Marien Hospital Düsseldorf VKKD

94. Deutscher Röntgenkongress Hamburg, 30.05.2013

# Screening Bronchialkarzinom: aktueller Stellenwert und Ausblick

S. Diederich

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Marien Hospital Düsseldorf

stefan.diederich@vkkd-kliniken.de

# Lungenkrebs

**ca. 43.000 Todesfälle / Jahr in Deutschland**

**(Statistisches Bundesamt Pressemitteilung Nr.041 vom 03.02.2012)**

**ca. 200.000 Todesfälle / Jahr EU**

**ca. 120.000 Todesfälle / Jahr Russland**

**ca. 1,3 Millionen Todesfälle / Jahr geschätzt weltweit**

# Lungenkrebs

**Inzidenz steigt (besonders bei Frauen)**

**Gesamt 5-Jahres Überleben: < 15%**

**Prognose v. a. abhängig von**

- **Histologie: 80% NSCLC vs 20% SCLC,**

  **aber auch bei NSCLC**

- **Stadium**

# Risikofaktoren

**Zigarettenrauchen (> 85% (Ex-)Raucher)**

**Shopland 1991, J Natl Cancer Inst 83: 1142**

**Asbest (Latenzperiode bis zu 30 Jahre)**

**Radon (Uranbergbau)**

**Chrom, Arsen, Nickel . . . . . .**

# Nichtraucherschutz / Rauchentwöhnung

# Rauchen

**13,4 Milliarden € / Jahr Tabaksteuer in 2010**

**Statistisches Bundesamt 2011**

**27 Millionen € / Jahr Ausgaben Suchtprävention**

# Bundeshaushalt 2011

| | |
|---|---|
| 131 Milliarden € | Bundesministerium für Arbeit und Soziales |
| 62 Milliarden € | Allgemeine Finanzverwaltung |
| 37 Milliarden € | Bundesschuld |
| 32 Milliarden € | Bundesministerium der Verteidigung |
| 20 Milliarden € | Bundesministerium für Verkehr, Bau und SE |
| 16 Milliarden € | Bundesministerium für Gesundheit |
| 12 Milliarden € | Bundesministerium für Bildung und Forschung |
| 353 Milliarden € | Gesamt |

http://bund.offenerhaushalt.de/

# NSCLC Stadienverteilung bei symptomatischen Patienten

| Stadium | TNM-Klassifikation | | | 5-Jahres-Überleben (pathologisches Stadium) | |
|---|---|---|---|---|---|
| I A | T1 | N0 | M0 | 67% | |
| I B | T2 | N0 | M0 | 57% | 25% |
| II A | T1 | N1 | M0 | 55% | |
| II B | T2 | N1 | M0 | 39% | |
| | T3 | N0 | M0 | 38% | |
| III A | T3 | N1 | M0 | 25% | |
| | T1-3 | N2 | M0 | 23% | 25% |
| III B | T4 | N0-2 | M0 | 7% | |
| | T1-4 | N3 | M0 | 3% | |
| IV | T1-4 | N0-3 | M1 | 1% | 50% |

nach: Mountain CF 1997, Chest 111: 1710

# Studien zum Screening mit RöThorax und/oder Sputum-Zytologie

## Studien bei > 36.000 Rauchern in den 1970´er Jahren

- **USA National lung cancer trial: >30.000 Raucher**
  **(Johns Hopkins, Mayo Clinic, Memorial Sloan Kettering)**
  **Frost 1983 ARRS 130: 549, Fontana 1984 ARRS 130: 561, Melamed 1984 Chest 86: 44**
- **Studie in der Tschechoslovakei: > 6.000 Raucher**
  **Kubik & Polak 1986, Cancer 57: 2428**

# Studien zum Screening mit RöThorax und/oder Sputum-Zytologie

## Studien bei > 36.000 Rauchern in den 1970´er Jahren

- **USA National lung cancer trial: >30.000 Raucher**
  **(Johns Hopkins, Mayo Clinic, Memorial Sloan Kettering)**
  **Frost 1983 ARRS 130: 549, Fontana 1984 ARRS 130: 561, Melamed 1984 Chest 86: 44**
- **Studie in der Tschechoslovakei: > 6.000 Raucher**
  **Kubik & Polak 1986, Cancer 57: 2428**

