

Trotz vieler offener Fragen: Das Lungenkrebs-Screening mittels CT rettet Leben!

Albrecht Breitenbücher

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Das Lungenkarzinom ist mit rund 2800 Toten pro Jahr bei ca. 3600 Neuerkrankungen für die meisten Krebstodesfälle in unserem Land verantwortlich. Da trotz Fortschritten in der Onkologie eine Heilung nur in frühen Stadien mittels Resektion möglich ist und sich der Lungenkrebs über Jahre entwickelt, liegt es nahe, frühe Lungenkarzinome bei Risikogruppen mittels Screening zu suchen. Dennoch wurde das Screening des Lungenkrebses bisher nicht empfohlen, da in den 70er Jahren mehrere grössere randomisierte Studien negativ ausfielen, die den Nutzen eines Screenings mittels Thoraxröntgenbild und/oder Sputumzytologie untersuchten. Zwar fanden sich in den Interventionsgruppen häufiger frühe Karzinome, eine Reduktion der fortgeschrittenen Stadien oder der Todesfälle konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Als Erklärung wurde ein *overdiagnosis bias* angenommen, aber auch methodische Unzulänglichkeiten, wie eine ungenügende Compliance in der Screeninggruppe bzw. eine «Kontamination» durch ebenfalls durchgeführte Thoraxbilder in der Kontrollgruppe, wurden angeführt. Weiter wurden keine Frauen eingeschlossen, bei denen bekannterweise häufiger periphere Karzinome auftreten und die deshalb mehr vom Screening mittels Bildgebung profitieren könnten. Auch hat sich seither das Verhältnis von den zentralen Platten- hin zu den peripheren Adenokarzinomen verschoben.

Anfang der 90er Jahre wurde das Interesse am Lungenkrebs-Screening neu durch die Einführung des *low-dose*-Spiral-CT belebt, das sich als drei- bis viermal sensitiver als das konventionelle Thoraxröntgenbild erwies. Das Spiral-CT, insbesondere unter Verwendung der Mehrzeilengeräte, erlaubt eine Bildakquisition in nur einem Atemzug, so dass Atemartefakte weitgehend ausbleiben. Zur Erfassung peripherer Knoten ist kein Kontrastmittel erforderlich, und durch Verwendung spezieller Algorithmen (*low-dose*-Protokolle) konnte eine deutliche Reduktion der Strahlendosis bei genügender Bildqualität erreicht werden. Bis vor Kurzem lagen nur die Resultate von einarmigen Machbarkeitsstudien vor, in denen die beiden Techniken am gleichen Kollektiv verglichen wurden. Zur Beantwortung der Frage, ob sich mit dem CT-basierten Screening die tumorspezifische und allgemeine Mortalität des Lungenkrebses senken lässt, sind jedoch randomisierte Studien mit zwei Armen notwendig.

Erste Resultate einer solchen Studie wurden am 4. November 2010 vom *National Cancer Institute*, dem Sponsor des *National Lung Screening Trials (NLST)*, in einer Pressemitteilung veröffentlicht [1, 2]. Es handelt sich dabei um eine grossangelegte multizentrische Studie, in

die von 2002 bis 2004 53 000 Raucher und Exraucher im Alter von 55 bis 74 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens 30 *pack-years* eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert wurden. In der Screeninggruppe wurden in jährlichen Abständen drei *low-dose*-Spiral-CTs, in der Kontrollgruppe drei konventionelle Thoraxaufnahmen durchgeführt und anschliessend die Teilnehmer über fünf Jahre nachkontrolliert. Die Studie wurde am 20. Oktober 2010 vorzeitig abgebrochen, da sich im CT-Arm der Studie 20,3% weniger Todesfälle durch Lungenkrebs fanden (354 versus 442). Die Gesamtmortalität war jedoch nur um 7% tiefer, und es bleibt bis zur vollständigen Publikation der Studie in den nächsten Monaten abzuwarten, was die Gründe hierfür sind. Dennoch ist es sehr bemerkenswert, dass erstmals in einer gut gemachten randomisierten Screeningstudie die Lungenkrebsmortalität gesenkt wurde.

Noch nicht abgeschlossen sind mehrere kleinere europäische doppelarmige Studien, wie zum Beispiel der italienische DANTE-Trial, von dem Interimsresultate vor einem Jahr publiziert wurden [3]. In diese Studie wurden 2472 Raucher oder Exraucher (≥ 20 *pack-years*, nur Männer) aufgenommen, die mittels *low-dose*-CT oder nur klinischen Kontrollen über vier Jahre untersucht wurden. Nach einer medianen Beobachtungszeit von nur 33 Monaten waren die Mortalität an Lungenkrebs und die Gesamtmortalität in beiden Armen vergleichbar. In den Niederlanden und Belgien läuft seit 2004 der NELSON-Trial mit über 15 000 Risikopatienten beiderlei Geschlechts, wobei die Screeninggruppe ein *low-dose*-CT zu Beginn, nach einem und drei Jahren erhielt [4]. In den *Danish-Lung-Cancer-Group (DLCG)*-Trial wurden etwas über 4000 Teilnehmer aufgenommen, wobei im Screeningarm jährliche *low-dose*-CTs über fünf Jahre angefertigt wurden [5]. Diese Studien unterscheiden sich vom nordamerikanischen NLST darin, dass den Kontrollgruppen keine konventionellen Thoraxbilder angeboten wurden und somit der eigentliche Nutzen des Screenings beurteilt werden kann. Die definitiven Resultate dieser Studien sind jedoch erst ab 2015 zu erwarten.

