

**Diplomarbeit**

**Der Stellenwert der Niedrigdosis-Computertomographie  
als Screeningverfahren von Lungenkrebs**

eingereicht von

**Gernot Hausberger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorder gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Radiologie**

unter der Anleitung von

**Univ. Doz. Dr. Manfred Tillich**

**und**

**ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast**

Ort, Datum Graz, 14.10.15

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 14.10.15*

*Gernot Hausberger eh.*

Meinem Vater gewidmet

## **Vorwort**

Lungenkrebs ist heutzutage ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem in Europa und der ganzen Welt. Das liegt zum einen daran, dass die Anzahl an Nikotinabhängigen noch immer steigt und zum anderen daran, dass Lungenkarzinome lange symptomlos bleiben beziehungsweise erst dann symptomatisch werden, wenn ein kurativer Therapieansatz meist nicht mehr möglich ist. Aus diesem Grund wurde schon lange nach einem möglichen Screeningverfahren für Lungenkarzinome gesucht. In den letzten Jahren kristallisierte sich die Niedrigdosis Computertomographie als mögliches Screeningverfahren heraus.

Diese Arbeit hat das Ziel, einen Überblick über den Wissenstand zu diesen Thema zu geben.

## **Danksagungen.**

An dieser Stelle möchte ich mich zu allererst bei Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast für die Bereitstellung eines so interessanten Themas, seine fachkundige Anleitung, seine Unterstützung und seine Geduld bedanken.

Ich bedanke mich auch bei Univ. Doz. Dr. Manfred Tillich für seine fachliche Expertise, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr geholfen hat.

Des Weiteren danke ich meiner Schwester Silke für ihre konstruktive Kritik während des Verfassens dieser Arbeit und meinen Freunden Lars, Ortrun, Armin, Matthias und Simone für ihre moralische Unterstützung in dieser Zeit.

Meiner Mutter Erika Hausberger sei hier auch gedankt, weil sie mir nicht nur im Rahmen dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist, sondern schon mein ganzes Leben lang.

Zuletzt möchte ich noch meiner Freundin Angelika meinen Dank aussprechen, weil sie mir in der Zeit der Erstellung dieser Arbeit immer zur Seite stand und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

## Zusammenfassung

Lungenkrebs ist heutzutage ein nicht zu unterschätzendes Gesundheitsproblem, deshalb ist man schon seit langem auf der Suche nach einem geeigneten Screeningverfahren, frühere Studien mit Thoraxröntgenaufnahmen konnten keine signifikanten Überlebensvorteil der Methode belegen, nun wird seit einigen Jahren das LDCT als mögliches Verfahren zur Früherkennung von Lungenkarzinomen erforscht. Das NLST konnte in einer Hochrisikopopulation einen Überlebensvorteil erzielen, mehrere kleinere europäische Studien befassen sich mit dem Thema, deshalb will diese Arbeit einen Überblick über das Thema geben und Vor- und Nachteile aufzeigen.

Die wichtigsten Studienergebnisse der verschiedenen Gruppen werden vorgestellt und verglichen.

## **Abstract**

Today lung cancer is a health problem, which should not be overlooked. A screening tool for this disease has long been sought; earlier studies that used chest x-rays did not bring a decrease in lung cancer mortality. Now the NLST was able to generate a decrease in lung cancer mortality in a high risk population, using LDCT. Some small-studies from Europe are also looking into the possibility of using LDCT as a screening tool for lung cancer. This thesis will provide an overview regarding the topic as well as name the advantages and disadvantages of the LDCT as a screening tool.

