

Lungenkrebs – die Zeit des Nihilismus ist vorbei

CT-Screening bei Risikogruppen und minimalinvasive Chirurgie

Für Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs kann eine signifikante Prognoseverbesserung erreicht werden. Die Durchführung eines gezielten CT-Screeningprogramms bei langjährigen Rauchern und die anschliessende adäquate Therapie, in der Regel die chirurgische Tumorresektion, senken das Mortalitätsrisiko bei Lungenkrebspatienten beträchtlich.

ROLF G.C. Inderbitzi

Um statistisch signifikante 20 Prozent sank die lungenkrebspezifische Mortalität in der gross angelegten, mehrjährigen, prospektiven, randomisierten NLST-Studie (National Lung Screening Trial) (1) des US-amerikanischen National Cancer Institute. Die herausragende Bedeutung dieses Ergebnisses lässt sich erst in seinem epidemiologischen und statistischen Kontext richtig erfassen. Die Lungenkrebssterblichkeit liegt seit über 60 Jahren bei 15 Prozent, ungeachtet der gewaltigen diagnostischen und therapeutischen Anstrengungen der letzten 30 Jahre. Weltweit weist das Bronchuskarzinom die höchste Krebsmortalität auf, und es ist beim Mann die

häufigste maligne Erkrankung. In der Schweiz beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr zirka 3500, mit steigender Tendenz aufgrund des zunehmenden Nikotinkonsums bei Frauen. Nach Prostata-, Mamma- und Kolonkarzinom steht der Lungenkrebs in seiner Häufigkeit an vierter Stelle, unter den Todesursachen mit jährlich 2700 Fällen belegt er jedoch den traurigen Spitzenplatz.

Empirie versus Statistik

Seit über 15 Jahren wird in teilweise heftigen Diskussionen um den möglichen Wert des CT-Screenings zur Lungenkrebsfrüherkennung gestritten (2–4). Epidemiologische Studien zeigen zwar übereinstimmend, dass Lungenkrebskranke unbehandelt nicht überleben. In einer eindrücklichen Übersichtsarbeit demonstrierten Patz et al. beispielsweise bei 22 954 unbehandelten Patienten ein medianes Überleben von lediglich 13 Monaten (5). Umgekehrt belegt das seit den frühen Siebzigerjahren von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) systematisierte TNM-System seit nunmehr 40 Jahren, dass Patienten in einem frühen Krebsstadium von der chirurgischen Entfernung des Tumors profitieren und auf Heilung hoffen dürfen. Lungenkrebspatienten weisen im Stadium IV eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von weniger als 1 Prozent und im Stadium IIIb von 3 bis 7 Prozent auf, während 67 Prozent der im Stadium 1a operierten Patienten nach fünf Jahren noch leben (6) und das Überleben bei Patienten mit Primärläsionen unter 1 cm Durchmesser sogar 80 Prozent beträgt (7). Doch auch diese empirisch klare Faktenlage vermochte die Vorwürfe nicht zu entkräften, dass alle bisherigen CT-Screeningstudien schwerwiegende statistische Verzerrungen (Bias) aufweisen: Unter anderem würden dadurch langsam wachsende Tumoren diagnostiziert, und Lungenkrebs würde in Fällen behandelt, in denen dies für das Überleben des Patienten irrelevant und potenziell gefährlich sei (8, 9). Die NLST-Studie (1) bringt nun die empirischen und biomedizinischen Argumente zur Deckung: Sie weist den positiven CT-Screeningeffekt nicht mit der von statistischen Messabweichungen behafteten Überlebenszeitverbesserung nach, sondern mit einer evidenten Senkung der krankheitsspezifischen Mortalitätsrate.

Senkung der Lungenkrebssterblichkeit in der NLST-Studie

Die aufwendige, gut strukturierte, multizentrische Studie (Tabelle 1) erbringt den Beweis, dass mittels Low-dose-CT-Screening für Raucher eine evidente Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit um 20 Prozent erreicht wird. Dieses Ergebnis begründet im Kampf gegen den Lungenkrebs eine

Merksätze

- ❖ In der NLST-Studie konnte bei starken Rauchern die Lungenkrebs-spezifische Mortalitätsrate mittels CT-Screening um 20 Prozent und die Gesamtmortalität um 7 Prozent gesenkt werden.
- ❖ Bis zum Vorliegen verbindlicher Richtlinien liegt der Entscheid über die Durchführung einer CT-Fallsuche und die Patientenauswahl überwiegend beim Hausarzt. Die Einschlusskriterien der NLST-Studie helfen bei der Risikostratifizierung.
- ❖ Da beim CT-Screening bis zu 60 Prozent anormale Befunde erhoben werden, ist die Befundung durch erfahrene Radiologen sehr wichtig.
- ❖ Thorakoskopische Operationstechniken erlauben nebst transbronchialen und gezielten perkutanen Biopsietechniken die umschriebene, parenchymsparende Diagnosesicherung und die minimalinvasive, kurative Tumorresektion.

