

## Hot Topic

## Lungenkrebs: CT-Screening besonders bei hohem Risiko empfohlen

**Studie 1** Ein Screening mittels Niedrigdosis-CT kann mehr Todesfälle infolge eines Bronchialkarzinoms verhindern als das Thorax-Röntgen. Besonders ausgeprägt ist der Benefit bei Rauchern mit mittelhohem bis hohem Risiko. Allgemein akzeptiert ist, dass ein Screening Hochrisikopatienten vorbehalten bleiben sollte. Doch wie eine Hochrisikopopulation im Hinblick auf die Lungenkrebserkrankung genau zu definieren ist, ist bisher unklar.

**Methoden** Im National Lung Screening Trial (NLST) reduzierte das Screening mittels Niedrigdosis-CT die Lungenkrebsmortalität bei Rauchern zwischen 55 und 74 Jahren mit einem Minimum von 30 Packungsjahren und Rauchstopp vor längstens 15 Jahren relativ zum Thorax-Röntgen um 20%. S.A. Kovalchik et al. ordneten in ihrer Studie die insgesamt 53454 Raucher der NLST-Studie entsprechend ihrer Risikolage mit Hilfe eines validierten Vorhersagemodells einer von 5 Quintilen zu: In Quintile 1 wurden Teilnehmer mit einem 5-Jahres-

risiko für Lungenkrebs von 0,15 bis 0,55% eingeordnet, Quintile 5 bildeten Teilnehmer mit einem Risiko >2%.

**Ergebnisse** Die Zahl der Lungenkrebs-Todesfälle pro 10000 Personenjahre, die durch das CT-Screening im Vergleich zum Röntgen verhindert werden konnte, nahm mit den Risikoquintilen von 0,2 in Quintile 1 bis hin zu 12,0 in Quintile 5 zu. Der Trend war mit  $p=0,01$  statistisch signifikant. Umgekehrt nahm das Verhältnis der Anzahl von Personen mit falsch positiven Ergebnissen relativ zu den durch das CT-Screening verhinderten Todesfällen über die Risikoquintilen signifikant ab: Von 1.648 in Quintile 1 bis zu 65 in Quintile 5. Die Zahl der Patienten, die gescreent werden müssen, um einen Todesfall an Bronchialkarzinom zu verhindern, nahm von Quintile 1 bis Quintile 5 von 5276 auf 161 ab.

**Fazit** Bisher wird ein Low-dose-CT-Screening für Patienten empfohlen, die die NLST-Einschlusskriterien erfüllen. Die Stu-

die liefert den empirischen Beleg dafür, dass der Personenkreis weiter eingengt werden könnte z.B. auf Patienten der Quintilen 3 bis 5. Denn auf diese Gruppe entfielen 88% der durch das Screening verhinderten Todesfälle und 64% der falsch positiven Ergebnisse. Auf die Patienten der Quintile 1 dagegen nur 1%. wenig signifikant, weder nach 6 (55,92 vs 51,25%) noch nach 12 Monaten (66,45 vs 60%). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen (Pneumonie, Arrhythmien und Pneumothorax) war in den beiden Gruppen nahezu gleich.

*Martin Bischoff, Planegg*

**Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD et al. Targeting of Low-Dose CT Screening According to the Risk of Lung-Cancer Death. N Engl J Med 2013; 369: 245–254.**

## Lungenkrebscreening: Spiral-CT dem Thorax-Röntgen überlegen

**Studie 2** Lungenkrebs trägt weltweit am meisten zur hohen Krebsmortalität bei. Ein Screening mittels niedrig dosiertem Spiral-CT ist besser als das Thorax-Röntgen geeignet, die Sterberate zu senken. Dies ist das Ergebnis des US-amerikanischen National Lung Screening Trials (NLST).