The most important findings of the various groups are presented and discussed.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iii
Danksagungen.....	iv
Zusammenfassung.....	v
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung.....	12
1.1 Die Lunge:.....	12
1.1.1 Ontogenetische Entwicklung der Lungen:.....	13
1.1.2 Bronchien:.....	14
1.1.3 Blutversorgung der Lunge:.....	15
1.1.4 Lymphgefäße:.....	17
1.2 Arten der Lungentumoren:.....	18
1.2.1 Gutartige Lungentumoren:.....	18
1.2.2 Bösartige Lungentumoren:.....	20
1.3 Symptome bei Auftreten eines Lungenkarzinoms:.....	26
1.4 Diagnose und Diagnosesicherung des Bronchialkarzinoms:.....	27
1.4.1 Staging Untersuchungen beim NSCLC:.....	28
1.4.2 Staging- des SCLC:.....	33
1.5 Radiologische Verfahren in der Diagnosesicherung des Lungenkarzinoms:.....	33
1.5.1 Das konventionelle Röntgen:.....	33
1.5.2 Die Computertomographie:.....	33
1.6 Behandlung von Lungenkarzinomen:.....	36
1.6.1 Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms:.....	37
1.6.2 Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms:.....	39
1.6.3 Warum sollte ein Screening für Lungenkarzinome durchgeführt werden?....	41
2 Material und Methoden.....	42
2.1 Studien:.....	46
2.1.1 NLST:.....	46
2.1.2 DANTE:.....	47
2.1.3 ITALUNG:.....	48
2.1.4 NELSON:.....	49
2.1.5 MILD.....	50
2.1.6 DLCST:.....	51
2.1.7 ELCAP/I-ELCAP.....	51
3 Ergebnisse – Resultate.....	52
3.1 Allgemeine Ergebnisse.....	52
3.1.1 NLST.....	52
3.1.2 DANTE.....	53
3.1.3 ITALUNG.....	55
3.1.4 NELSON.....	56
3.1.5 MILD.....	57
3.2 Vorteile des Screenings.....	58
3.2.1 Welche Sensitivität/Spezifität hat die Niedrigdosis Computertomographie im Lungenkrebscreening?.....	58
3.2.2 Mortalität und Morbidität.....	59
3.2.3 Weitere Vorteile durch den Einsatz von LDCT als Screeninguntersuchung ..	62
3.3 Was sind die möglichen Nachteile und Risiken?.....	69

3.3.1	Falsch positive Ergebnisse: .....	69
3.3.2	Strahlenbelastung: .....	69
3.3.3	Überdiagnose und Überbehandlung: .....	71
3.3.4	Psychologische Konsequenzen durch Screening: .....	72
4	Diskussion/Conclusio .....	77
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse: .....	77
4.1.1	Sensitivität und Spezifität: .....	77
4.1.2	Mortalität/Morbiditätsenkung.....	77
4.1.3	Auswirkungen auf das Rauchverhalten .....	78
4.1.4	Strahlung und ihre Auswirkungen .....	78
4.1.5	Auswirkungen auf die Psyche: .....	78
4.2	Wer sollte sich einer Screeninguntersuchung unterziehen? .....	79
4.3	Leitlinien.....	79
5	Literaturverzeichnis .....	80
5.1	Literature Cited.....	80
5.2	Bildquellen : .....	89
5.3	Tabellenquellen .....	90

## Glossar und Abkürzungen

a	=	Jahre
A.	=	Arteria
Aa.	=	Arteriae
Bzw.	=	beziehungsweise
CAC	=	Coronary Artery Calcification (Koronararterienverkalkung)
CAD	=	Computerassistierte Detektion
CT	=	Computertomographie
ECOG	=	Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D	=	EuroQol 5 Dimensionen
FDG-PET	=	Flurdesoxyglucose-Positonenemissionstomographie
GHD	=	Gesamtherddosis
Gy	=	Gray
HE	=	Hounsfield Einheit
IES	=	Impact of event Scale
LDCT	=	Low dose CT
mSV	=	Millisievert
MDCT	=	Multi –Detektoren CT
NSCLC	=	Non Small Cell Lung Cancer Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
OTA	=	Obere Thorax Apertur (Apertura Thoracis superior)
p.a.	=	posterior anterior
Py	=	Packyears
RCT	=	randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie)
RT	=	Radiotherapie
SCLC	=	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
SF-12	=	Short Form 12 Fragen
STAI-6	=	State-Trait Anxiety Inventory 6 Fragen
WHO	=	World Health Organisation (Welt Gesundheitsorganisation)

