

Früherkennung bei Lungenkrebs

Bei welchen Patienten sollte man danach suchen?

Rolf Inderbitzi, Karl Klingler

Die chirurgische Frühbehandlung des Bronchuskarzinoms ist effizient. Mindestens 60 Prozent dieser Patienten werden durch die Tumorentfernung geheilt. Mittels repetitiver Computertomografien lassen sich auch Lungenveränderungen im Millimeterbereich bezüglich ihrer histologischen Dignität beurteilen. Die seit längerem eingesetzte Häufigkeitsverlagerung des Karzinomsubtypus vom Plattenepithel- zum Adenokarzinom unterstützt die Anwendung der Computertomografie bei der Untersuchung stratifizierter Risikogruppen. Im Spontanverlauf wird Lungenkrebs in der Regel erst im symptomatischen, inoperablen Spätstadium entdeckt und verläuft in fast allen Fällen tödlich.

Weltweit weist das Bronchuskarzinom die höchste Krebsmortalität auf, und beim Mann ist es die häufigste Krebserkrankung. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen liegt bei etwa 3:1, wobei es trendmässig aufgrund der Änderung des weiblichen Tabakkonsumverhaltens immer mehr zu einer Angleichung kommt. Die Erkrankungsinzidenz liegt in Mitteleuropa bei 60 pro 100 000 Einwohnern. In der Schweiz beträgt die jährliche Anzahl der Neuerkrankungen 3500 mit steigender Tendenz (1).

Die Lungenkrebshäufigkeit steht in der Schweiz nach Prostata-, Mamma- und Kolonkarzinom an vierter Stelle. Umgekehrt nimmt das Bronchuskarzinom unter den Krebstodesursachen mit rund 2700 Fällen einen erschreckenden Spitzenplatz ein (Tabelle 1).

Überlebensrate bei Lungenkrebs

Konsequent angewendete Früherkennungsmethoden führten beim Prostata-, Kolon- und Mammakarzinom zu einer eindrucklichen Überlebensverbesserung. Für den Lungenkrebs verharret das Fünf-Jahres-Überleben seit mehreren Jahrzehnten unter 15 Prozent! Alle bisherigen diagnostischen Methoden (Thoraxröntgenbild, Sputumuntersuchungen, fluoreszenzgestützte Laserlichtdiagnostik, Tumormarker)



PD Dr. R. Inderbitzi



Dr. K. Klingler

zogen keinen Überlebensvorteil nach sich. Die schlechte Prognose steht in Beziehung zum meist fortgeschrittenen Tumorstadium beim Diagnosezeitpunkt. Im National-Cancer-Institut-Patientenkollektiv der Mayo-Klinik sank beispielsweise die Fünf-Jahres-Überlebensrate von 40 Prozent asymptomatischer Patienten auf 0 Prozent bei nachweisbaren Symptomen (2). Umgekehrt ist in klinisch stummen Krebsstadien eine kurative Resektion in 60 bis 80 Prozent der Fälle möglich, verglichen mit 11 bis 14 Prozent im Falle nachweisbarer Symptome (2-4). Auch die Stadien des TNM-Systems widerspiegeln diese Befunde (5). Während das Fünf-Jahres-Überleben im Stadium IA 67 Prozent beträgt, sterben 99 Prozent der Patienten im symptomatischen Tumorstadium IV innerhalb der fünf folgenden Jahre (5, 6) (Abbildung 1).

Natürlicher Verlauf bei Bronchuskarzinom

Epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend, dass auch Lungenkrebskranke im Tumorstadium I ihre Erkrankung unbehandelt nicht überleben. Eine 2007 veröffentlichte, umfassende Übersicht von Patz et al. fand für dieses Kollektiv ein medianes Überleben von lediglich 15 Monaten (Abbildung 2) (7). Auch diejenigen 8 Patienten unter den 484 gefundenen Krebsfällen im International Early Lung Cancer Program (I-ELCAP), welche sich trotz Diagnose eines Lungenkarzinoms im Stadium I aus unterschiedlichen Gründen nicht operieren liessen, verstarben innerhalb der ersten fünf Jahre an ihrer Erkrankung (8).

