

## Lungenkrebs-Screening: ja unbedingt, aber...

Thomas Frauenfelder, Walter Weder, UniversitätsSpital Zürich

### Einleitung

Lungenkrebs ist die häufigste krebsbezogene Todesursache in der Schweiz und in weiten Teilen der Welt. In der Schweiz stirbt jeder 20. Mensch an Lungenkrebs. Lungenkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und Frauen und verursacht mit Abstand am meisten Krebssterbefälle. Nachdem klar gezeigt werden konnte, dass ein Screening mit konventionellem Thoraxröntgen nicht wirksam ist, kam der erste große Durchbruch für das Lungenkrebs-Screening mit der Veröffentlichung des NLST 2011<sup>1</sup>. Die Studie zeigte eine relative Reduktion von 20% 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)<sup>2</sup>, welche allen aktiven oder ehemaligen starken Rauchern das Lungenkrebs-Screening empfehlen. Diese eindrucksvolle Reduktion der Mortalität in der CT-gescreeneten Population wurde kaum so erwartet und sollte nicht ohne Konsequenzen bleiben. In den Vereinigten Staaten werden nun auch die Kosten für das Screening durch Versicherungen übernommen.

In Europa wurde bisher kein systematisches Lungenkrebs-Screening Programm für die Bevölkerung umgesetzt. Zunächst sollten einige wichtige offene Fragen durch die Ergebnisse der laufenden europäischen Screening Studien beantwortet werden<sup>3</sup>, insbesondere die 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 des Lungenkrebs-Screening, basierend auf verschiedenen Szenarien in einem nationalen Setting.



Thomas Frauenfelder



Walter Weder

In der Schweiz formierte sich 2012 eine universitäre Gruppe von Radiologen, Pneumologen, Thoraxchirurgen, Onkologen und Epidemiologen, welche sich aktiv mit dem Thema «systematisches Lungentumorscreening» in der Schweiz befasste und 2014 Empfehlungen zur Einführung des Lungenkrebs-Screening in einem umfassenden, qualitätsgesicherten Programm in zertifizierten, interdisziplinären medizinischen Zentren der ganzen Schweiz abgab<sup>4</sup>. Diese Gruppe befasst sich seither aktiv mit der systematischen Einführung des Screenings auf nationaler Ebene.

### Was wir wissen

#### - 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<sup>2</sup>, die vor allem auf der NLST Studie basieren, beinhalten alle Personen im Alter zwischen 55 und 74, mit einer Raucheranamnese von  $\geq 30$  Packett-Jahren, die aktuelle Raucher waren oder vor weniger als 15 Jahren aufgehört hatten. Eine eingehende Analyse der NLST durch Kovalchik et al.<sup>5</sup> zeigte, dass es erhebliche

Unterschiede in der Zahl der Fälle von erkanntem 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 am 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 entdeckten Tumor reduziert werden. Diese Daten wie auch die der britischen Lungentumorscreening Studie<sup>6</sup>, welche sich für eine Altersperiode zwischen 60 und 75 Jahren ausspricht, sprechen für eine Neubewertung der Einschlusskriterien. Aktuell läuft eine entsprechende epidemiologische Studie mit einer Modellrechnung für die Schweiz um diejenigen Einschlusskriterien zu definieren, welche auf Grund der Bevölkerungsstruktur, Raucherprävalenz und anderen Faktoren am meisten Sinn machen.

## *- Das Screening-Intervall*

Die aktuellen Empfehlungen sind hier sehr unterschiedlich. Aktuell wird ein Screening über 3 Jahre mit einem Screeningintervall von 1 Jahr empfohlen. Für den anschliessenden Zeitabschnitt gehen die Empfehlungen auseinander. Die USPSTF<sup>2</sup> empfiehlt ein jährliches Screening für die gesamte Periode: Jedoch zeigte z.B. Duffy et al.<sup>7</sup>, 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 ein Hinweis dafür sein, dass ein zweijähriges Screening auch aus gesundheitsökonomischen Bedingungen gerechtfertigt 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 es die computergestützte Lungenrundherdauswertung und Dokumentation, wobei verschiedenen Studien<sup>8,9</sup> gezeigt haben, dass volumetrische Messungen für die Bewertung der Wachstumsrate (Tumorverdoppelungszeit) sinnvoll sind, um die Rate der falsch-positiven zu reduzieren. 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 evtl. auch Biomarkers 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 Roentgenology eine 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 die positiven Vorhersagewerte in CT-Screening mit minimaler Beeinträchtigung der Sensitivität für den Nachweis von Malignität<sup>10</sup> erhöht.