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Entwicklung der Lunge .....	14
Abbildung 2 Anatomie der Lunge .....	15
Abbildung 3 Blutgefäße der Lunge .....	17
Abbildung 4 PA Aufnahme der Lunge.....	21
Abbildung 5 Einteilung der Lungenkarzinome .....	22
Abbildung 6 Stadien NSCLC .....	29
Abbildung 7 Algorithmus mit PET .....	31
Abbildung 8 Algorithmus ohne PET .....	32

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 T-Status.....	28
Tabelle 2 N-Status .....	29
Tabelle 3Karnofsky Index .....	39
Tabelle 4 Eingeschlossene RCTs .....	44
Tabelle 5 eingeschlossene eigenständige Kohortenstudien.....	45

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Lunge:

Die menschliche Lunge (Pulmo) besteht als typische Säugetierlunge aus zwei paarig angelegten Lungenanteilen, den sogenannten Lungenflügeln. Man unterscheidet einen rechten Lungenflügel (Pulmo dexter) und einen linken Lungenflügel (Pulmo sinister). Die Lungenflügel haben, grob gesehen, jeder für sich eine Kegelform. Die Basis dieser Kegel liegt dabei dem Zwerchfell auf und die Spitze der Kegel ragt durch die obere Thoraxapertur (Apertura thoracis superior, OTA) in den Hals hinein. Da das menschliche Herz im Thoraxraum nach links verlagert ist, unterscheidet sich die Größe der Lungenflügel: Der linke Lungenflügel ist um 30% kleiner als der Rechte. Die Fläche, welche den Rippen zugewandt ist, nennt man Facies costalis. Diese ist beim Menschen konvex gewölbt. Im Gegensatz dazu ist die Fläche, welche dem Mediastinum zugewandt ist, konkav. Diese sogenannte Facies mediastinalis ist vor allem dadurch von Bedeutung, weil hier die Bronchien, Nerven und Gefäße vom Mediastinum in die Lunge eintreten und dabei die Lungenwurzel (Radix pulmonalis) bilden. Die Lungenspitze (Apex pulmonalis) ist abgerundet und liegt bei der Atmung unverschieblich in der Pleurakuppel (Cupula pleurae). Die Lungenbasis ruht auf dem Zwerchfell und liegt dabei diesem mit ihrer konkaven Facies diaphragmatica auf. (1)

Die beiden Lungenflügel werden durch Furchen, die sogenannten Fissuren, in die Lungenlappen unterteilt. Der rechte Lungenflügel wird in drei Lungenlappen, der linke in zwei Lungenlappen geteilt. Beide Lungen besitzen jeweils einen Oberlappen und einen Unterlappen, die rechte Lunge besitzt außerdem noch einen Mittellappen. Zusätzlich können sogenannte akzessorische Lappen sowohl in der rechten als auch in der linken Lunge vorkommen. Die Lungenlappen werden dann noch weiter in die Lungensegmente aufgeteilt, wobei die Benennung der Segmente der Namensgebung der dazugehörigen Bronchien folgt. In der rechten Lunge findet man zehn Segmente vor, in der linken dagegen nur neun-da das siebte Segment der linken Lunge fehlt. (1, 2)

### 1.1.1 Ontogenetische Entwicklung der Lungen:

Die Lunge ist das einzige lebenswichtige Organ des Menschen, das seine vollständige Funktion erst mit der Geburt aufnimmt. Doch auch schon vor der Geburt bekommt die Lunge eine wichtige Funktion für den noch nicht geborenen Menschen: Sie produziert das Fruchtwasser, ungefähr 15ml Amnionflüssigkeit pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. (2)