Krankheitsverlauf bei behandelten Bronchuskarzinompatienten

Das 1964 initiierte System zur Tumorbefundung und -einteilung wurde seit den frühen Siebzigerjahren von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) systematisiert. Seither bietet die TNM-Klassifikation dem onkologisch tätigen Kliniker dank ihrer auf anatomisch-morphologischen Kriterien beruhenden Kategorien eine angemessene und ge-

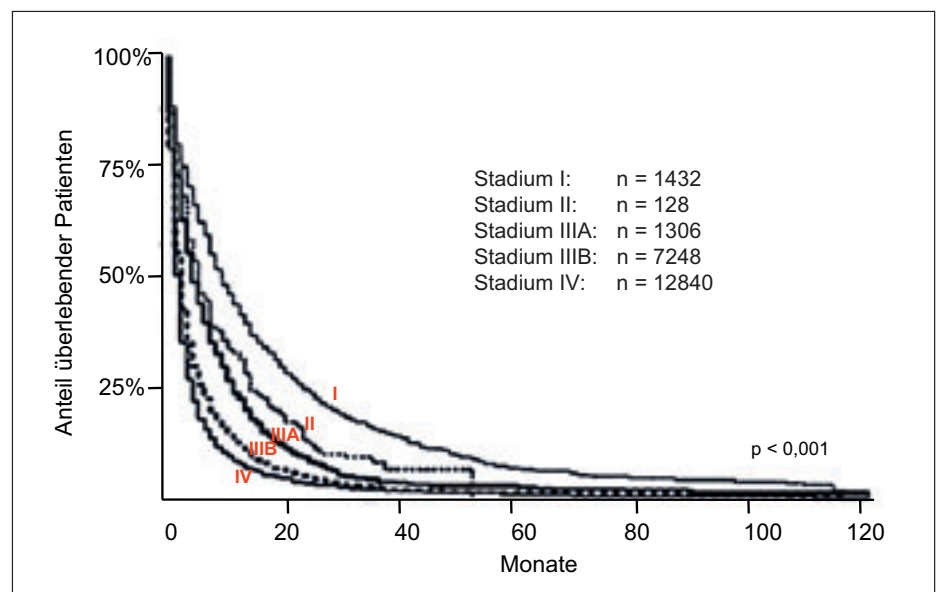


Abbildung 1: Überlebensdauer bei unoperierten Lungenkrebspatienten; nach Patz E.F. et al. (7)

eignete Entscheidungsgrundlage zur Behandlung von Patienten mit bösartigen Tumoren. Die Einteilung in lokale (T), regionäre (N) und ferne (M) Krankheitslokalisationen weist darauf hin, dass es prognostisch und therapeutisch sinnvoll ist, ein Malignom im Stadium seines lokalen Wachstums zu diagnostizieren und zu entfernen; dies gilt auch für Lungenkrebs. Die mithilfe des TNM-Systems seit über 40 Jahren erstellten Analysen der Krankheitsverläufe beweisen, dass Patienten in einem frühen Krebsstadium von der chirurgischen Entfernung des Tumors profitieren und auf Heilung hoffen dürfen. Die Korrelation zwischen Frühentdeckung und Überlebensvorteil ist aber noch enger: Bei Patienten mit Primärläsionen unter 1 cm Durchmesser steigt die durchschnittliche Fünf-Jahres-Überlebensrate der Stadium-IA-Patienten von 67 auf 80 Prozent an

„Angewandte Medizin ist in erster Linie und vor allem eine empirische Wissenschaft, keine theoretische.“

(9), die Entfernung radiologisch noch okkult, sputumpositiver Plattenepithelkarzinome schloss gar eine Fünf-Jahres-Überlebenschance von 95,5 Prozent ein (10).

Die fraglos wünschbare Diagnosestellung im Frühstadium der Krankheit ist jedoch schwierig, da dieses beim Bronchuskarzinom in der Regel asymptomatisch verläuft. Lediglich 20 Prozent aller Patienten können einer kurativen, operativen Therapie zugeführt werden. Lungenkrebs ist zu diesem Zeitpunkt in der Regel nur inzidenziell auffindig zu machen – oder aber, wie bei Karzinomen anderer Organe, mittels gezielter Früherkennung! Diese Einsicht hat dazu geführt, nach Früherkennungsmöglichkeiten zu suchen und ihren prognostischen sowie therapeutischen Wert zu evaluieren.

