

Welche Patienten profitieren von einem frühzeitigen Lungencreening?

Low-dose CT zur Lungenkrebsfrüherkennung

Lungen- oder Bronchialkarzinom ist eine der häufigsten und der am tödlichsten verlaufenden Krebsarten (1). Weltweit versterben insgesamt etwa so viele Menschen daran wie durch die vier nachfolgenden bösartigen Tumoren mit der höchsten Mortalität zusammen (Mamma-, Prostata-, Kolon- und Pankreaskarzinom) (2). In der Schweiz wird jährlich bei etwa 2500 Männern und 1700 Frauen Lungenkrebs diagnostiziert. 2000 Männer (23% aller Krebstoten) und 900 Frauen (13% aller Krebstoten) sterben jährlich daran (3). Während die Inzidenz des Bronchialkarzinoms bei den Männern abgenommen hat, hat sie sich dagegen in der gleichen Zeitspanne bei den Frauen beinahe verdoppelt. Die allgemein niedrige 5-Jahresüberlebensrate (14–16%) des Lungenkrebs lässt sich durch das häufig fortgeschrittene Stadium bei Diagnosestellung erklären (Union for International Cancer Control UICC Stadium III in 30% und Stadium IV in 40% der Fälle) (4).

Le cancer pulmonaire ou bronchique est un des cancers les plus fréquents et les plus mortels (1). Dans tout le monde environ autant de personnes meurent de ce cancer que des quatre tumeurs malignes suivantes qui dans l'ensemble ont la plus forte mortalité (cancer du sein, de la prostate, du côlon et le cancer du pancréas) (2). En Suisse, le cancer du poumon est diagnostiqué chaque année à environ 2500 hommes et 1700 femmes. 2000 hommes (23% de tous les décès par cancer) et 900 femmes (13% de tous les décès par cancer) meurent chaque année (3). Bien que l'incidence du cancer du poumon ait diminué chez les hommes, elle a presque doublé au cours de la même période chez les femmes. Le taux généralement faible de survie à 5 ans (14-16%) du cancer du poumon peut s'expliquer par le stade souvent avancé au moment du diagnostic (Union for International Cancer Control UICC stade III dans 30% et stade IV dans 40% des cas) (4).

Viele teilweise bereits länger zurückliegende Studien haben die Früherkennung von Lungenkarzinomen mit Hilfe konventioneller Röntgenaufnahmen des Thorax oder Sputum-Zytologie untersucht. Mit diesen Methoden konnte zwar die Detektionsrate der bösartigen Lungentumore, darunter auch von solchen im Frühstadium gesteigert werden, die mit Lungenkarzinom assoziierte Mortalität jedoch konnte nicht gesenkt werden (5–14).

Vor etwa 15 Jahren kam die strahlenarme Computer Tomographie (CT) in der Radiologie auf. Die Einführung dieser besser unter dem Namen low-dose CT bekannte Bildgebung eröffnete hier neue Möglichkeiten in Bezug auf das Lungencreening. Im Vergleich zu der bis anhin in diesen Programmen gebräuchlichen konventionellen Bildgebung befähigt diese Technik zur Detektion kleinerer Lungenrundherde



Dr. med. Sébastien Kopp
Basel

(15). Dabei ist ihrer Bezeichnung entsprechend die Strahlenbelastung der low-dose CT gegenüber der konventionellen CT Untersuchung substanzial reduziert mit am unteren Rande der technischen und gemäss der ALARA-Prinzipien (as low as reasonable achievable) für die Lungenrundherddetektion ausreichenden Bildqualität. Damit lässt sich die effektive Strahlendosis pro Untersuchung auf im Mittel weniger als 1.5 mSv reduzieren. Dies liegt deutlich unter dem Wert der natürlichen jährlichen Strahlenbelastung (16).

Evidenzbasierter positiver Effekt der Früherkennung von Lungenkrebs

Bis in jüngster Zeit existierte keine eindeutige Evidenz über einen positiven Effekt auf die Mortalität, die eine Früherkennung von Lungenkrebs mit sich bringen würde (17). 2011 allerdings wurden die viel beachteten Daten des US amerikanischen National Lung Screening Trial (NLST) publiziert. Diese gross angelegte randomisierte Studie untersuchte das Lungencreening mittels low-dose CT gegenüber konventionellen Röntgenaufnahmen in einer Population mit erhöhtem Risiko für Bronchialkarzinom. Die Studienteilnehmer waren dabei zwischen 55 und 74 Jahre alt, besaßen eine Raucheranamnese von mindestens 30 pack-years und mussten innerhalb der letzten 15 Jahre vor der Studie geraucht haben. Je nach Studienarm wurde entweder eine low-dose CT oder konventionelle Aufnahmen als Baseline Untersuchung durchgeführt. Die gleiche Bildgebung wurde anschliessend nach 12 und nach 24 Monaten wiederholt. Die Ergebnisse der Studie belegten im low-dose CT Studienarm einen Rückgang der Lungenkrebs-Mortalität um 20% und der gesamten Mortalität um 6.7% (18).