Es bestehen allerdings verschiedene Bedenken gegen das Lungenkrebs-Screening mittels CT, wie beispielsweise die Darstellung vieler falsch-positiver, nicht-maligner Befunde. Die entsprechenden Daten des NLST sind noch nicht bekannt, jedoch fand sich in einer Pilotstudie im Vorfeld dieses Trials nach zwei Screeninguntersuchungen mit einem Abstand von einem Jahr bei kumulativ 33% der Patienten ein falsch-positives Screeningergebnis. Diese Befunde wurden mehrheitlich mittels CT nachkontrolliert, was meistens zur Ent-

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

kräftung des Malignomverdacht genügt. Dennoch mussten 7% der Teilnehmer mit falsch-positivem Screening invasive Folgeuntersuchungen über sich ergehen lassen [6]. Falsch-positiv Screeningergebnisse haben häufig psychologische Belastungen zur Folge, wobei auch diesbezüglich resp. betreffend Lebensqualität die Daten des NLST weiter analysiert werden. Weiter ist das Risiko der kumulativen Strahlenbelastung durch repetitive CTs nicht zu vernachlässigen. Die Strahlenbelastung des CT-Thorax mit *low-dose*-Technik ist zwar drei- bis viermal geringer als mit konventioneller Technik, jedoch entspricht die effektive Äquivalenzdosis von ca. 1,5 mSv immer noch der von ca. 70 Thorax-Übersichtsaufnahmen. Ärzte und Patienten sollten deshalb vor dem Entscheid zu einem Lungenkrebscreening die hohe Zahl falsch-positiver Resultate, die möglichen Risiken und die theoretischen Benefits diskutieren. Alle diese Bedenken und Nachteile müssen selbstverständlich gegen den Vorteil der Reduktion der Lungenkrebstodesfälle aufgewogen werden. Schliesslich könnten die ökonomischen Konsequenzen für das Gesundheitssystem beträchtlich sein. Zurzeit existieren jedoch noch keine verlässlichen Daten über die Gesamtkosten oder Kosten pro gewonnenes Lebensjahr.

Angesichts der eindeutigen Studienresultate betreffend die Mortalität ist es jedoch anzunehmen, dass die Nachfrage nach einem Lungenkrebscreening mittels CT zunehmen wird. Die pneumologischen und radiologischen Fachgesellschaften sind deshalb gefordert, für einen verantwortungsvollen Einsatz der Methode zu sorgen. Als Einschlusskriterien könnten die gleichen wie im NLST verwendet werden (Raucher oder Exraucher im Alter von 55 bis 74 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens 30 *pack-years*). Weiter sind Qualitätskriterien betreffend Technik (*low-dose*-Protokolle) und Befundung (Weiterbildung der Radiologen, eventuell Doppelbefundungen) zu definieren und zu kontrollieren. Auch ist die Finanzierung zu regeln, wobei zur Übernahme durch die Krankenversicherungen Kosten und Wirksamkeit in einem angemessenen Verhältnis stehen müssen. Die Kosten von heute ca. 400 Schweizer Franken für ein konventionelles CT können möglicherweise für die Screeninguntersuchungen reduziert werden, da der Aufwand etwas geringer ist (kurze Un-

tersuchungszeiten, kein Kontrastmittel erforderlich). Schliesslich sind Empfehlungen für die Dauer der Kontrollintervalle und Indikationen für invasive Abklärung zu erarbeiten in Abhängigkeit der Grösse und morphologischen Charakteristika der Befunde. Selbstverständlich ersetzt das Screening nicht die Bemühungen, das Rauchen zu vermindern, insbesondere bei jüngeren Personen. Mit Antiraucherkampagnen allein können die Erkrankungsfälle aber kurz- und mittelfristig kaum vermindert werden, da das Risiko nur sehr langsam abnimmt. So treten heute bereits mehr Lungenkrebs bei Exrauchern als bei Rauchern auf.

Zusammenfassend wurde erstmals objektiv gezeigt, dass bei älteren asymptomatischen Risikopatienten ein Lungenkrebscreening mittels *low-dose*-Spiral-CT Leben retten kann. Diese Resultate werden zweifellos für viele Jahre einen grossen Einfluss auf unsere Praxis betreffend Früherkennung und Management des Lungenkrebses haben.

Korrespondenz:

Dr. med. Albrecht Breitenbücher
Leitender Arzt Pneumologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
albrecht.breitenbuecher@ksbh.ch

Literatur

- 1 <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/NLSTresultsRelease>.
- 2 National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*. 2010 Nov 2 [Epub ahead of print]. <http://radiology.rsna.org/content/early/2010/10/28/radiol.10091808.long>.
- 3 Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. for the DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:445–53.
- 4 Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, 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(4):868–74.
- 5 Ashraf H, Tonnesen P, Pedersen JH, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax*. 2009;64:388–92.
- 6 Crowell JM, et al. Cumulative Incidence of False-Positive Test Results in Lung Cancer Screening. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:505–12.