Tabelle 1:

NLST-Studie

- ❖ randomisierte, prospektive, multizentrische Studie
- ❖ zwei randomisierte Studienarme: Low-dose-Spiral-CT-Screening vs. konventionelles Thoraxröntgen-Screening
- ❖ eine Ausgangsuntersuchung und je eine Folgeuntersuchung nach 12 und 24 Monaten
- ❖ primäre Fragestellung und Studienendpunkt: spezifische Lungenkrebsmortalität
- ❖ sekundäre Fragestellung beim Studienendpunkt: Gesamtmortalität, Lungenkarzinominzidenz, Screening- und Behandlungsmorbidität
- ❖ Studiendauer: 18. September 2002 bis 20. Oktober 2010
- ❖ 53 454 Studienteilnehmer
- ❖ Studienteilnehmer 55 bis 74 Jahre alt
- ❖ Raucher und Exraucher (seit maximal 15 Jahren)
- ❖ Zigarettenkonsum von mindestens 30 Packungsjahren*

*Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen (Inhalt zirka 20 Stück) multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre

Kasten

Statement des Data and Safety Monitoring Board der NLST-Studie vom 20. Oktober 2010

1. Einstellung der NLST-Studie, weil durch das CT-Screening statistisch evident
 - die Senkung der lungenkarzinomspezifischen Mortalitätsrate (20%) erwiesen wurde
 - unvorhergesehene, der ursprünglichen Studienabsicht zuwiderlaufende Screening-Effekte nicht zu erwarten sind
 - über das primäre Studienziel (lungenkrebsspezifische Mortalität) hinaus die Gesamtmortalität um 7% gesenkt wurde
2. Publikation der zentralen Studienergebnisse und unverzügliche Mitteilung an die Studienteilnehmer
3. Rückweisung der Studienteilnehmer an ihren (Haus-)Arzt zur weiteren Entscheidungsfindung:
 - CT-Screening für Teilnehmer der Thoraxröntgenbild-Kontrollgruppe
 - Weiterführung des CT-Screenings für Teilnehmer der CT-Screening-Kontrollgruppe
4. Weitere Vervollständigung und Analyse der Studienresultate

neue Epoche! Die übergeordnete, unabhängige Prüfungsinstanz, das Data and Safety Monitoring Board (DSMB), publizierte denn auch ein bemerkenswertes Statement dazu (10) (siehe *Kasten*). Obwohl weiterführende Analysen zu molekularbiologischen, biomedizinischen und ökonomischen Aspekten der Studie derzeit noch erarbeitet werden, steht definitiv fest, dass ein sorgfältig geplantes und durchgeführtes CT-Screening jährlich Hunderte von Raucherleben zu retten vermag.

Senkung der Gesamtsterblichkeit

Die Auswertung ergab über die primäre Fragestellung hinaus, dass nebst der Lungenkrebs- auch die Gesamtsterblichkeit in der CT-Screeninggruppe signifikant um 7 Prozent vermindert war. Dieser Umstand ist der Entdeckung und Abklärung zusätzlicher, nicht bronchuskarzinomspezifischer CT-Befunde zuzuschreiben, und er ist als Ausdruck der Hochrisikopopulation – in die Erhebung waren ausschliesslich ältere, langjährige Raucher eingeschlossen – zu werten.

Hohe Praxisrelevanz

Besitzt die NLST-Studie bereits zum jetzigen Zeitpunkt praktische Relevanz? Diese Frage ist zu bejahen. Unmittelbar nach Einstellung der Untersuchung im vergangenen Oktober wurden die gesunden Studienteilnehmer vom NCI-Board angewiesen, mit ihrem Arzt zu besprechen, ob ein CT-Screening (für die Probanden mit Thoraxröntgenuntersuchungen) oder eine Verlängerung des CT-Screenings (für Absolventen des CT-Studienarms) indiziert sei. Diese Anordnung zeigt die Praxisrelevanz auf, welche dem Studienergebnis beigemessen wird, und sie unterstreicht gleichzeitig die Bedeutung der individuellen Arzt-Patienten-Beziehung. Bis zum Vorliegen entsprechender Richtlinien weist sie dem Hausarzt die Verantwortung für einen gezielten, sinnvollen Einsatz des CT-Screenings zu.