Stratifikation nach Risikogruppen beim Bronchuskarzinom

Nicht bei jedem Menschen besteht dieselbe Lungenkrebsgefahr. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit lässt sich mithilfe von Risikofaktoren abschätzen. Beim Bronchuskarzinom existieren dafür anerkannte genetische, biologische sowie verhaltens- und umweltbedingte Faktoren (Tabelle 2). Das daraus abgeleitete Risikoprofil wird bei Programmen zur Früherkennung des Bronchuskarzinoms eingesetzt. Zur Früherkennung des Bronchuskarzinoms erfolgt keine Reihen- oder Vorsorgeuntersuchung (Querschnittsuntersuchungen, Scree-

Tabelle 1: Inzidenz, Mortalität und 5-Jahres-Überlebensraten der häufigsten Krebserkrankungen in der Schweiz 2001–2004 (1)

Lokalisation	Inzidenz	Mortalität	5-Jahres-Überlebensrate
Lunge	3553	2772	14%
Dickdarm	4021	1634	63%
Brust	5322	1368	70%
Prostata	5446	1302	72%

Tabelle 2: Wichtige Risikofaktoren für Lungenkrebs

<i>Genetik:</i>	erstgradig Verwandte
<i>Biologie:</i>	Alter, Geschlecht
<i>Verhalten:</i>	Rauchen, Passivrauchen
<i>Umwelt:</i>	Radon, Dieselruss, Luftverschmutzung

ning), sondern es wird innerhalb einer stratifizierten Risikopopulation eine gezielte Fallsuche angestrebt.

CT-Untersuchung des Lungenparenchyms

Die aktuellste, derzeit Kontroversen auslösende Früherkennungsmethode ist die «Low-dose-high-resolution»-Computertomografie. Im Rahmen der internationalen Früherkennungsstudie I-ELCAP (8) wurde eine stratifizierte Risikopopulation untersucht (Alter über 55 Jahre, mit Nikotinabusus von mindestens 20 «pack years» oder Verwandten ersten Grades mit Lungenkrebs oder beruflicher Exposition mit Radon/Asbest). Zwischen 1995 und 2005 wurden in 24 Zentren 51 567 asymptomatische Probanden mittels Spiral-CT-Untersuchung regelmässig überprüft. Bei 484 Teilnehmern wurde Lungenkrebs diagnostiziert, 85 Prozent der Fälle (n = 412) befanden sich im Stadium I. 88 Prozent der daraufhin operierten Patienten lebten zehn Jahre später karzinomfrei. Alle 8 nicht operierten Patienten verstarben innerhalb von fünf Jahren am Bronchuskarzinom. In unserem

Schweizer Kollektiv (980 Teilnehmer) liessen sich bei rund 50 Prozent der erstuntersuchten Probanden Lungenparenchymveränderungen nachweisen. Bei kleinen Läsionen stellt die morphologische Befundänderung ein signifikantes Malignitätskriterium dar, weswegen Patienten mit Noduli der Grössen 1 bis 5 mm nach sechs und 6 bis 9 mm nach drei Monaten erneut untersucht wurden.

Durch die computertomografisch dokumentierbare Grössenzunahme von Läsionen lassen sich maligne von grössenpersistenten, benignen Veränderungen ohne invasive Intervention unterscheiden.

Die (Fehl-)Gewichtung der grossen Studien

In den Siebzigerjahren wurden vom amerikanischen National Cancer Institute (NCI) drei umfassende Screeningstudien mit 50 000 Rauchern zur Früherkennung des Bronchuskarzinoms durchgeführt (11–13). Ihre insgesamt negativen Ergebnisse führten zum Urteil, es sei beim Bronchuskarzinom nutzlos oder gar