- **Höhere Detektionsrate von Lungenkarzinomen durch Screening**
- **Keine Reduktion der Mortalität durch Screening**
- **Keine Empfehlung für Screening mit RöThorax oder Sputumzytologie**

**Eddy 1989, Ann Int Med 111: 232**

# PLCO trial
## (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial)

- seit 1992 randomisierte kontrollierte Studie des NCI
- 155.000 Teilnehmer (Männer und Frauen)
- 55–74 Jahre

untersucht die Frage, ob verschiedene Screeningmodalitäten die entsprechende Krebsmortalität senken können

Bezüglich Lungenkarzinom:

- Screeningarm: 4 x (Raucher) bzw. 3 x (Nichtraucher)

  RöTho p.a. 1 x im Jahr

- Kontrollarm: „ usual medical care“

*Prorok et al. (2000) Control Clin Trials. 21; 273S-309S*

Marien Hospital Düsseldorf VKKD

# PLCO trial
## (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial)

| Inzidenz Lu-Karzinom | RöThorax | „usual care“ |
|---|---|---|
| (pro 10.000 Personenjahre) | 20,1 | 19,2 |
| | | |
| Stadium 1 und 2 | 574 | 479 |
| Stadium 3 und 4 | 873 | 895 |
| | | |
| Mortalität | 1213 | 1230 |

**Keine statistisch signifikanten Unterschiede !**

*Oken et al. 2011 JAMA 306: 1865-1873*

# Sensitivität des RöThorax

# Computertomographie

# Kann die moderne Computertomographie:

- frühe, asymptomatische Ca
  - sensitiv nachweisen (keine übersehen) ?
  - spezifisch nachweisen (keine falsch pos.) ?

