesem Klassifikationsschema werden die erkannten Lungenrundherde nach ihrem individuellen Risiko eingestuft und verwaltet. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Regelung erhöht die positiven Vorhersagewert in CT-Screening mit minimaler Beeinträchtigung Sensitivität für den Nachweis von Malignität (10).

### Überdiagnose

Die Schätzungen der Überdiagnose in der Literatur schwanken stark, von 2% bis 3% auf 18% bis 19%, abhängig von verschiedenen Modellen und Annahmen (1,11). Trotzdem ist ein gewisses Mass an Überdiagnose in jeglichem Screening enthalten. Obwohl die wahre Zahl der Überdiagnose nicht genau berechnet werden kann, übertrafen sich gewisse Publikationen mit Überschätzungen. Die tatsächliche Zahl liegt wahrscheinlich in den 2%–10% Bereich, jedoch kann diese Zahl durch die oben erwähnte Standardisierung auf ein akzeptables verringert werden.

### Ökonomische Aspekte

Die NLST-Gruppe hat einen Wert von \$ 81 000 pro QALY errechnet (12). Schaut man sich die Berechnung des Wertes an, so sieht man, dass die Kosten-Effizienz des Screenings eine Funktion der Prävalenz ist. Mit höherer Prävalenz in der Zielpopulation werden

mehr Fälle erkannt und mehr Kosten gespart. Deshalb ist kommt der Wahl der Zielpopulation eine grosse Bedeutung zu, da diese eine grosse Hebelwirkung für die Gesamtkosten des Screenings hat. Die aktuellen Vorgaben des USPSTF (2) führen eher zu noch höheren Werten pro QALY.

### Die Strahlenbelastung

Ein CT Dosis Index (CTDIvol) 2–3 mGy wurde als ein Ziel für NLST verwendet. Die resultierende effektive Dosis beträgt etwa 40% dieser Werte für Männer und 50% für Frauen, was zu 1 bis 1,3 mSv für eine CTDIvol von 2,5 mGy (3). Mit den jüngsten technischen Verbesserungen ist eine weitere wesentliche Verringerung der Strahlenbelastung von 80% möglich, ohne die Bildqualität zu beeinträchtigen. Angesichts einer effektiven Dosis von 1,3 mSv für Frauen und 1,0 mSv für Männer beträgt das additive Lebenszeit-Krebsrisiko schätzungsweise 0,02% bei männlichen Rauchern und 0,05% bei weiblichen Rauchern unabhängig vom Einstiegsalter über 40 Jahren. Bei einem Krebsrisiko von 0,8 bis 2,2% in der Screeningpopulation ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis sehr günstig. Das Strahlenrisiko wächst aber stark, wenn Follow-up-Scans werden mit klinischen Standardprotokollen (ca. 4 mSv) durchgeführt werden. Aus diesem Grund sollten Verlaufuntersuchungen so lange wie möglich innerhalb des Screening-Programms bleiben.

### PD Dr. med. Thomas Frauenfelder

Leitender Arzt, Stv. Institutsdirektor UniversitätsSpital Zürich  
thomas.frauenfelder@usz.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### + **Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Messages à retenir

- ◆ Le cancer du poumon montre la mortalité liée au cancer la plus élevée, en particulier dans le stade avancé.
- ◆ Le facteur de risque majeur pour le cancer du poumon est le tabagisme, donc les programmes de sevrage du tabac sont toujours les plus efficaces
- ◆ En ce qui concerne le dépistage de la tumeur du poumon par «low dose» CT les résultats des études récentes parlent pour une introduction d'un dépistage systématique du cancer du poumon dans un cadre assuré de la qualité avec des centres médicaux multidisciplinaires certifiés accompagnés d'études d'observation.
- ◆ Il est difficile de penser que les études de suivi vont changer cette direction, cela va plutôt aider à répondre à des questions ouvertes sur le «comment», «combien» et «qui».

### Take-Home Message

- ◆ Lungenkrebs weist die höchste krebsbedingte Sterblichkeit auf, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium.
- ◆ Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs ist das Rauchen, daher sind Raucherentwöhnungsprogramme nach wie vor am effektivsten.
- ◆ Bezüglich des Lungentumorscreenings mittels «low-dose» CT sprechen die Ergebnisse der aktuellen Studien für die Einführung eines systematischen Lungenkrebs-Screening in einem qualitätsgesicherten Programm mit zertifizierten, interdisziplinären medizinischen Zentren begleitet von Beobachtungsstudien.
- ◆ Es ist kaum zu erwarten, dass die Folgestudien diese Stossrichtung ändern werden, vielmehr werden diese helfen, offene Fragen zum «wie», «wie oft» und «wer» zu beantworten.

**Literatur:**

1. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*. Aug 4 2011;365(5):395-409.
2. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. Mar 4 2014;160(5):330-338.
3. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *The European respiratory journal*. Jul 2015;46(1):28-39.
4. Frauenfelder T, Puhan MA, Lazor R, et al. Early detection of lung cancer: a statement from an expert panel of the Swiss university hospitals on lung cancer screening. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2014;87(3):254-264.
5. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *The New England journal of medicine*. Jul 18 2013;369(3):245-254.
6. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*. Feb 2016;71(2):161-170.
7. Duffy SW, Field JK, Allgood PC, Seigneurin A. Translation of research results to simple estimates of the likely effect of a lung cancer screening programme in the United Kingdom. *British journal of cancer*. Apr 2 2014;110(7):1834-1840.
8. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *The New England journal of medicine*. Dec 3 2009;361(23):2221-2229.
9. Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung cancer*. Nov 2006;54(2):177-184.
10. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. Mar 2015;12(3):273-276.
11. Mortani Barbosa EJ, Jr. Lung cancer screening overdiagnosis: reports of overdiagnosis in screening for lung cancer are grossly exaggerated. *Academic radiology*. Aug 2015;22(8):976-982.
12. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *The New England journal of medicine*. Nov 6 2014;371(19):1793-1802.