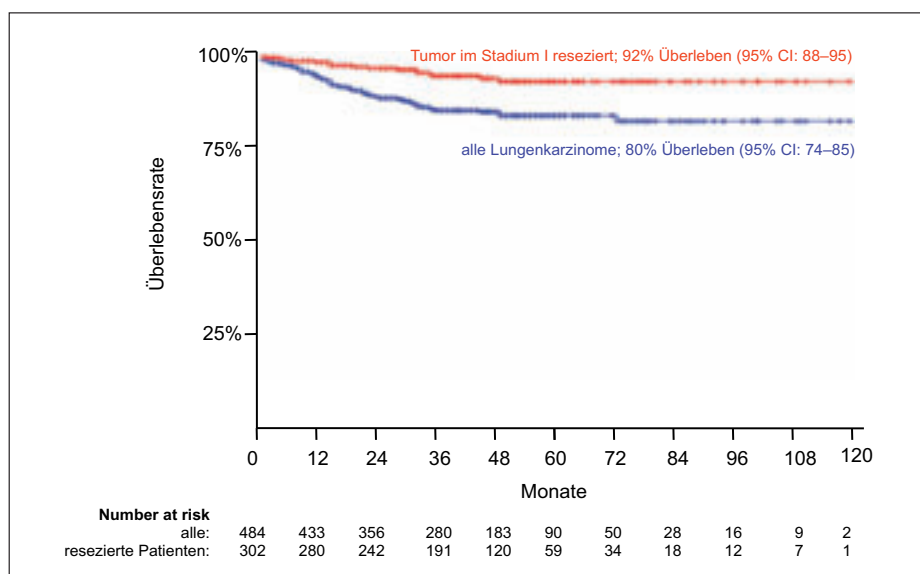


Abbildung 2: Überlebensrate im Stadium I bei behandeltem Lungenkrebs. Die rote Linie zeigt das Überleben der innerhalb eines Monats nach Diagnosestellung operierten Patienten im Vergleich zum gesamten, kurativ behandelten Kollektiv; nach I-ELCAP (8).

kontraproduktiv, Früherkennungsanstrengungen zu unternehmen (14). Die Untersuchungen sollten prüfen, ob mit regelmässigen Thoraxröntgenbilduntersuchungen, mit oder ohne zusätzliche zytologische Sputumuntersuchungen, die Lungenkrebsmortalität reduziert werden könne. Die Studienresultate wurden in den nachfolgenden Jahren intensiv diskutiert, wobei mehrere grundsätzliche Schwachpunkte zutage traten.

Die Sensitivität der Untersuchungsmethoden war sehr tief; sie betrug bei der Sputumzytologie 20 Prozent, beim Thoraxröntgenbild 40 Prozent. In den Kontrollgruppen fand jeweils eine erhebliche Kontamination durch Intervalluntersuchungen statt. Trat nämlich ein Tumorverdacht aufgrund von klinischen Symptomen, Laborwerten oder Befunden aus bildgebenden Verfahren auf, wurden zusätzliche Untersuchungen vorgenommen, die zum Studienausschluss führten: In der Thoraxröntgenbildgruppe betrug die Ausschlussrate 30 Prozent, in der Sputumgruppe sogar 50 Prozent! Weitere methodische Probleme beein-

„Ein früh diagnostizierter Lungenkrebs ist zwingend lebensgefährdend, jedoch grundsätzlich kurativ behandelbar.“

trächtigten die Studienaussagekraft. Erwartet wurde ein Mortalitätsunterschied von 50 Prozent zwischen Früherkennungs- und Kontrollgruppe; effektiv betrug dieser Unterschied für das gesamte Kollektiv jedoch bloss 15 Prozent, für Stadium-IA-Patienten 29 Prozent. Diese Umstände verminderten die statistische Aussagekraft der Resultate wesentlich (5, 14–16). In einer heutigen Beurteilung der NCI-Studien sind auch die technisch stark weiterentwickelten Möglichkeiten bildgebender Verfahren zur Erkennung von Lungenbefunden zu berücksichtigen. Im konventionellen Röntgenbild liegt die sichere Nachweisgrenze für Lungenrundherde bei einem Durchmesser von 2 cm, während Computertomografen der neusten Generation diese bereits ab 2 bis 3 mm sichtbar machen (17–19).

Klinische Empirie im wissenschaftstheoretischen Widerstreit

In den NCI-Studien wurde bei 536 Patienten ein Lungenkrebs im Stadium I diagnostiziert. Trotzdem änderte sich in der Auswertung der untersuchten Gesamtpopulation die Krebsmortalität nicht signifikant. Dieses Ergebnis ist sicher auch auf die oben angeführten Studienmängel zurückzuführen. Die NCI-Ergebnisse