- mit vertretbarer Belastung
  - der Person
  - des Gesundheitssystems

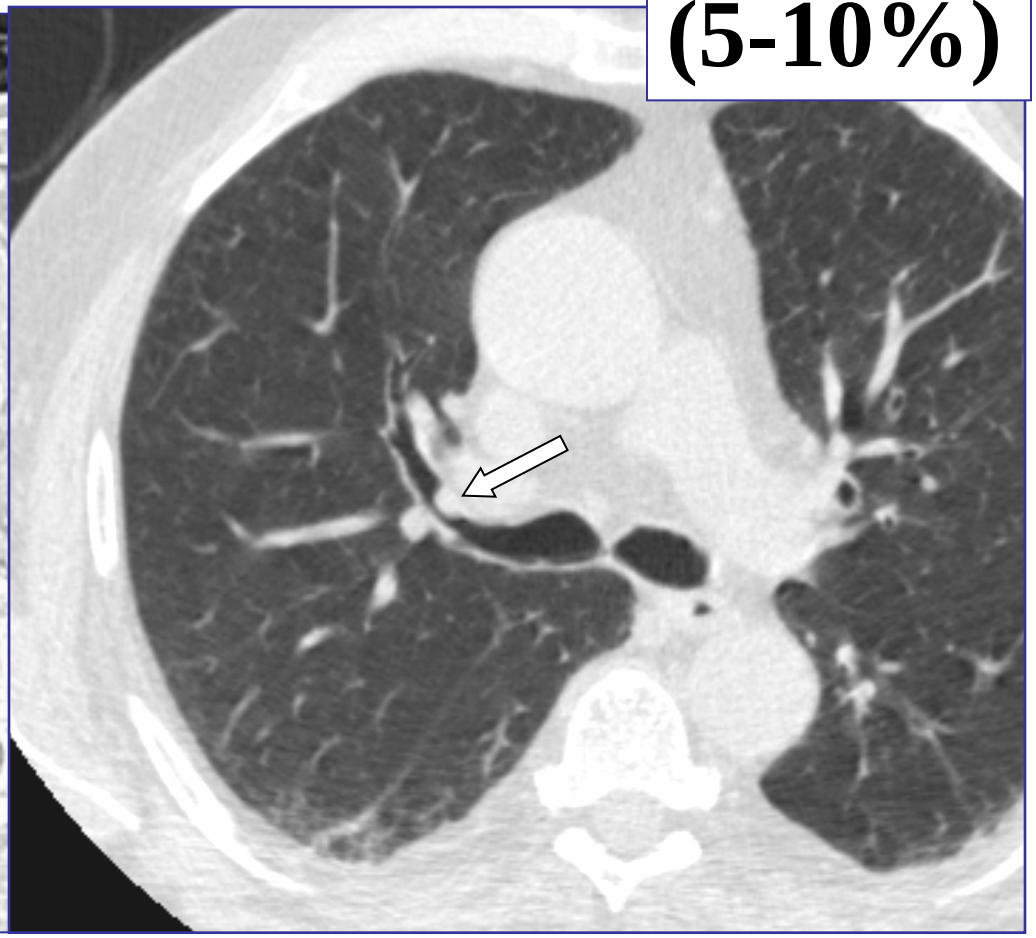
# Frühes Lungenkarzinom

Marien Hospital Düsseldorf VKKD

## Rundherd : endobronchialer Tumor

(90-95%)

(5-10%)



# Sensitivität der Spiral CT für Lungenrundherde

## Einzeilen-Spiral-CT Sensitivität für Lungenrundherde

| | |
|---|---|
| < 6 mm | 69 % |
| > 5 mm | 95 % |
| > 10 mm | 100 % |

Diederich et al. 1999; Am J Roentgenol 172: 353

# Sensitivität der Spiral CT für Lungenrundherde

## Einzeilen-Spiral-CT Sensitivität für Lungenrundherde

| | |
|---|---|
| < 6 mm | 69 % |
| > 5 mm | 95 % |
| > 10 mm | 100 % |

Diederich et al. 1999; Am J Roentgenol 172: 353

## Dosisreduktion auf 10-20% eines Standarddosis Thorax-CT ist möglich (Low-dose CT): 2 – 5 x RöThorax in 2 Ebenen

Gartenschläger et al. 1996; Eur Radiol 8: 609
Rusinek et al. 1998; Radiology 209: 243
Diederich et al. 1999; Radiology 213: 289

# Rundherd: Dignität ?

## Benigne ? Maligne ?

# Rundherd: Dignitätsbestimmung

## Kriterien mit ausreichender Trennschärfe

- Fett, benigne Verkalkungen → benigne
- Größe: < 4mm, 5-7mm, 8-10mm, > 10mm
- PET: FDG-Utilisation → maligne (RH > 10mm)
- Wachstum (V x 2: 20-400 Tage → maligne)

# Rundherd: Dignitätsbestimmung

## Kriterien mit ausreichender Trennschärfe

- Fett, benigne Verkalkungen → benigne
- Größe: < 4mm, 5-7mm, 8-10mm, > 10mm
- PET: FDG-Utilisation → maligne (RH > 10mm)
- Wachstum (V x 2: 20-400 Tage → maligne)