**Methoden** Zwischen August 2002 und April 2004 wurden insgesamt 53454 asymptomatische Personen (Männer und Frauen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren) aus 33 amerikanischen Zentren in die Studie eingeschlossen. Die Patienten rauchten noch oder hatten zumindest in den zurückliegenden 15 Jahren geraucht und dabei mindestens 30 Packungsjahre erreicht. Das Screening im Rahmen der Studie sollte jährlich über einen Zeitraum von 3 Jahren durchgeführt werden. 26722 Teilnehmer wurden randomisiert einer Gruppe zugeteilt, bei der ein Niedrigdosis-CT durchgeführt wurde, 26732 erhielten ein Thorax-Röntgen. Die Testergebnisse galten bei Vorliegen von Knoten oder anderen verdächtigen Befunden als positiv. Einem ersten geplanten Screening unterzogen sich 98% al-

ler Teilnehmer. In der CT-Gruppe waren es 26309 von 26715 (98,5%), in der Röntgen-Gruppe nahmen 26035 von 26724 (97,4%) an der Vorsorge teil. Der Anteil der Personen, die dabei positiv gescreent wurden, lag in der CT-Gruppe mit 27,3% (7191 von 26209) höher als in der Röntgen-Gruppe mit 9,2% (2387 von 26035). Die Rate stieg mit zunehmendem Alter und der Anzahl an Packungsjahren leicht an. Mindestens eine weitere diagnostische Maßnahme erfolgte bei 6369 (90,4%) respektive bei 2176 (92,7%) Teilnehmern. In 5717 (81,1%) bzw. 2010 Fällen (85,6%) wurde eine bildgebende Untersuchung durchgeführt, bei 297 (4,2%) bzw. 121 (5,2%) Patienten wurde eine Probeexzision vorgenommen. Lungenkrebs wurde bei 292 Personen (1,1%) in der CT-Gruppe und bei 190 (0,7%) in der Röntgen-Gruppe diagnostiziert. Die Tumore befanden sich im Stadium I bei 158 vs. 70 und in den Stadien IIb-IV bei 120 vs. 112 Studienteilnehmern.

**Ergebnisse** Wie erwartet, erbrachte das Screening mit dem Niedrigdosis-CT beim ersten Screening mehr positive Testergeb-

nisse als das Röntgen. Es wurden auch mehr Biopsien und andere invasive Eingriffe durchgeführt. Zudem wurden mehr Lungentumore im frühen und ähnlich viele im fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Sensitivität und Spezifität betragen 93,8% und 73,4% für das niedrig dosierte CT bzw. 73,5% und 91,3% für das Thorax-Röntgen.

**Fazit** Die Ergebnisse der NLST-Studie decken sich mit entsprechenden Angaben in der Literatur zum Screening mit einem Niedrigdosis-CT beziehungsweise mit dem Thorax-Röntgen. Sie deuten darauf hin, dass sich die Sterblichkeit bei Lungenkrebs in Zentren mit einem im Umgang mit dem CT erfahrenen Personal senken lässt.

*Martin Bischoff, Planegg*

**The National Lung Screening Trial Research Team. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. N Engl J Med 2013; 368:1980–1991.**

## Kommentar

Die Ergebnisse des US-amerikanischen National Lung Screening Trials (NLST) belegen den potenziellen Nutzen der Niedrigdosis-CT zur Lungenkrebsfrüherkennung bei Personen mit einem hohen Lungenkrebsrisiko. Im NLST wurde bei 55- bis 74-jährigen Rauchern oder Ex-Rauchern mit einem Zigarettenkonsum von mind. 30 Packungsjahren durch jährliches CT-Screening über 3 Jahre eine Senkung der Lungenkrebssterblichkeit um 20% gegenüber einer jährlichen Untersuchung mit Thoraxübersichtsaufnahmen nachgewiesen. Durch Subgruppenanalysen können die Personengruppen, die von einer regelmäßigen Niedrigdosis-CT profitieren würden, noch näher definiert werden.

Daraus resultieren in den USA Empfehlungen mehrerer Fachgesellschaften, zuletzt des National Comprehensive Cancer Net-

work (NCCN), für eine jährliche Niedrigdosis-CT bei Rauchern oder Ex-Rauchern in der genannten Altersgruppe mit einem Zigarettenkonsum von mind. 30 Packungsjahren oder bei über 50-jährigen Rauchern mit mind. 20 Packungsjahren und einem zusätzlichen Risikofaktor.