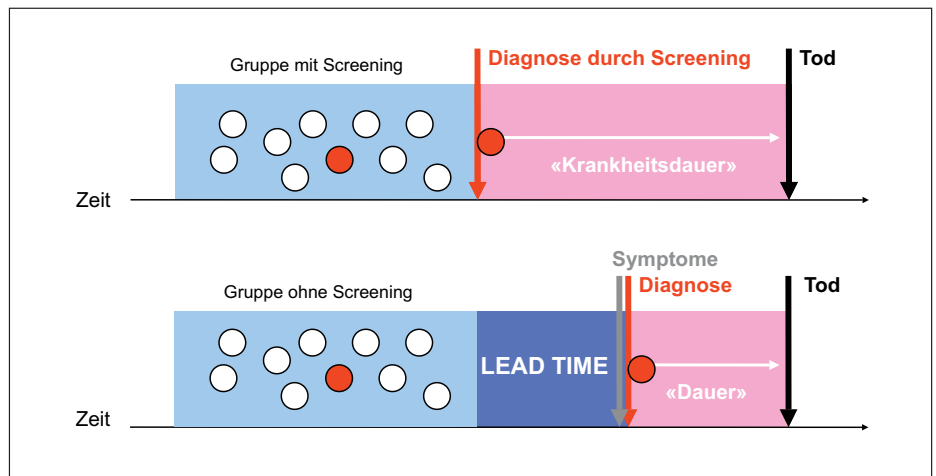


Abbildung 3: Biometrischer Begriff «Lead-time-Bias»: Das angeführte Beispiel demonstriert, dass ein Karzinompatient (rotes Symbol) nicht unbedingt tatsächlich länger lebt, wenn seine Erkrankung früher diagnostiziert wird; nach Patz E.F. et al. (7).

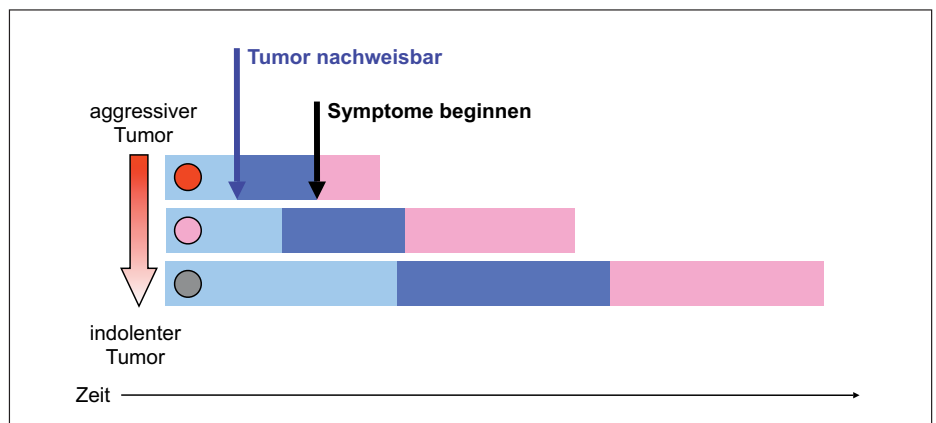


Abbildung 4: Biometrischer Begriff «Length-time-Bias»: Die Diagnosewahrscheinlichkeit wird hier mit der Tumornachweisbarkeit assoziiert. Rasch wachsende, aggressive Tumoren benötigen zur Entdeckung kurze Untersuchungsintervalle, sehr langsam wachsende profitieren gemäss diesem Modell wenig von Vorsorgeuntersuchungen; nach Patz E.F. et al. (7).

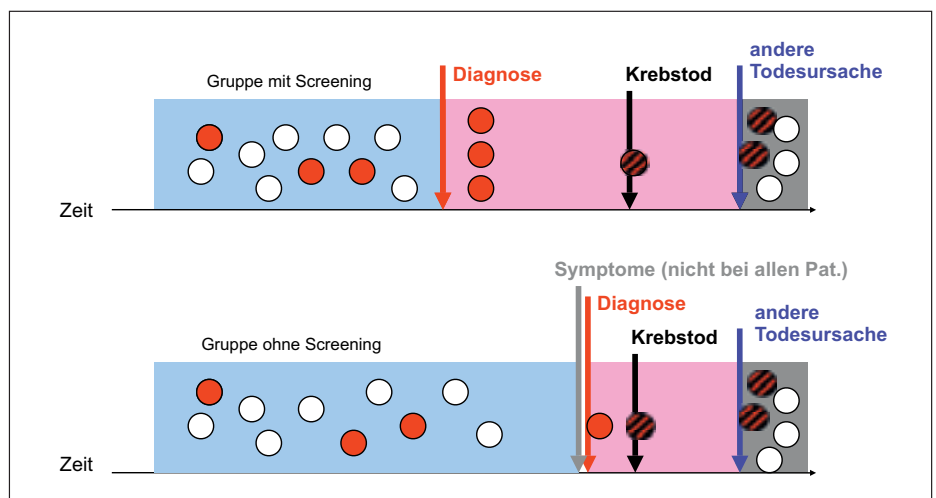


Abbildung 5: Biometrischer Begriff «Overdiagnosis-Bias»: Sterben Patienten an einer anderen als der diagnostizierten Krebserkrankung, hilft ihnen das Wissen um ihr Tumorleiden nichts, und die Vorsorgeuntersuchung war in Bezug auf diese unnötig; nach Patz E.F. et al. (7).

