

Ja, aber ...

# Ist das Screening zur Früherkennung von Lungenkrebs sinnvoll?

Lungenkrebs ist die häufigste krebsbezogene Todesursache in der Schweiz und in weiten Teilen der Welt. In der Schweiz stirbt jede 20. Person 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 Lungenkrebs-Screening mit der Veröffentlichung des NLST 2011 (1). Die Studie zeigte eine relative Reduktion von 20% in der Lungenkrebsmortalität für die Niedrigdosis-CT-Gruppe im Vergleich zum konventionellen Thoraxröntgen.

Seither stehen Hausärzte im Spannungsfeld zwischen der Evidenz aus Studien zum Niedrigdosis-CT (LDCT)-Screening auf Lungenkrebs und der Praxisrealität in der Schweiz. Immer mehr (Nicht)Raucher verlangen nach dieser Untersuchung.

Aber haben wir genügend Beweise, um ein LDCT-Screening auf Lungenkrebs zu implementieren? Und wenn ein CT-Screening in der Schweiz implementiert wird, wie soll dies gemacht werden, damit der erwünschte Nutzen erzielt, Nebenwirkungen möglichst vermieden und eine akzeptable Kosteneffizienz garantiert ist?

Nach Publikation der NLST-Daten wurden mehrere Richtlinien veröffentlicht, darunter die der US Preventive Services Task Force (USPSTF) (2), welche alle Lungenkrebs-Screening bei aktuellen oder ehemaligen starken Rauchern empfehlen. In den 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 beantwortet werden (3). Basierend auf verschiedenen Szenarien in einem nationalen Setting sind dies insbesondere die Fragen nach der einzuschliessenden Hochrisikopopulation, der Anzahl von Screening-Runden, der hohen Prävalenz der erkannten Lungenrundherde, dem unbekanntem Ausmass der Überdiagnosen, den möglichen Schäden der kumulativen Strahlungsdosis und den unzureichenden Daten über Kosteneffizienz des Lungenkrebs-Screenings.

Auch in der Schweiz formierte sich 2012 eine interuniversitäre Gruppe von Radiologen, Pneumologen, Thoraxchirurgen und Epidemiologen, welche alle schweizerischen Universitätsspitäler repräsentierte und 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 abgab (4).



Prof. Dr. med.  
Thomas Frauenfelder  
Zürich



Prof. Dr. med. Walter Weder  
Zürich

## Was wissen wir?

### Der National Lung Screening Trial (NLST) – die wichtigsten Fakten auf einen Blick

Im Rahmen dieser Studie wurden 53 454 asymptomatische Risikopersonen (Raucher und ehemalige Raucher im Alter zwischen 55 und 74 Jahren) mit mindestens 30 Packungsjahren entweder mit einem jährlichen LDCT oder einem konventionellen Thorax-Röntgen untersucht. Durch das LDCT-Screening und die daraus resultierende Behandlung konnte die Lungenkrebs-Sterblichkeit um 20% (relative Risikoreduktion) und die Gesamtmortalität um 6,7% (relative Risikoreduktion) gesenkt werden. In absoluten Zahlen lag die Lungenkarzinom-Sterblichkeit bei denjenigen, welche mindestens eine Screeninguntersuchung hatten, in der LDCT-Gruppe bei rund 13 von 1000 gegenüber 16 von 1000 in der konventionellen Thorax-Röntgen-Gruppe. Basierend auf diesen Zahlen müssen 320 Hochrisiko-Raucher gescreent werden (Number needed to screen), um einen Tod durch Lungenkrebs zu verhindern.

### Die Crux mit den falsch-positiven Resultaten

Im NLST fand sich bei 24,2% der Untersuchten ein auffälliger Befund im CT, für welchen eine auf den Patienten zugeschnittene individuelle Empfehlung ausgesprochen wurde, erstellt von einem interdisziplinären Team. Bei verdächtigen Resultaten der Bildgebung wurde – je nach Grösse und Morphologie des Tumors – entweder ein Kontroll-CT angefertigt, oder eine weitergehende Abklärung mittels Positronenemissionstomographie (PET), Bronchoskopie oder einer chirurgischen Gewebeentnahme empfohlen. Nur ein geringer Prozentsatz der auffälligen Befunde waren ein Lungenkrebs. Im NLST waren etwa 95% der auffälligen Befunde falsch-positiv. Das Risiko der diagnostischen Abklärung solcher Befunde war mit 16 Todesfällen nicht unerheblich. Neue Studien aber zeigen, dass mit der Anwendung weiterer Beurteilungskriterien, wie Morphologie, Grössenverlauf und Zahl der Rundherde, Raucher-Anamnese, Alter, Geschlecht die Zahl der invasiv abzuklärenden Rundherde deutlich reduziert werden kann.

### 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 den NLST Studie basieren, beinhalten alle Personen im Alter zwischen 55 und 80, mit einer Raucheranamnese von  $\geq 30$  Pack-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 zugrundeliegenden Risiko gibt: So entfielen 88% der verhinderten Todesfälle auf die 60% der Teilnehmer mit dem höchsten Risiko, und 1% der verhinderten Lungenkrebs-Todesfälle auf die 20% der Teilnehmer mit dem geringsten Risiko. So konnte je nach Wahl der Risikopopulation die «Number to screen» von 302 auf 161 für einen entdeckten Tumor beinahe halbiert werden. Im Zuge von «Big data»-Analysen werden in Zukunft individualisierte Risikoabschätzungen die aktuell generell gewählten arbiträren Schwellenwerte ablösen.