# Machbarkeitsstudien:

Marien Hospital Düsseldorf VKKD

# CT Screening (v. a. bei Rauchern)

**ALCA, Japan**
Kaneko 1996, Radiology 201: 798

**Shinshu Universität, Matsumoto, Japan**
Sone 1998; Lancet 351: 1242

**ELCAP, New York; USA**
Henschke 1999, Lancet 354: 99

**Münster, Deutschland**
Diederich 2002, Radiology 222: 773

**Mayo Clinic, USA**
Swensen 2002, Am J Respir Crit Care Med 165: 508

**Hitachi, Japan**
Nawa 2002, Chest 122: 15

**Helsinki, Finnland**
Tiitola 2002, Lung Cancer 35: 17

**Mailand, Italien**
Pastorino 2003, Lancet 362: 593

**und viele mehr !!!!**

# Machbarkeitsstudien:
# CT Screening (bei Rauchern)

Marien Hospital Düsseldorf VKKD

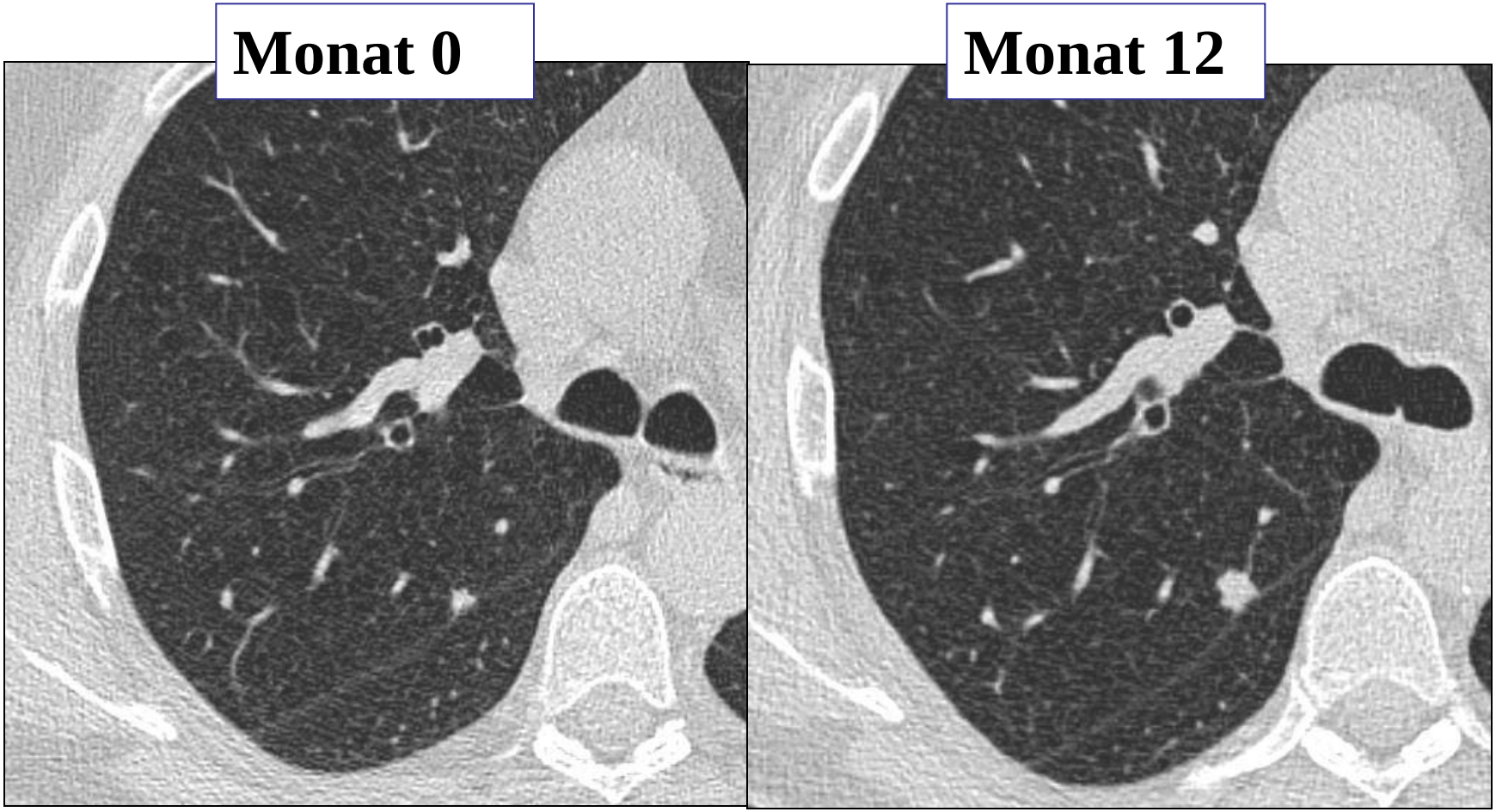
## Diagnostische Algorithmen
**(ELCAP, Münster, Mayo)**