Die Lunge beginnt ihre Entwicklung in der fünften Schwangerschaftswoche, etwa ungefähr am 30.Tag. Hier kommt es zur Ausstülpung der Lungenknospe aus der ventralen Seite des Vorderdarms, die Lungenknospe teilt sich daraufhin in eine rechte und eine linke Aufzweigung (diese zwei Aufzweigungen entsprechen den späteren Hauptbronchien). Die rechte Aufzweigung teilt sich wiederum in insgesamt in drei Teile, die linke in zwei. Diese Aufteilungen entsprechen später den Lungenlappen. Im nun folgenden Zeitraum, der grob von der fünften bis zur 16. Schwangerschaftswoche dauert, kommt es zu weiteren Teilungen bis schließlich das gesamte luftleitende System der Lungen bis zu den Bronchioli terminales angelegt wurde. Zuerst besteht die Auskleidung der einzelnen Bronchien noch aus hochprismatischen Epithelien. Später, etwa ab der 13. Schwangerschaftswoche, beginnt das Wachsen von Flimmerepithelzellen, etwa zeitgleich zum Beginn der Fruchtwasserproduktion. (2)

Im nächsten Schritt bilden sich zwischen der 16. und 26. Schwangerschaftswoche aus den Endstücken der Bronchioli terminales die sogenannten Cannaliculi. Aus ihnen geht das Lungenparenchym hervor. Es kommt zum Entstehen von Pneumozyten Typ II, die Surfactant-Faktor produzieren, dessen Aufgabe es ist, das Kollabieren der Lunge zu verhindern. Einige dieser Pneumozyten vom Typ II wandeln sich auch in Pneumozyten des Typs I um und bilden die Blut-Luft-Schranke, die wichtig für den Gasaustausch ist. (2)

In einer letzten Phase, die mit dem letzten Trimester zusammenfällt, bilden die Cannaliculi zuerst weitere Verzweigungen aus, werden dann zu den blind endenden Sacculi und stülpen sich schließlich zu den Aveolen um. (2)