## *- Überdiagnose*

Die Schätzungen der Überdiagnose in der Literatur schwanken stark, von 2% bis 3% auf 18% bis 19%, abhängig von verschiedenen Modellen und Annahmen<sup>11</sup>. 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 im Bereich 2%-10%, jedoch kann diese Zahl durch die oben erwähnte Standardisierung auf ein akzeptables Mass verringert werden.

## *- Ökonomische Aspekte*

Die NLST-Gruppe hat einen Wert von \$ 81'000 pro QALY errechnet<sup>12</sup>. 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 kommt der Wahl der Zielpopulation eine grosse Bedeutung zu, da diese eine grosse Hebelwirkung auf die Gesamtkosten des Screenings hat. Die aktuellen Vorgaben des USPSTF<sup>2</sup> führen eher zu noch höheren Werten pro QALY.

## *- Die Strahlenbelastung*

Ein CT Dosis Index (CTDI<sub>vol</sub>) 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 CTDI<sub>vol</sub> von 2,5 mGy<sup>3</sup> führt. Mit den jüngsten technischen Verbesserungen ist eine weitere wesentliche Verringerung der Strahlenbelastung von 80% auf ein Niveau 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 Jahre. 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 mit klinischen Standardprotokollen (ca. 4mSv) durchgeführt wer-

den. Aus diesem Grund sollten Verlaufsuntersuchungen so lange wie möglich innerhalb des Screening-Programms bleiben.

## Was wir empfehlen

Trotz der noch offenen Fragen empfehlen wir, basierend auf den Ergebnissen der abgeschlossenen Lungenkrebs-Screening-Aktivitäten die Einführung eines systematischen Lungenkrebs-Screening in einem qualitätsgesicherten Rahmen mit zertifizierten, interdisziplinären medizinischen Zentren begleitet von Beobachtungsstudien unter folgenden Voraussetzungen:

- Akkreditierte medizinische Zentren mit fachübergreifenden Know-how und dem Zugang zu ausgebildeten Fachkräften, einschließlich von mindestens Radiologen, Pneumologen, Thoraxchirurgen, Onkologen und Pathologen.
- Integration eines etablierten Raucherentwöhnungsprogramms.
- Umfassendes Screening-Programm für die gesamte Zeit, welche das Spektrum, bestehend aus Einschluss, Follow-up und potenziellen Wiedereintritt abdeckt.
- Einschlusskriterien: Alter zwischen 55 und 74 Jahren, mindestens 30 Packet-Jahre und Ex-Raucher, die das Rauchen in den letzten 15 Jahren gestoppt haben.
- Standardisiertes Vorgehen, um interessierte Personen sachlich und unabhängig zu informieren und zu beraten, ob das Screening mit all seinen möglichen Konsequenzen Sinn macht.
- Standardisierte Arbeitsanweisungen für die Bildaufnahme, volumetrische Lungenrundherd-Bewertung, positive Screening-Ergebnisse und deren Management sowie die Überwachung von falsch-positiven Ergebnissen und des Ausmasses der iatrogenen Komplikationen und geeignete Konsequenzen.
- Erfassen von Lungenkrebs-Screening-Daten in einem nationalen Lungentumor-Screening-Register.

## Zusammenfassung

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. Der NLST zeigte einen Überlebensvorteil

von 20% für das Screening von Personen mit einem hohen Risiko durch Low-dose CT. Er liess aber diverse Fragen ungeklärt. Diese Fragen können nur in einem systematischen Screening evaluiert werden. Deshalb empfehlen wir die Einführung eines solchen unter den obgenannten Vorgaben, wobei die Etablierung von Standards und die Einrichtung eines nationalen Register von entscheidender Bedeutung sind.

## Referenzen

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.

Einreichungsdatum: 5. Februar 2016

## Korrespondenz:

Prof. Dr. Walter Weder  
Klinikdirektor, Ärztlicher Co-Direktor  
UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Thoraxchirurgie  
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich  
walter.weder@usz.ch