Auch in Deutschland ist davon auszugehen, dass die gleichen Risikogruppen von einer jährlichen Niedrigdosis-CT profitieren können. Es gibt jedoch bisher nur wenige Zentren, die über praktische Erfahrungen mit der Früherkennung des Lungenkarzinoms mit Niedrigdosis-CT verfügen. Größtes Problem ist hierzulande die Gesetzeslage, da die Röntgenverordnung eine individuelle Krankheitsfrüherkennung nicht als Indikation für eine Untersuchung mit Röntgenstrahlen vorsieht. Das Bundesamt für Strahlenschutz sucht

gegenwärtig zusammen mit den zuständigen medizinischen Fachgesellschaften nach geeigneten Wegen, das vorhandene „graue Screening“ zu beenden und einen entsprechenden Rahmen für die Lungenkrebsfrüherkennung zu schaffen.

Die aktuelle, rasch wachsende Datenlage belegt überzeugend, dass durch ein indikationsbegrenztes Screening von Risikogruppen sich möglicherweise ein Verfahren abzeichnet, die unverändert, extrem schlechte Prognose des Lungenkarzinom durch frühzeitiges Erkennen zu verbessern.

*Priv. Doz. Dr. Dag Wormanns und Prof. Dr. Christian Grohé, Berlin*

## Medizinisches Publizieren

## Suche nach unveröffentlichten Daten: So machen es die Cochrane Reviewer

Beim Erstellen aussagekräftiger Übersichtsarbeiten sollten möglichst alle größeren Untersuchungen zu dem Thema einbezogen werden. Dies ist nicht immer einfach: Eine Reihe von Studien wird nie veröffentlicht, und der „Publication Bias“ beeinflusst die Beurteilung der Wirkungen eines Medikaments oder einer Intervention. Eine aktuelle Arbeit beschreibt nun, wie die Autoren der Cochrane Reviews das Problem angehen. *BMJ 2013; 346: f2231*

Am erfolgreichsten ist die Suche nach unveröffentlichten Studiendaten, wenn die verantwortlichen Mitarbeiter des Studienteams gefragt werden. Zu diesem Ergebnis kommen J. B. Schroll et al. vom dänischen Cochrane-Zentrum, die dazu insgesamt 5915 Autoren von Cochrane Reviews per E-Mail angeschrieben hatten. Nur 2184 Autoren (36,9%) antworteten schließlich und ca. drei Viertel (1656 Autoren; 75,8%) hatten beim Schreiben ihres Reviews nach unveröffentlichten Daten gesucht. Autoren, die nicht nach solchen Daten gesucht hat-

ten, begründeten das in der Mehrzahl der Fälle damit, dass sie nicht mit einer Antwort bzw. der Lieferung aussagekräftiger Daten gerechnet hätten oder die Suche zu zeitaufwendig sei (jeweils ca. 20%). Die meisten dieser Autoren sagten allerdings, dass eine Suche beabsichtigt sei und noch ausstünde. Bei mehr als der Hälfte der Anfragen nach unveröffentlichten Daten (913 Fälle) erhielten die Autoren Material. Zu 794 Datenquellen erhielt das Team um Schroll detaillierte Angaben. Die Mehrzahl dieser Ergänzungsdaten kam von Wissen-

schaftlern, die an der Untersuchung mitgearbeitet hatten, und die Antwort kam meistens innerhalb eines Monats. Im Allgemeinen handelte es sich um Zusammenfassungen der Ergebnisse, 20,5% der Angefragten allerdings stellten auch individuelle Patientendaten zur Verfügung. Nur bei 50 von 794 Anfragen wurden unveröffentlichte Daten von den Herstellern geliefert, und es dauerte deutlich länger und war deutlich aufwendiger, diese Daten zu erhalten. Wenn die Industrie Daten zur Verfügung stellte, handelte es sich meistens um Zusammenfassungen, nicht um individuelle Daten. 3% der erhaltenen Daten stammten von Zulassungsbehörden wie der FDA oder der EMA.

## Fazit

Verwertbare Daten zu unveröffentlichten Studien sind am ehesten von Wissenschaftlern zu erwarten, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren. An die Konsultation der Zulassungsbehörden sollte häufiger gedacht werden, so die Autoren, denn hier findet sich oftmals eine Fülle an Daten. Insgesamt sollten die Reviewer ihre Suche nach einschlägigen unveröffentlichten Daten ausweiten und routinemäßig die an Studien beteiligten Wissenschaftler danach befragen.

*Dr. Elke Ruchalla, Trossingen*