**Biopsie, wenn :**

**Dichte: ganz oder partiell weichteildicht**
**Größe: > 10 mm**
**Wachstum: im Verlauf**

**Sonst Follow-Up**

# Verlaufskontrolle: Wachstum



# Tumorprogress während Verlaufskontrolle ?

**5201 Baseline-CT´s, 4821 jährliche Kontroll-CT´s (93%)**

- **≤ 5 mm: follow-up nach 12 Monaten**
- **> 5-8 mm: follow-up nach 3 Monaten**
- **> 8 mm: PET / CE-CT**

**2754 Personen (53%) mit nicht-verkalkten Rundherden**

**37 Inzidenzkarzinome**

- **17 Baseline-Rundherde → Stadium 1 nach 12 Monaten**
- **7 Baseline-Rundherde → >Stadium 1 nach 12 Monaten**
- **13 neue Rundherde**

Veronesi et al., 2008. Lung cancer 61: 340

# Ergebnisse der Machbarkeitsstudien

- bei 2/3 der Raucher RH, >95% ≤ 10 mm, 3% maligne

| | Prävalenz | Inzidenz |
|---|---|---|
| • NSCLC | 0,5-2,7% | 0,3-1,5 % |
| • Stadium I | 55%-93% | 63%-100% |

- ca. 30% invasiver Maßnahmen wegen benigner RH
- Mortalitätsreduktion ???

# Mortalitätsreduktion ?

**Warum könnte die Mortalität trotz scheinbar positiver Ergebnisse nicht sinken ?**

# Warum könnte CT-Screening nichts bringen ?

## Überdiagnose

- Langsam wachsendes Ca, andere Risiken
- → Pat stirbt nicht am sondern mit Ca

## Length bias

- Screening findet immer die benigneren, langsam wachsenden Tumoren

## Lead-time bias (Vorverlegung der Diagnose)

- Pat. lebt länger mit Tumordiagnose aber nicht länger

# Nicht sinnvolle Kriterien bei CT-Screening

- **Tumorgröße, Resektabilität (Überdiagnose)**
- **Stadienverteilung (Überdiagnose)**
- **medianes oder prozentuales 5-Jahres Überleben (lead-time bias)**

# Screening: Nachweis der Effektivität

**Prospektive, randomisierte kontrollierte Studie**

**(randomized controlled trial: RCT)**

- **Screening-Arm <u>mit</u> Screeningtest**
- **Kontrollarm <u>ohne</u> Screeningtest**

**→ Vergleich der Krebs-bedingten Mortalität**

# Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

- **USA: NLST (National Lung Screening Trial):**

  **> 53.000 Teilnehmer rekrutiert von 2002 - 2004**

- **Niederlande/Belgien (NELSON):**

  **20.000 Teilnehmer: Rekrutierung läuft noch**

- **Zahlreiche kleinere Studien: allein vermutlich nicht statistisch signifikant → Datenpooling (Pisa-Statement)**

# NLST (National Lung Screening Trial)

- aktive oder Ex-Raucher (<= 15 Jahre)
- 55-74 Jahre bei Rekrutierung
- >= 30 pack years
- 3 x jährliches Screening
  - Niedrigdosis-CT
  - RöThorax 2 Ebenen
- 5 Jahre Follow-up

The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. Radiology. 2011; 258: 243-253

# Untersuchungsparameter

| Parameter | Datum |
|---|---|
| CT | |
| Scout view | Single posteroanterior projection; participant supine; tube below patient |
| Helical acquisition | |
| Positioning | Supine; arms elevated above the head |
| Inspiration | Suspended maximal |
| Voltage (kVp) | 120–140 |
| Tube current–time product (mAs) | 40–80 (dependent on participant body habitus) |
| Detector collimation (mm) | ≤2.5 |
| Nominal reconstructed section width (mm) | 1.0–3.2 |
| Reconstruction interval (mm) | 1.0–2.5 |
| Reconstruction algorithm | Soft tissue or thin section |
| Scanning time (sec) | <25 |
| Chest radiography | |
| Projection | Posteroanterior only |
| Voltage (kV) | 100–150 |
| Maximum exposure time (msec) | 40* |
| Source-to-receptor distance (in.)† | ≥72 |
| Antiscatter device | ≥ 10:1 ratio grid |