Gelingt im Praxisalltag eine kluge Patientenselektion unter den Rauchern, kann das in der Schweiz die Rettung von bis zu 540 Menschenleben pro Jahr bedeuten! Dass dies eine Grössenordnung darstellt, für welche finanzielle Ausgaben bei uns auch gesellschaftspolitisch akzeptiert werden, wird beispielsweise am Engagement zur Reduktion der Verkehrstoten in der Schweiz deutlich: Die Zahl Verkehrstoter nahm in der Zeitspanne von 2004 bis 2009 unter breit angelegten, intensiven Massnahmen kontinuierlich von 510 auf 348 Menschen ab; zur weiteren Senkung fordert der Bund (Beratungsstelle für Unfallverhütung) auch zukünftig umfangreiche gesetzliche, infrastrukturelle und personelle Massnahmen im Wert von jährlich 100 bis 300 Millionen Franken.

Gezielte Suche mittels Risikostratifizierung

Chronischer Nikotinabusus erhöht das Lungenkrebsrisiko drastisch: Zum Beispiel birgt der jahrelange Konsum von 25 Zigaretten pro Tag ein zirka 25-fach höheres Erkrankungsrisiko als bei einem Nichtraucher (11). Umgekehrt kann festgehalten werden, dass 90 Prozent der Bronchuskarzinome durch Nikotinabusus entstehen. Die erste Massnahme im Kampf gegen Lungenkrebs bleibt deswegen der Rauchverzicht.

Wenn jedoch bereits Lungenkrebs vorliegt, ist nur im Frühstadium der Erkrankung eine kurative Therapie möglich, also zu einem in der Regel asymptomatischen Zeitpunkt. Hier vermag das CT-Screening zu helfen. Die Untersuchung ist keine Querschnittsuntersuchung, sondern innerhalb einer stratifizierten Risikopopulation eine gezielte Fallsuche. Empirisch erarbeitete Risikofaktoren erlauben die Erstellung desjenigen Patientenprofils, welches die Fallsuche sinnvoll macht (*Tabellen 2 und 3*). Alle grösseren Studien seit 1990, deren positive Resultate letztlich zur NLST-Studie geführt hatten, wurden auf diese Weise geplant und durchgeführt (12–17).

Tabelle 2:

Erhöhtes Lungenkrebsrisiko

Verhaltensbedingte Faktoren	Rauchen, Passivrauchen
Biologische Faktoren	zunehmendes Alter, durchlittene Krebserkrankungen der oberen und unteren Luftwege
Genetische Faktoren	erstgradig Verwandte mit Lungenkrebs
Umweltbedingte Faktoren	chronische Exposition von Diesel, Luftverschmutzung, Radon

Tabelle 3:

Gewichtung der Einschlusskriterien für ein CT-Screening

- steigendes Alter über 50 Jahre
- Zigarettenkonsum: viele Packungsjahre
- fortgeschrittene chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Emphysem
- frühere eigene Krebserkrankungen im Atemwegsbereich
- potenzielle Exposition von kanzerogenen Faktoren im Arbeitsplatzbereich
- ▼ Krebserkrankungen in der Verwandtschaft

Low-dose-Spiral-CT-Screening

Die Low-dose-Spiral-Computertomografie ist in der Schweiz als Apparatur vielerorts vorhanden. Für die Screening-Untersuchung wird kein Kontrastmittel benötigt. Ein Untersuchungsgang dauert wenige Sekunden. Die mittlere Strahlenbelastung für eine Untersuchung beträgt 1,5 mGy. Zum Vergleich: Die Strahlenbelastung bei der Mammografie liegt bei 0,7 mGy, diejenige einer konventionellen Thoraxröntgenaufnahme bei 0,02 mGy. Eine CT-Untersuchung kostet zirka 300 Franken.

Bei 20 bis 60 Prozent dieser CT-Untersuchung finden sich bei Raucherpopulationen abnormale Befunde! Neben dem Zielbefund sind das unterschiedlichste benigne Tumoren, Narben, aber auch entzündliche Herde. Von einer kompetenten Beurteilung durch erfahrene Radiologen hängt deshalb sehr viel ab, um falschpositive Resultate zu vermeiden.