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 jährliches Screening über 3 Jahre empfohlen. Für den anschliessenden Zeitabschnitt gehen die Empfehlungen auseinander. Die USPSTF (2) empfiehlt ein jährliches Screening für die gesamte Periode: Jedoch konnte z.B. Duffy et al. (6) zeigen, dass durch ein zweijähriges Intervall die Zahl der verhinderten Lungenkrebstoten 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-Intervall 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 für das Management von positiven Screening-Ergebnissen wie auch die 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 Auswertung von Lungenrundherden und Dokumentation, wobei verschiedene Studien (7, 8) 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 Schätzung des Risikos eines Lungenkarzinoms entwickelt, die man anhand von Befunden im CT sowie von Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Raucheranamnese oder in Zukunft ev. auch Biomarkern bestimmt. Dadurch können diejenigen Personen weitere Untersuchungen potentiell erspart bleiben, deren Risiko für ein Lungenkarzinom trotz positiven Screening-Ergebnis sehr tief ist.

2014 hat das American College of Radiology 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 den positiven Vorhersagewert in CT-Screening mit minimaler Beeinträchtigung der Sensitivität für den Nachweis von Malignität erhöht (9).

### Neue Guidelines für die Beurteilung der inzidentell entdeckten Rundherde

Als Nebeneffekt aus den in den Screeningstudien erhobenen Daten kam es 2017 zu einer Anpassung der Richtlinien bezüglich der weiteren Abklärung von inzidentell gefundenen Lungenrundherden. Als wichtige Neuerung ist die Anhebung der Mindestgrösse für abklärungsbedürftige Rundherde auf 6 mm zu erwähnen. Zudem wurde die Zahl der Verlaufskontrollen reduziert und die Intervalle zwischen den Untersuchungen verlängert (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 im 2%–10%igen Bereich, 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 (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 kommt der Wahl der Zielpopulation eine grosse Bedeutung zu, da sie 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

Im NLST lag die effektive Dosis zwischen 1 bis 1,3 mSv (konv. Rx 0.05 mSv). Mit den jüngsten technischen Verbesserungen ist eine weitere wesentliche Verringerung der Strahlenbelastung um 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 über 40 Jahren unabhängig vom Einstiegsalter. Bei einem Krebsrisiko von 0,8 bis 2,2% in der Screeningpopulation ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis sehr günstig und neuere Studien belegen, dass das Krebsrisiko, auch wenn nicht vernachlässigbar, als akzeptabel angesehen werden kann. Das Strahlenrisiko wächst aber stark, wenn Follow-up-Scans mit klinischen Standardprotokollen (ca. 4 mSv) durchgeführt werden. Aus diesem Grund sollten Verlaufuntersuchungen so lange wie möglich innerhalb des Screening-Programms bleiben.

### Voraussetzungen für ein systematisches Screening in der Schweiz

Vorweg muss nochmals festgehalten werden, dass zum momentanen Zeitpunkt ein solches Screening bei asymptomatischen Hochrisikorauchern nicht im Leistungskatalog der OKP enthalten ist.

Die Kosten müssten daher vom Patienten getragen werden. Anders sieht die Situation aus, wenn verdächtige Symptome wie hartnäckiger trockener Husten, blutiger Auswurf oder Atemnot berichtet werden, welche weiter abgeklärt werden müssen.

Basierend auf den Ergebnissen der abgeschlossenen und laufenden Lungenkrebs-Screening-Aktivitäten sind folgende Voraussetzungen für die Evaluation eines systematischen Lungenkrebs-Screenings innerhalb von Beobachtungsstudien notwendig:

- ▶ Akkreditierte medizinische Zentren mit fachübergreifendem Know-how und dem Zugang zu ausgebildeten Fachkräften, einschliesslich mindestens Radiologen, Pneumologen, Onkologen, Pathologen und Thoraxchirurgen.
- ▶ Integration eines etablierten Raucherentwöhnungsprogramms.
- ▶ Umfassendes Screening-Programm für die gesamte Zeit, welches das gesamte 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 verlassen haben.
- ▶ Standardisiertes Vorgehen, um interessierte Personen sachlich und unabhängig zu informieren und zu beraten, ob sie das Screening mit all seinen möglichen Konsequenzen machen möchten mit zukünftiger Unterstützung individueller Risikoabschätzungsmodelle.
- ▶ Standardisierte Arbeitsanweisungen für die Bildaufnahme, die volumetrische Bewertung der Lungenrundherde, positive Screening-Ergebnisse und deren Management, sowie für die Überwa-

### Take-Home Message

- ◆ Lungenkrebs weist bekanntermassen eine deutlich reduzierte Überlebensrate auf, sobald die Krankheit fortgeschritten ist. Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs, daher bleiben Raucherentwöhnungsprogramme nach wie vor die effektivste Präventionsmethode
- ◆ Der NLST zeigte für das Screening von Lungenkrebs mittels LDCT für die Früherkennung einen Überlebensvorteil von Personen mit einem hohen Risiko, liess aber auch noch diverse Fragen ungeklärt
- ◆ Da viele der Fragen nur in einem systematischen Screening evaluiert werden können, empfehlen wir die Einführung eines solchen unter den obgenannten Vorgaben, wobei vor allem die Etablierung von Standards und das Einrichtung eines nationalen Registers entscheidend sind

- **Überwachung von falsch-positiven Ergebnissen und vom Ausmass der iatrogenen Komplikationen und für geeignete Konsequenzen.**
- ▶ **Sammlung und Übermittlung von Lungenkrebs-Screening-Daten in einem nationalen Lungentumor-Screening-Register.**

**Prof. Dr. med. Thomas Frauenfelder**

**Prof. Dr. med. Walter Weder**

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Klinik für Thoraxchirurgie, UniversitätsSpital, Rämistr. 100, 8091 Zürich  
thomas.frauenfelder@usz.ch

■ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.

### 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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. Feb 23 2017:161659.
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.