# Procedere bei auffälligen Befunden

- postalische Information des Teilnehmers und seines „health care providers“
- bei V. a. Lungenkarzinom weiterer Kontakt (unterschiedlich in verschiedenen Studienzentren)
- diagnostisches Procedere abhängig vom „health care provider“

# Ergebnisse

- 53.456 Teilnehmer 2002 - 2004 rekrutiert
- maximal 8 Jahre follow-up
- Jährliche Interims-Analysen seit 2006
- 10/2010 Data & Safety monitoring board

  → Pressekonferenz:

  - 354 LK-Todesfälle im Screening-Arm
  - 442 LK-Todesfälle im Kontroll-Arm

# NLST (National Lung Screening Trial)

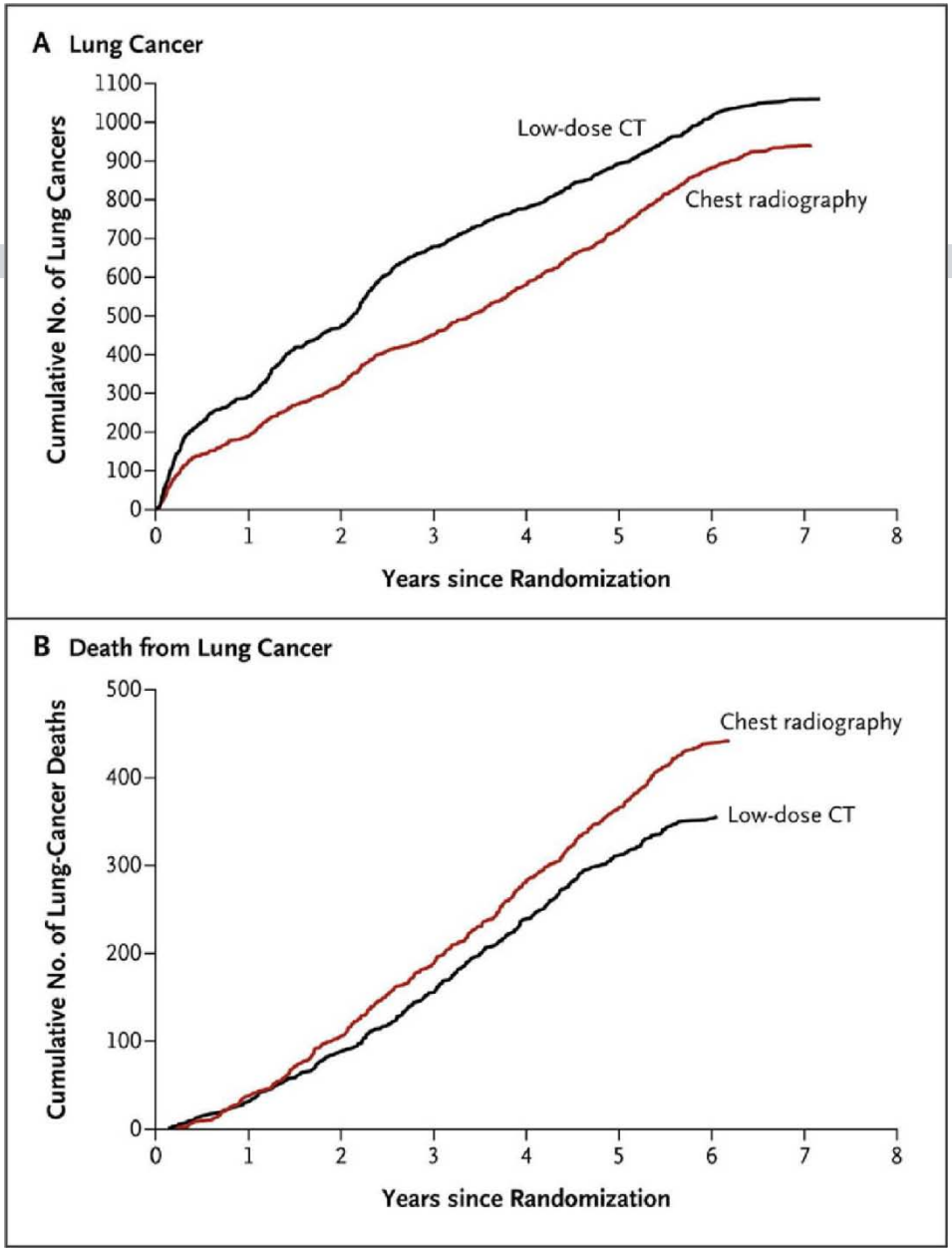
| | NDCT | RöThorax |
|---|---|---|
| Auffällige Befunde | 24,2% | 6,9% |
| Todesfälle am LK | 354 | 442 |
| Lungenkrebsmortalität (pro 100.000 pack years) | 246 | 308 |

