

To screen or not to screen – Lungenkarzinomfrüherkennung in der Schweiz

Malcolm Kohler^{a, b}, Milo Puhan^c, Walter Weder^{b, d}, Thomas Frauenfelder^e, für die Expertengruppe Lungenkarzinomscreening in der Schweiz*

Das Lungenkarzinom ist weltweit die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung [1]. Obwohl in den letzten Jahren gewisse Fortschritte in der chirurgischen und nicht-operativen Behandlung des Lungenkarzinoms gemacht wurden, zeichnet sich das Lungenkarzinom durch eine ungünstige Langzeitprognose aus. Die aktuellen Fünfjahresüberlebensdaten bewegen sich in den meisten westlichen Ländern in der Region zwischen 15 und 20%, was Ausdruck von oftmals im fortgeschrittenen Stadium festgestellten Tumoren ist (30% UICC-[Union of International Cancer Control]-Stadium III und 40% -Stadium IV). In der Schweiz sterben jährlich rund 2900 Menschen an den Folgen eines Lungenkarzinoms [2]. Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass bereits seit einigen Jahrzehnten nach einer geeigneten Methode zur Früherkennung des Lungenkarzinoms gesucht wird, um Karzinome in einem frühen, kurativ behandelbaren Stadium zu diagnostizieren und damit einen sogenannten «stage shift» zu induzieren. Frühere Studien haben gezeigt, dass ein Lungenkarzinom-Screening mit konventionellem Thorax-Röntgen kombiniert mit zytologischen Untersuchungen des Sputums mehr Lungenkarzinome in weniger fortgeschrittenem Tumorstadium detektieren kann, aber ohne Reduktion der fortgeschrittenen Stadien (fehlender «stage shift») und ohne Einfluss auf die Mortalität [3, 4].

Die aktuellen 5-Jahres-Überlebensdaten bei Lungenkarzinom-Patienten bewegen sich in den meisten westlichen Ländern zwischen 15 und 20%

Mit der Einführung der Niedrig-Dosis-Computertomographie (LDCT) vor rund zehn Jahren wurde ein diagnostisches Verfahren mit grosser Sensitivität für die Erkennung von Lungenrundherden verfügbar, das die Früherkennung des Lungenkarzinoms potentiell vereinfacht. Die 2011 publizierten Ergebnisse des *National Lung Screening Trials* (NLST) zeigten, dass ein CT-Screening in einer Risikopopulation mit mindestens 30 pack years (py) zu einer Reduktion der Lungenkarzinom-assoziierten Mortalität um 20% führt [5]. Die Resultate des NLST haben weltweit die Diskussion bezüglich der Einführung von nationalen Lungenkarzinom-Screening-Programmen entfacht, so auch in der Schweiz. Vor diesem Hintergrund hat sich 2012 eine interdisziplinäre Gruppe mit Vertretern aller fünf Universitätsspitäler der Schweiz formiert und ein ausführliches Positionspapier zu diesem Thema verfasst [6].

Im Folgenden wird die vorhandene Evidenz von klinischen Studien kritisch beleuchtet und deren mögliche Bedeutung für die Schweiz erklärt.