und neuerdings auch die aktuellen Resultate der I-ELCAP-Studie wurden und werden jedoch auch mit den erkenntnistheoretischen, biometrischen Begriffen Lead-time-, Length-time- und Overdiagnosis-Bias diskutiert und erläutert (7). Wegen deren zentraler Rolle in der Diskussion um Wert und Unwert der Früherkennungsmöglichkeiten beim Lungenkrebs werden sie in den *Abbildungen 3 bis 5* illustriert.

Lead-time-Bias

Lead-time-Bias bedeutet, dass die Diagnose zwar früher gestellt wird, der krebisbedingte Todeszeitpunkt davon aber unbeeinflusst bleibt. Die breit abgestützten Erfahrungen des klinischen Alltags, auf welchen auch die TNM-Klassifikation fusst, widerspiegelt sich jedoch in diesem Begriff nicht. Schon die NCI-Ergebnisse entzogen sich einer einseitig theoretischen Interpretation. Flehinger beispielsweise

“Die fraglos wünschbare Diagnosestellung im Frühstadium der Krankheit ist schwierig.”

hat mit einer sorgfältigen Analyse eben dieser Daten folgenden Nachweis erbracht: Ein früh diagnostizierter Lungenkrebs ist zwingend lebensgefährdend, jedoch grundsätzlich kurativ behandelbar. Von den 336 NCI-Patienten im Stadium I wurden 291 operiert, 70 Prozent von ihnen lebten nach fünf Jahren noch. 45 Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen nicht tumorreseziert; von diesen überlebten nur 10 Prozent fünf Jahre (5). Dass sogar das Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Operation prognostisch von Bedeutung ist, weist die I-ELCAP-Studie nach: Diejenigen 502 Patienten, welche innerhalb desselben Monats diagnostiziert und operiert worden waren, wiesen eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 92 Prozent auf, gegenüber 84 Prozent aller 484 behandelte Karzinompatienten (*Abbildung 2*).

Length-time-Bias

Length-time-Bias besagt, dass unnötigerweise langsam wachsende Tumoren diagnostiziert werden, welche auf den Lebensverlauf der betroffenen Personen keinen wesentlichen Einfluss haben. Umgekehrt fallen rasch wachsende, aggressive Tumoren in die Kontrollzwischenräume und damit durch die Maschen des Vorsorgeprogramms. Seit rund zwei Jahrzehnten wird allerdings eine Verschiebung vom in der Regel rasch wachsenden, anatomisch meist zentral gelegenen Plattenepithelkarzinom zum langsamer wachsenden, von der Lungenperipherie ausgehenden Adenokarzi-

nom beobachtet (20). 87 Prozent der computertomografisch entdeckten Stadium-I-Karzinome in der I-ELCAP-Studie waren denn auch Adenokarzinome und mindern deshalb die vermutete Bedeutung des Length-time-Bias signifikant (8).

Overdiagnosis-Bias

Ein Overdiagnosis-Bias liegt dann vor, wenn Lungenkrebs auch in solchen Fällen diagnostiziert und behandelt wird, in denen dies für das Patientenüberleben irrelevant oder durch unnötige Behandlung potenziell gefährlich ist (21, 22). Nun haben zahlreiche Studien den Sinn und die Effizienz einer möglichst frühen Lungenkrebsbehandlung nachgewiesen. Alle widersprechen zudem der absolut theoretischen Annahme, dass es «harmlose», nicht lebensbedrohliche Bronchialkarzinome gebe, welche «überdiagnostiziert» würden. Unbehandelt stirbt die überwiegende Mehrzahl von Lungenkrebspatienten in kurzer Zeit (siehe oben). Das Argument, in Autopsiestudien würden häufig klinisch irrelevante Mikrokarzinome diagnostiziert (25), stützt die Hypothese einer «Überdiagnose» beim Lungenkrebs ebenfalls nicht. Bei unserer gegenwärtigen Lebenserwartung von 75 bis 85 Jahren ist es ohne Weiteres einsehbar, dass anlässlich von Autopsien inzidenzielle Karzinome (Frühkarzinome!) entdeckt werden. Im Gegensatz zum alten, polymorbiden Menschen, der zuvor an den Folgen einer seiner Grundkrankheiten stirbt, wird der phänomenologisch gesunde Proband, der wegen seines Risikoprofils der Krebsfrüherkennung zugeführt wird, ohne rechtzeitige Behandlung an seinem Bronchuskarzinom sterben (5, 24, 25).