In der NLST-Studie wurde in jeder 300. CT-Aufnahme (3,6%) bei insgesamt 649 Probanden ein Lungenkarzinom entdeckt. Die Auswertung der insgesamt 75 136 angefertigten CT-Aufnahmen zeigten keine wesentlichen untersuchungsbedingten Nebeneffekte oder Komplikationen. Das Ergebnis der 20-prozentigen Mortalitätssenkung wurde deshalb als evident stärker gewichtet, als Aspekte wie kumulativer Strahleneffekt, Folgen zusätzlicher notwendiger Untersuchung, Unsicherheits- und Angstgefühle sowie «unnötige» Kosten bei lungenkrebsnegativen Patienten.

Thorakoskopische Chirurgie und CT-Screening

Die erfolgreiche Erforschung des CT-Screenings zur Früherkennung des Bronchuskarzinoms wäre ohne die Entwicklung

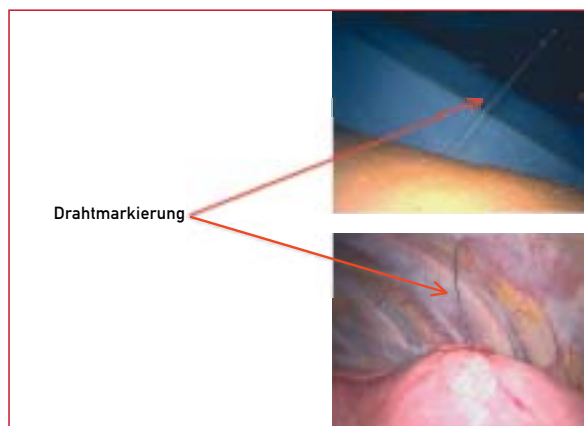


Abbildung 1: Patient mit computertomografischer Rundherdmarkierung (aus: Inderbitzi R: Non-anatomical Resection. In: Inderbitzi R, Schmid R, Melfi F [eds]: Minimally Invasive Thoracic and Cardiac Surgery, Springer Verlag, in press)

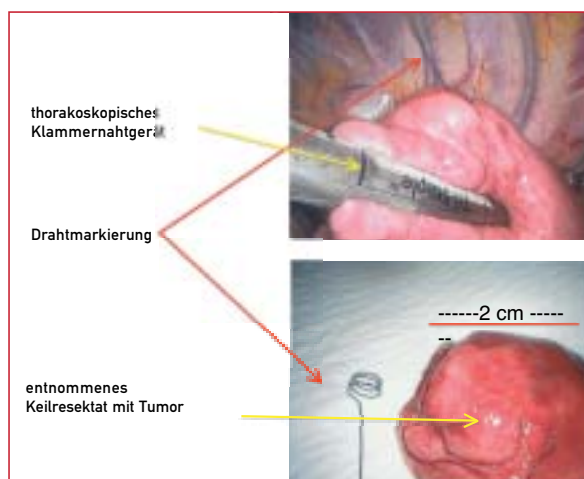


Abbildung 2: Thorakoskopische Rundherdentfernung (aus: Inderbitzi R: Non-anatomical Resection. In: Inderbitzi R, Schmid R, Melfi F [eds]: Minimally Invasive Thoracic and Cardiac Surgery, Springer Verlag, in press)

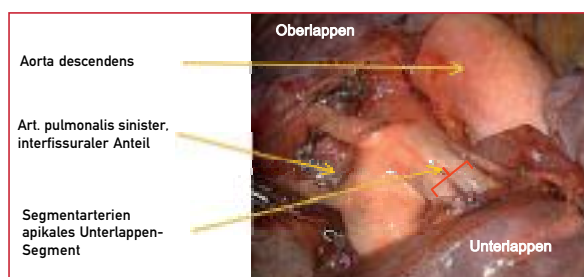


Abbildung 3: Anatomische, thorakoskopische Segmentektomie (aus: Gossot D: Segmentectomy. In: Inderbitzi R, Schmid R., Melfi F [eds]: Minimally Invasive Thoracic and Cardiac Surgery, Springer Verlag, in press)

und Etablierung der thorakoskopischen Chirurgie unmöglich gewesen. 1989 begann die Ära der minimalinvasiven Chirurgie für die Thorakoskopie (18). Ab 1991 wurden thorakoskopische Keilresektionen vorgenommen (19), womit