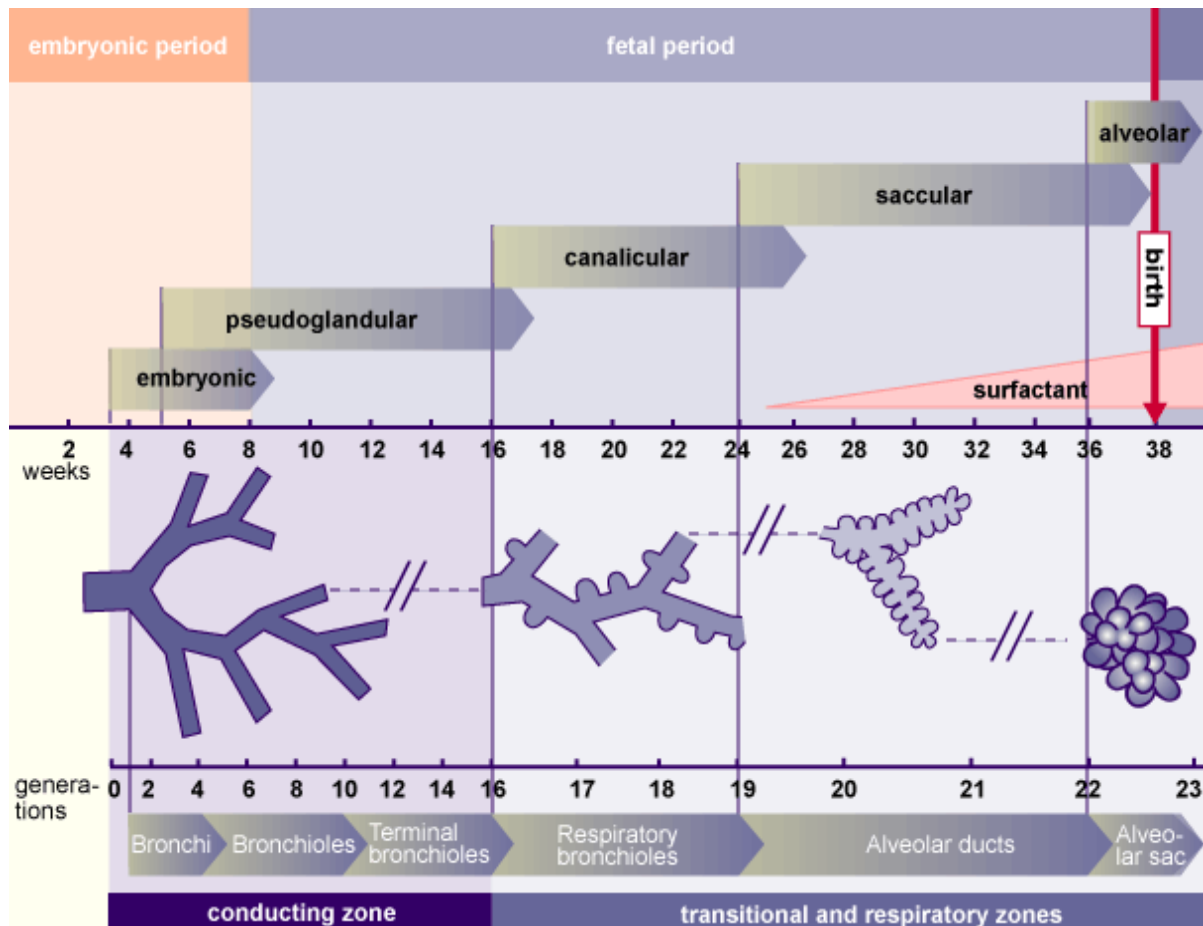


Abbildung: 1 Entwicklung der Lunge

### 1.1.2 Bronchien:

Die beiden Hauptbronchien entstehen aus der Bifurcatio tracheae (ventral projiziert sich diese auf das Sternum circa auf Höhe der dritten Rippe, dorsal auf den Körper des 4. Brustwirbels) und teilen sich dann entsprechend der bereits oben erwähnten Lungenlappen in Bronchi lobares auf. Der rechte Hauptbronchus teilt sich in einen Oberlappenbronchus, einen Mittellappenbronchus und einen Unterlappenbronchus auf, der linke nur in einen Oberlappenbronchus und einen Unterlappenbronchus. Der Durchmesser dieser Lappenbronchien beträgt acht bis zwölf Millimeter. Von diesen Lappenbronchien wiederum entspringen Segmentbronchien, die in ihrer Benennung den oben schon erwähnten Lungensegmenten folgen. Aus dem rechten Oberlappenbronchus entstehen dabei die Segmentbronchien 1-3, aus dem rechten Mittellappenbronchus die Segmentbronchien 4 und 5 und aus dem rechten Unterlappenbronchus die Segmentbronchien 6-10. Auf der linken Seite stellt sich die Situation etwas anders dar, weil es hier keinen Mittellappenbronchus gibt. Daher entstehen aus dem linken

Oberlappenbronchus zuerst die Segmentbronchien für die Segmente 1 und 2, dann aber auch noch die Bronchien für die Segmente 3-5 und aus dem linken Unterlappenbronchus entstehen die Segmentbronchien 6-10. (3)