Als Folge dieser Studie wird zumindest in den USA neuerdings von mehreren medizinischen und chirurgischen Fachgesellschaften ein Lungencreening mittels low-dose CT empfohlen, basierend auf den im NLST formulierten Einschlusskriterien (19–22). Eine Zusammenfassung dieser Empfehlungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

In Europa wurden oder werden ebenfalls mehrere Kontrollstudien über die Verwendung von low-dose CT als diagnostische Methode zum Lungencreening durchgeführt. Die umfangreichste dieser randomisierten Studien, die niederländisch-belgische NELSON Studie, begann vor mehr als einer Dekade mit der Randomisierung der Hälfte der Teilnehmer in einem low-dose CT Studienarm mit insgesamt 3 jährlichen Bildgebungen und ein follow-up über

TAB. 1 Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zum CT Screening

	NCNN	ALA	AATS	ACCP und ASCO	ACS
Alter (Jahre)	55–74	55–74	55–79	55–79	55–74
Nikotinabusus (pack-years)	30	30	30	30	30
Zeitspanne des letzten Tabakkonsums (Jahre)	15	15	Keine Angaben	15	15
Weitere Empfehlungen	20 pack-years, Alter >50 Jahre und noch ein zusätzlicher Risikofaktor	–	20 pack-years, Alter >50 Jahre und 5% 5-Jahresrisiko	–	–
Intervall	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich

NCNN=National Comprehensive Cancer Network. ALA=American Lung Association. AATS=American Association of Thoracic Surgeons. ACCP=American College of Chest Physicians. **ASCO=American Society of Clinical Oncology. ACS=American Cancer Society.**

einen Zeitraum von 10 Jahren. Die andere Hälfte wurde in die Kontrollgruppe ohne Screening eingeteilt. Das Ziel der Studie ist es herauszufinden, ob eine Reduktion der Lungenkarzinom-Mortalität um mindestens 25% 10 Jahre nach Beginn der Randomisierung beobachtet werden kann. Die Schlussergebnisse werden frühestens im nächsten Jahr erwartet (23, 24). Die Trials in Europa werden, obwohl von der geringeren Teilnehmerzahl her nicht mit dem NLST vergleichbar, den Kenntnisstand und die Informationslage bezüglich low-dose Lungenscreening jedoch verbessern. Damit sollte in Zukunft die Entscheidung zur Planung und Gestaltung solcher Programme erleichtert werden (25).

Welche Patienten profitieren von einem frühzeitigen Lungenscreening?

Der Entscheidungsprozess, welche Population von einem low-dose CT Lungenscreening tatsächlich profitieren würde, ist anspruchsvoll. Dafür müssen sowohl die Risiken als auch der Nutzen einer solchen Strategie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Ein Früherkennungsprogramm sollte sich, wie andere Screening-Programme auch, auf Personen mit erhöhtem Bronchialkarzinom-Risiko konzentrieren. Nicht empfohlen wird ein solches Programm für eine Population mit erwartetem ungünstigem Nutzen-Risiko-verhältnis, beispielsweise bei fehlender Raucheranamnese (26). Im Kollektiv des NLST mussten beispielsweise 320 Probanden mittels 3 jährlicher low-dose CT untersucht werden, um einem Lungenkrebs-Todesfall vorzubeugen (18). Dieser Vorteil muss aber dem möglichen verursachten Schaden gegenübergestellt werden. Im low-dose CT Studienarm betrug die Mortalitätsrate und die Rate an schwerwiegenden Komplikationen nach diagnostischem Work-up von nachgewiesenen gutartigen Lungenrundherden 4.1 respektive 4.5 pro 10000 Teilnehmern (18) gegenüber 1.1 und 1.5 pro 10000 Personen im Studienarm mit konventionellen Aufnahmen (15, 18). Auch sollten die durch falsch positive Befunde verursachten Ängste und Unannehmlichkeiten in die Analyse des Nutzen-Risikoverhältnisses miteinfließen. Des Weiteren kann das Lungenscreening auch eine Überdiagnose zur Folge haben. In diesem Fall werden Karzine erkannt, die unbehandelt subklinisch verlaufen wären (27).

Trotz der niedrigen Strahlenexposition der low-dose CT sollte bedacht werden, dass repetitive Untersuchungen im Rahmen eines Lungenscreening Programms die Strahlenexposition der Teilnehmer kumulativ substantiell erhöhen würde. In der NLST wurde beispielsweise jeder Teilnehmer einer kumulativen Strahlenbelas-

tung von durchschnittlich 8 mSv ausgesetzt. Den Schätzungen nach einem Model von Bach et al. zufolge würde diese Exposition einen Krebstod pro 2500 Teilnehmern nach sich ziehen (15). Daraus folgerten die Autoren, dass in diesem spezifischen untersuchten NLST Kollektiv der Screening-gebundene Nutzen der Reduktion der Mortalität das Risiko der kumulativen Strahlenbelastung überwiegen würde. Dies müsse aber nicht auf jüngere Personen (<42 Jahre) oder auf eine Niedrigrisiko-Population ausserhalb der Einschlusskriterien zutreffen (15, 28).