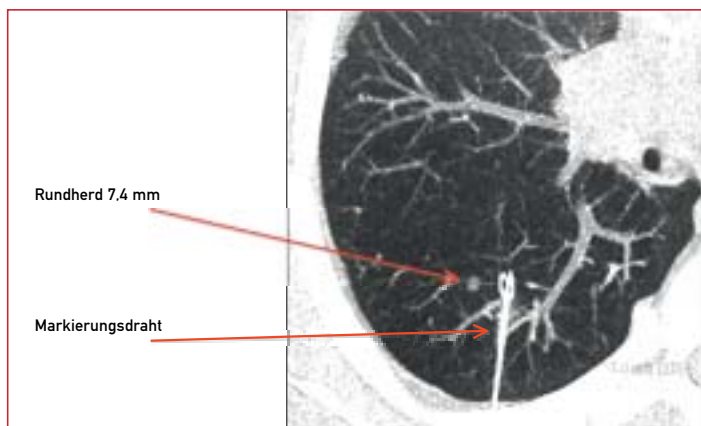


Abbildung 4: Präoperative, CT-gesteuerte Rundherdmarkierung (aus: Inderbitzi R: *Non-anatomical Resection*. In: Inderbitzi R, Schmid R, Melfi F [eds]: *Minimally Invasive Thoracic and Cardiac Surgery*, Springer Verlag, in press)

grosse Lungenbiopsien unter Umgehung einer Thorakotomie möglich wurden. Seither hat sich die thorakoskopische Chirurgie für diagnostische Rundherdentnahmen (Abbildungen 1 und 2) und zur Bronchuskarzinomresektion im Stadium I (Abbildung 3) etabliert.

Vorgehen beim suspekten CT-Befund

Im computertomografischen Verdachtsfall kann ein singulärer Befund unter 5 mm Durchmesser nach vier Monaten nachkontrolliert werden. Bei Grössenzunahme und/oder Oberflächenveränderung ist, wie für alle grösseren Noduli primär eine Biopsie erforderlich. Diese erfolgt bronchoskopisch transbronchial, CT-gesteuert perkutan oder thorakoskopisch. Da seit mehreren Jahren eine Verschiebung vom zentralen Plattenepithelkarzinom zum peripher gelegenen Adenokarzinom stattfindet, kommt der Möglichkeit der thorakoskopischen, umschriebenen Tumorentnahme zentrale Bedeutung zu. Bei kleinen, tief im Parenchym gelegenen Rundherden ist die präoperative CT-Markierung hilfreich (Abbildung 4). Bei Krebsnachweis folgt die formale thorakoskopische Lobektomie mit Lymphknotendissektion. ❖

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Rolf G.C. Inderbitzi
 Thoraxzentrum Zürich
 Klinik Hirslanden
 Witellikerstrasse 40
 8008 Zürich
 Tel. 044-387 30 21. Fax: 044-387 30 17
 E-Mail: r.inderbitzi@thoraxzentrum.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur:

1. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design; *Radiology* 2011; 258: 243–253.
2. Inderbitzi R et al.: NSCLC-Screening: Pro. *Schweiz Med Forum* 2003; 3: 656–660.
3. Savoy J, Piller M: Screening pour cancer pulmonaire: Contra. *Schweiz Med Forum* 2003; 3: 661–664.
4. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators: Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763–1771.
5. Patz EF et al.: Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1627–1633.
6. Mountain CF: Value of new TNM staging system for lung cancer. *Chest* 1989; 96 (Suppl 1): 47S.
7. Ishida T et al.: Early squamous lung cancer and longer survival rates. *Respiration* 1993; 60: 359–365.
8. Manser RL et al.: Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001991.
9. Ellis SM, Husband JE, Armstrong P, Hansell DM: Computed tomography screening for lung cancer: back to basics. *Clin Radiol* 2001; 56: 691–699.
10. www.cancer.gov/PublishedContent/Files/images/DSMB-NLST
11. Thun MJ et al.: Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in cancer prevention studies I (1959–1965) and II (1982–1988). In: Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, eds.: *Changes in cigarette related disease risks and their implication for prevention and control*. Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1997; 305–382.
12. Sone S et al.: Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001; 84: 25–32.
13. Nawa T et al.: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002; 122(1): 15–20.
14. Sobue T et al.: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 911–920.
15. Henschke CI et al.: Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354(9173): 99–105.
16. Swensen SJ et al.: Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(4): 508–513.
17. Diederich S et al.: Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002; 222(3): 773–781.
18. Inderbitzi R et al.: Erfahrungen in der diagnostischen und operativen Video-Endoskopie des Thoraxraumes. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 1965–1970.
19. Inderbitzi R et al.: Thoracoscopic Wedge Resection 1992; 6: 189–192.