Mortalitätsreduktion am LK durch NDCT: 20%

Mortalitätsreduktion alle Ursachen: 7%

NEJM 2011; 365: 395-409

Marien Hospital Düsseldorf VKKD




## NEJM 2011; 365: 395-409

**A. Kumulative <u>Anzahl</u> Lungenkarzinome von Randomisierung bis 31.12.2009**

**B. Kumulative <u>Todesfälle</u> am Lungenkarzinom von Randomisierung bis 31.12.2009**

# Limitationen des NLST

**Nur (Ex-)Raucher 55-74 Jahre >= 30 pack years**

**→ Übertragbarkeit auf andere Gruppen ?**

**Teilnehmer in großen universitären Städten**

**→ Übertragbarkeit auf Menschen in ländl. Gebieten etc. ?**

**Durchführung an großen Universitätskliniken**

**→ Übertragbarkeit auf andere radiologische Einrichtungen ?**

# aktuelle Empfehlungen der American Lung Association

- **The best way to prevent lung cancer caused by tobacco use is to <u>never start smoking or to quit smoking</u>**

- **recommended for <u>those people who meet NLST criteria:</u>**

**- Current or former smokers aged 55 to 74 years**
**- A smoking history of at least 30 pack-years**
**- No history of lung cancer**

- **Individuals should <u>not receive a chest X-ray</u>**

- **Low-dose CT screening should <u>NOT be recommended for everyone</u>**

- **Patients should be referred to a facility that uses “best practices”**

Marien Hospital Düsseldorf VKKD

# aktuelle Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP)

***"For smokers and former smokers who are age 55 to 74 and who have smoked for 30 pack-years or more and either continue to smoke or have quit within the past 15 years, we suggest that annual screening with LDCT should be offered . . . but only in settings that can deliver the comprehensive care provided to NLST participants."***

Detterbeck FC et al. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May; 143:suppl:e78S. (http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2350)

Lahey CLINIC

SOPHIA GORDON CANCER CENTER

Dear Fellow Physician:

# FREE Lung Cancer CT Screening

The National Lung Screening Trial (NLST), a large, National Cancer Institute (NCI)-sponsored, randomized controlled trial, recently confirmed that screening individuals at high risk for lung cancer with an annual low-dose CT (LDCT) of the chest saves lives. In the NLST:

- **One in 100 high-risk persons enrolled in the study were found to have lung cancer on the first screening exam.**
- **One life was saved for every 320 high-risk persons screened with LDCT over two years (three screens), resulting in a 20 percent lung cancer-specific mortality benefit versus annual chest radiography.**

As a result of the NLST findings, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommends that high-risk individuals undergo annual LDCT screening. The NCCN defined two groups at high risk for lung cancer, which includes persons between the ages of 50 and 74 who have a 20 pack-year history.

Currently, most private insurers and the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) do not reimburse for LDCT lung screening, and the majority of hospitals charge a self-pay for this exam. In order to increase accessibility of lung screening to all people at high risk, Lahey Clinic is offering **FREE** LDCT lung screening to individuals who meet the established NCCN high-risk criteria.