Mit Blick auf die zu erwartenden Kosten eines derartigen Programmes konnte eine US-amerikanische Studie kürzlich die Kosteneffizienz des CT Screenings bestätigen (29). Bislang existieren jedoch noch keine analogen Zahlen für die Schweiz.

Dr. med. Sébastien Kopp
Dr. med. Saeed Al Sayari
Prof. Dr. med. Jens Bremerich

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel
 sebastien.kopp@usb.ch

PD Dr. med. Tilo Niemann

Institut für Radiologie, Kantonsspital Baden

Take-Home Message

- ◆ Gegenwärtig existieren noch wenige wissenschaftlich belegte Daten über die Vor- und die Nachteile des low-dose CT Lungenscreenings.
- ◆ Daher sollten zur Festlegung der Risikopopulation, welche am ehesten von einer derartigen Früherkennung profitieren würde, die gleichen Kriterien wie für das NLST Studienkollektiv zur Anwendung kommen (26).
- ◆ In einer kürzlich veröffentlichten Studie wiegen in der NLST Population die Vorteile eines low-dose CT Screening Programms in Individuen mit multiplen Risikofaktoren die potentiellen Schäden deutlich auf (30).
- ◆ Die Wichtigkeit einer individuellen Risikostratifizierung in Lungenkrebs Früherkennungsprogrammen wird darin möglicherweise aufgezeigt.
- ◆ Vermutlich würde dadurch die Kosteneffizienz des low-dose CT Lungenscreening-Programms weiter verbessert (30). Kürzlich wurde für das US-Versicherungssystem Medicare eine Vorlage eingereicht zur Kostenübernahme durch die Versicherung (31).

Message à retenir

- ◆ Actuellement ils n'existent encore peu de données scientifiquement documentées sur les avantages et les inconvénients du dépistage par CT du poumon à faible dose
- ◆ La définition de la population à risque la plus à même de profiter d'un tel programme de dépistage devrait se baser sur les mêmes critères que la population de l'étude NLST
- ◆ Dans une étude récente publiée dans la population NLST les avantages de programme de dépistage de CT à faible dose chez les personnes présentant de multiples facteurs de risque emportent largement les dommages potentiels (30)
- ◆ L'importance d'une stratification individuelle du risque dans les programmes de dépistage du cancer du poumon est potentiellement démontrée
- ◆ On peut supposer que par cela les coûts du low dose CT programme de dépistage de CT programme du dépistage du poumon seraient encore améliorés (30). Récemment, un modèle pour le remboursement par l'assurance a été soumis au système d'assurance américaine Medicare (31)

Literatur:

1. Ferlay J et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–2917
2. Jemal A et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277–300
3. Bouchardy C et al. Krebs in der Schweiz, Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007. Neuchâtel, NICER und Bundesamt für Statistik, 2011
4. Howlander N et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
5. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population. *Chest* 1986;89(4 suppl):324S–325S
6. Tockman MS, Mulshine JL. Sputum screening by quantitative microscopy: a new dawn for detection of lung cancer? *Mayo Clin Proc.* 1997;72(8):788–90
7. Prorok PC et al. Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials.* 2000;21(6)(suppl):273S–309S
8. Payne PW et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a reexamination of a portion of the National Cancer Institute Co-operative Early Lung Cancer Study. *Mayo Clin Proc* 1997;72(8):697–704
9. Palmisano WA et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res* 2000;60(21):5954–8
10. Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer* 2000;89(11)(suppl):2356–62
11. Mao L et al. Detection of oncogene mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer. *Cancer Res* 1994;54(7):1634–7
12. Kubik A, Polák J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57(12):2427–37
13. Fontana RS et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986;28(8):746–50
14. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968;23(4):414–20
15. Bach PB et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418–29
16. Mettler FA Jr et al. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008;248:254–63
17. Patz EF Jr et al. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1627–33
18. Aberle DR et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409
19. American Lung Association. Providing guidance on lung cancer screening to patients and physicians. April 23, 2012. <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening-guidelines/lung-cancer-screening.pdf>
20. Jacobson FL et al. Development of The American Association for Thoracic Surgery guidelines for low-dose computed tomography scans to screen for lung cancer in North America: recommendations of The American Association for Thoracic Surgery Task Force for Lung Cancer Screening and Surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:25–32
21. Jaklitsch MT et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:33–8
22. Wender R et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013;63:106–17
23. Van Iersel CA et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120:868–74
24. Van Klaveren RJ et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221–9
25. Field JK et al. CT screening for lung cancer: countdown to implementation. *Lancet Oncol* 2013;14(13):e591–600