Evidenz von klinischen Studien

In einer kürzlich erschienenen systematischen Review sind die Ergebnisse von acht randomisierten, kontrollierten und 13 Kohortenstudien zum Thema CT-basiertes Lungenkarzinom-Screening zusammengefasst [7]. Zurzeit liegen die Ergebnisse von vier randomisierten, kontrollierten Studien vor, in welchen der primäre Endpunkt die Lungenkarzinom-assoziierte Mortalität war. In der grössten dieser Studie, dem NLST, wurden insgesamt mehr als 50 000 Raucher und Ex-Raucher (mindestens 30 py, Rauchstopp vor weniger als 15 Jahren) im Alter von 55 bis 74 Jahren zu jährlichen LDCT oder konventionellen Thorax-Röntgen-Aufnahmen über drei Jahre randomisiert [5]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,5 Jahren wurden in der LDCT-Gruppe 247 und in der Thorax-Röntgen-Gruppe 309 Lungenkarzinom-assoziierte Todesfälle pro 100 000 Teilnehmer festgestellt, was einer relativen Reduktion der Lungenkarzinom-assoziierten Mortalität um 20% und einer absoluten Reduktion um 0,3% entspricht. Davon lässt sich ableiten, dass 320 Personen mit erhöhtem Risiko für ein Lungenkarzinom mit LDCT über drei Jahre untersucht werden müssen, um einen Lungenkarzinom-assoziierten Todesfall zu verhindern. In den anderen, deutlich kleineren, randomisierten, kontrollierten Studien, dem *Danish Lung Cancer Screening Trial* (DLCST) [8], dem *Multicentric Italian Lung Detection Trial* (MILD) [9] sowie dem *Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays Trial* (DANTE) [10], konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität mit LDCT-Screening gegenüber keinem Screening gezeigt werden. Der positive, mittelfristige Effekt des LDCT-Screenings auf die Lungenkarzinom-assoziierte Mortalität im NLST ist jedoch unter Berücksichtigung einiger wichtigen Überlegungen zu beurteilen. Obwohl die Bestrahlungsdosis einer LDCT mit ungefähr 1,5 mSv rund vier- bis fünfmal niedriger ist als diejenige einer normalen Thorax-CT, bedeutet LDCT-Screening eine substantielle zu-

^a Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich

^b Lungen- und Thoraxonkologiezentrum, UniversitätsSpital Zürich

^c Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich

^d Klinik für Thoraxchirurgie, UniversitätsSpital Zürich

^e Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, UniversitätsSpital Zürich

* Expertengruppe Lungenkarzinomscreening in der Schweiz Bremerich J, Christe A, Frauenfelder T, Kohler M, Lazor R, Montet X, Niemann T, Puhan MA, Von Garnier C, Weder W; in Zusammenarbeit mit Brutsche M und Gautschi O für die SAKK.

sätzliche Strahlenexposition. Im NLST wurde die zusätzliche Strahlenexposition zwischen 4 und 8 mSv geschätzt [5, 7]. Aufgrund von Expositionsmodell-Rechnungen von Daten aus dem NLST ist mit einem Karzinom-assoziierten Todesfall pro 2500 am Screening teilnehmenden Personen zu rechnen

Mit der Niedrig-Dosis-Computertomographie (LDCT) wurde ein diagnostisches Verfahren mit grosser Sensitivität für die Erkennung von Lungenrundherden verfügbar, das die Früherkennung des Lungenkarzinoms potentiell vereinfacht

und solchen mit niedrigerem Lungenkarzinomrisiko fraglich, auch wenn mit der heutigen Generation von Geräten die Strahlenexposition tiefer ist.

Obwohl das Lungenkarzinom-Screening möglicherweise zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion von Morbidität und Mortalität führt, sollte die psychische Belastung durch Screening-Untersuchungen nicht unterschätzt werden. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da im NLST rund 96% aller Befunde falsch-positiv waren. Daten einer Subgruppenanalyse aus dem *Dutch-Belgian Randomised Lung Cancer Screening Trial* (NELSON) lassen vermuten, dass rund die Hälfte aller mit CT untersuchten Personen gestresst sind, während sie auf das Resultat der Screening-Untersuchung warten [11].

Die vorher erwähnte hohe Zahl von falsch-positiven Befunden erfordert eine bessere Diskriminierung der im

Gemäss der NLST-Studie müssen 320 Personen mit erhöhtem Risiko für ein Lungenkarzinom mit LDCT über drei Jahre untersucht werden, um einen Lungenkarzinom-assoziierten Todesfall zu verhindern

LDCT gefundenen Knoten. Die in der NLST angewendeten Schemata für Verlaufskontrollen führen zu einer Zunahme von CT-Untersuchungen. Hier scheint der Ansatz des NELSON-Trial, das Volumen der Lungenrundherde als Beurteilungsgrundlage zu nehmen, zu einer deutlichen Abnahme der falsch-positiven Befunde zu führen [12, 13].