Falsifikation um alles in der Welt?

Angewandte Medizin ist in erster Linie und vor allem eine empirische Wissenschaft, keine theoretische. Alle klinisch tätigen Fachgebiete, welche sich mit Lungenkrebs befassen, benützen das TNM-System als Entscheidungsgrundlage für ihre therapeutischen Konzepte. Dieses System beruht zweifelsfrei auf Erfahrungswissen (Clifton F. Mountain: «For these reasons, we pursue refinements in the staging system based on experience and the application of new research and technology»), und es verwendet für seine prognostische Aussagen Überlebensraten (cumulative percent surviving) (6)! Solange deshalb die Aussage: «Die Früherkennung des Lungenkrebses verringert die krankheitsspezifische Mortalität signifikant», nicht falsifiziert worden ist, erfordert unsere ärztliche Einstellung die Berücksichtigung folgender, nachgewiesener Tatsachen:

- Symptome melden sich beim Lungenkarzinom in der überwiegenden Zahl der Fälle erst in einem therapeutisch refraktären Stadium.
- Die Frühbehandlung des Bronchuskarzinoms ist effizient. Rund 60 Prozent aller im Stadium I ermittelten Patienten überleben ihre Krebserkrankung (5, 6).
- Die Resektion von Stadium-IA-Tumoren unter 5 cm Grösse erhöht die Fünf-Jahres-Überlebensrate von 60 auf 85 Prozent (5).
- Nicht behandelte Lungenkrebskranke sterben in über 95 Prozent der Fälle an ihrer Erkrankung, auch wenn das Karzinom im Stadium IA diagnostiziert wurde (5, 8, 24, 25).
- Die erkennbare Häufigkeitsverlagerung des Karzinomsubtypus vom rasch wachsenden Plattenepithel- zum langsamer wachsenden Adenokarzinom verringert die Gefahr eines Length-time-Bias und unterstützt die Anwendung repetitiver CT-Untersuchungen bei Risikogruppen (9, 26).
- Das konventionelle Röntgen stellt im Gegensatz zur Computertomografie kleine, in der Regel frühe Karzinome (< 2 cm) nicht genügend sicher dar. Die periphere Tumorage des häufigen Adenokarzinoms ist der Computertomografie exzellent zugänglich (17–19).

Personen mit nachweislichem Risiko, ein Bronchuskarzinom zu entwickeln, soll deshalb bis zum Beweis des fehlenden Nutzens die Einbindung in ein CT-Früherkennungsprogramm empfohlen werden. Die empirisch untermauerte Hypothese dazu lautet, dass mit gezielten CT-Untersuchungen Lungenkrebs im Frühstadium erkannt und damit die krankheitsspezifische Mortalität gesenkt wird. Zur Überprüfung dieser Aussage wird zurzeit am National Cancer Institute (NCI) in den USA mit 50 000 Teilnehmern eine prospektive, randomisierte Kontrollstudie durchgeführt. Erste Resultate werden Ende 2009 vorliegen (27). Bis dahin werden in der Schweiz rund 7000 Menschen neu an Lungenkrebs erkranken. ♦

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Rolf Inderbitzi
Lungenzentrum Hirslanden
Witellikerstrasse 36
8008 Zürich
Tel. 044-587 30 00
Fax 044-587 22 55
E-Mail: r.inderbitzi@lungenzentrum.ch

Potenzielle Interessenkonflikte:

Die Verfasser dieses Artikels waren als Mitglieder des Lungenzentrums Hirslanden, Zürich, Teilnehmer an der inzwischen publizierten I-ELCAP-Studie (8).

Literaturliste auf Anfrage beim Verlag erhältlich:
info@rosenfluh.ch