## To Order a Screening

# Empfehlung der DRG und DGP

## Niedrigdosis-CT bei asymptomatischen Rauchern medizinisch vertretbar wenn:

- aktive oder Ex-Raucher
- 55 - 74 Jahre
- mindestens 30 pack years
- strenge Qualitätskontrolle

www.drg.de, Pneumologie 2011; 65: 1–21

# Empfehlung der DRG und DGP

## Qualitätskontrolle:

- Aufklärungsgespräch
- Untersuchungstechnik
- Strahlenexposition
- Auswertung
- Empfehlungen

www.drg.de, Pneumologie 2011; 65: 1–21

# Modellrechnung

**20.000 CT-Untersuchungen (2000 Raucher jährlich 1 CT)**

**davon: 4800 CT-Untersuchungen ! „auffälliger Befund“ (24% pro Jahr = 480 pro Jahr)**

**davon: 130 Biopsien oder andere belastende Untersuchungen (davon ca. 30 gutartige Befunde, 100 Karzinome)**

**100 Lungenkarzinome**
**- 17/100: Karzinome dank der Früherkennung geheilt**
**- 83/100: unveränderter Verlauf (68 Tod am Karzinom trotz Früherkennung, 15 geheilt auch ohne Früherkennung)**
**- 1 Person: Tod an durch Strahlenexposition ausgelösten Lu-Ca**

# Modellrechnung

- durch 20.000 CT-Untersuchungen
  - 17 Todesfälle am Lu-Ca verhindert
  - 1 zusätzlich erzeugt
- durch 1250 Niedrigdosis-CT´s
  - 1 Tod am Lungenkarzinom verhindert
- für einen verhinderten Tod am Lungenkarzinom
  - 300 unnötige Folgeuntersuchungen
  - 2 unnötige Biopsien durchgeführt

konsensus bericht

Wien Klin Wochenschr
DOI 10.1007/s00508-013-0356-9

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

## Lungenkarzinom Screening mit Niedrigdosis-CT: Stellungnahme der Österreichischen Röntgengesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie

Helmut Prosch, Michael Studnicka, Edith Eisenhuber, Horst Olschewski, Elisabeth Stiefsohn, Sylvia Hartl, Christian Herold, Otto Burghuber, Gerhard Mostbeck

- **nur Personen mit einem deutlich erhöhten Lungenkarzinomrisiko**
- **Alter > 55 Jahre, 30 pack-years Raucheranamnese, aktive Raucher oder Exraucher seit < 15 Jahren**
- **Intensive Aufklärung**

konsensus bericht

Wien Klin Wochenschr
DOI 10.1007/s00508-013-0356-9

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

## Lungenkarzinom Screening mit Niedrigdosis-CT: Stellungnahme der Österreichischen Röntgengesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie

Helmut Prosch, Michael Studnicka, Edith Eisenhuber, Horst Olschewski, Elisabeth Stiefsohn, Sylvia Hartl, Christian Herold, Otto Burghuber, Gerhard Mostbeck

→ hohe Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Screening-Ergebnissen

→ Folgeuntersuchungen und mögliche invasive Eingriffe

→ LD-CT Screening schützt nicht sicher vor dem Auftreten eines inoperablen Lungenkarzinoms.

→ Low dose CT -Untersuchungen jährlich über mindestens 3 Jahre

→ Abklärung gefundener Rundherde standardisiert

# Fachgespräch

Marien Hospital Düsseldorf VKKD

# Bundesamt für Strahlenschutz

## 20.10.2011, Neuherberg

- Vertreter der DRG, DGP, GKV, PKV, BfS, SSK u.v.m.
- BMU: individuelle Früherkennung <u>nicht zulässig !</u>
- Vorschlag: Qualitätsgesichertes Modellprojekt
  - obligat mit Rauchentwöhnungsprogramm
  - BMU / BMG würden Epidemiologie, Statistik finanzieren
  - GKV / PKV finanzieren CT nicht !
  - Antrag Krebshilfe ?

94. Deutscher Röntgenkongress Hamburg, 30.05.2013

# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit !

**S. Diederich**

**Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie**

**Marien Hospital Düsseldorf**

**stefan.diederich@vkkd-kliniken.de**