Ein weiterer wichtiger, offener Punkt ist die Kosteneffizienz von Lungenkarzinom-Screening mittels LDCT. Aufgrund der NLST-Daten haben verschiedene Autoren Schätzungen durchgeführt, was die Kosten für ein *Quality-adjusted life year* (QALY) sind. McMahon et al. berechneten Kosten von 126 000–169 000 US-Dollar pro QALY für Raucher und Ex-Raucher (mindestens 20 py) im Alter zwischen 50 und 74 Jahren [14]. Wenn LDCT-Screening-Untersuchungen auf Personen mit mindestens 40 py beschränkt würden, könnten die Kosten pro QALY auf 110 000–166 000 Dollar reduziert werden. Würde das LDCT-Screening in Kombination mit einem Raucherentwöhnungsprogramm bei ≥ 50 -jährigen Rauchern resp. Ex-Rauchern mit mindestens 20 py durch-

geführt, könnten die Kosten pro QALY auf rund 75 000 Dollar reduziert werden [14]. Diese Kosten sind allerdings deutlich höher als diejenigen für ein Kolonkarzinom-Screening (13 000–32 000 Dollar pro QALY) oder ein Mammakarzinom-Screening (48 000 Dollar pro QALY).

Bedeutung für die Schweiz

Aufgrund der vielen noch unbeantworteten Fragen ist eine Einführung eines flächendeckenden Lungenkarzinom-Screening-Programms in der Schweiz aus Sicht der Autoren noch verfrüht. Die Ergebnisse von gross angelegten Lungenkarzinom-Screening-Studien aus Europa wie etwa dem NELSON-Trial und weitere Analysen des NLST werden dazu beitragen, eine bessere Entscheidungsgrundlage zu schaffen, ob ein Lungenkarzinom-Screening-Programm in der Schweiz sinnvoll ist oder nicht. Bis mehr Evidenz zu diesem Thema vorhanden ist, sollten CT-Untersuchungen zur Früherkennung des Lungenkarzinoms in der Schweiz nur im Rahmen einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit Anschluss an ein Register durchgeführt werden [6]. Damit können wichtige offene Fragen beantwortet werden, wie beispielsweise diejenige nach den mit Lungenkarzinom-Screening verbundenen Kosten im Gesundheitssystem der Schweiz.

Schlussfolgerungen

Das Lungenkarzinom ist die häufigste zum Tod führende maligne Erkrankung, die oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Eine Früherkennung des Lungenkarzinoms wird deshalb angestrebt. Bisher konnte nur eine randomisierte, kontrollierte Studie einen positiven Effekt von Lungenkarzinom-Screening mittels LDCT auf die Mortalität beweisen. Die Reduktion der Mortalität um 20% in dieser Studie ist allerdings eindrucklich. Die möglichen Vorteile von LDCT-Screening müssen kritisch gegenüber den möglichen Nachteilen (z.B. viele falsch-positive Befunde) abgewogen werden. Zudem bleiben zurzeit viele wichtige Fragen unbeantwortet, so dass momentan ein Lungenkarzinom-Screening in der Schweiz nur in Institutionen, wo sämtliche beteiligten Fachspezialisten eng zusammenarbeiten und ein Qualitätsregister geführt wird, im Rahmen einer Studie stattfinden sollte. Ein generelles, unkontrolliertes Lungenkarzinom-Screening ist zurzeit nicht zu empfehlen.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Malcolm Kohler
Klinikdirektor Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[malcolm.kohler\[at\]usz.ch](mailto:malcolm.kohler[at]usz.ch)

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.