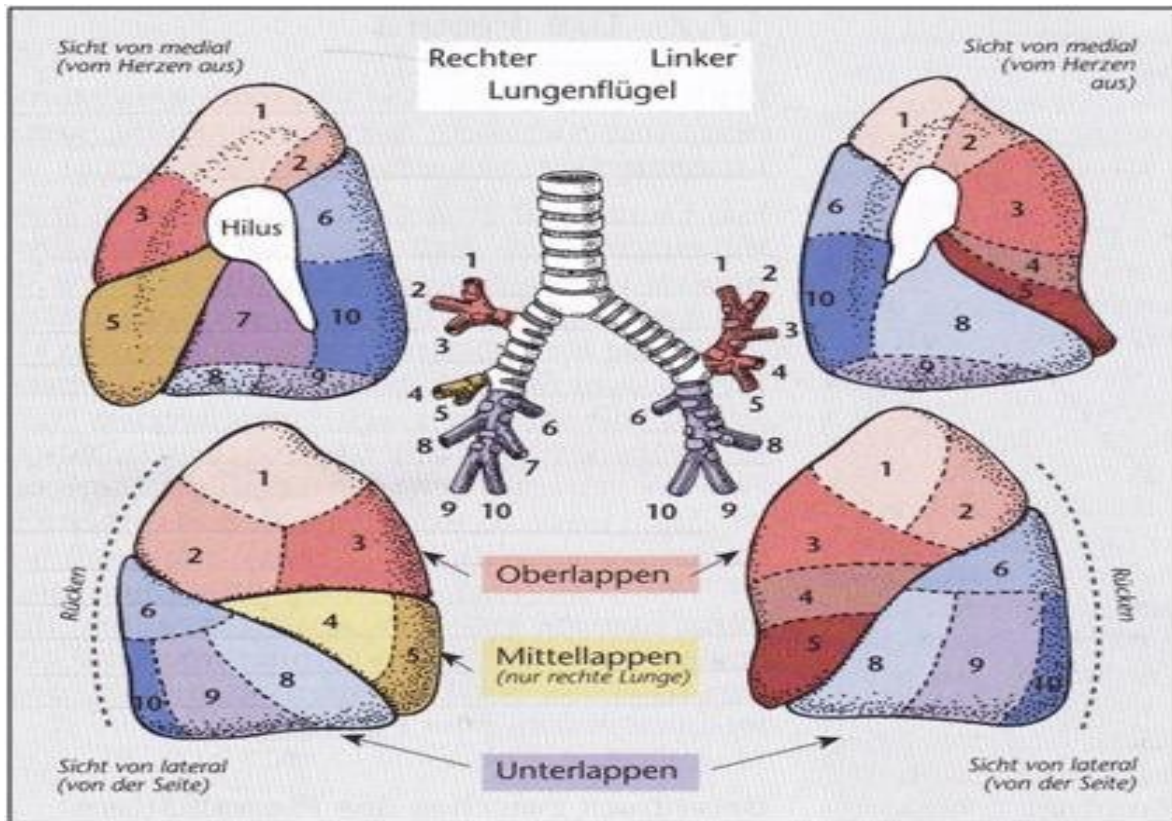


Abbildung 2 Anatomie der Lunge

### 1.1.3 Blutversorgung der Lunge:

Die Gefäßversorgung der Lunge ist ebenfalls wichtig für das Verständnis der Pathophysiologie des Lungenkarzinoms und seiner Metastasierungswege.

Die Lunge besitzt, genauso wie etwa das Herz, zwei verschiedene Gefäßsysteme, sogenannte Vasa publica, welche den Körper versorgen und Vasa privata, die für die Versorgung der Lunge selbst zuständig sind. Die Vasa publica bilden die Arteriae (Aa.) pulmonales und ihre Aufzweigungen, sowie die Venae (Vv.) pulmonales und ihre Aufzweigungen. Sie sorgen dafür, dass der gesamte Körper mit sauerstoffreichem Blut versorgt wird, beziehungsweise dass sauerstoffarmes Blut in der Lunge reoxigeniert werden kann. Besonders hierbei ist, dass die Aa.pulmonales sauerstoffarmes Blut transportieren, das in der Lunge wieder mit Sauerstoff angereichert wird, während die

Lungenvenen das sauerstoffreiche Blut in das Herz und von dort aus in den gesamten Körper transportieren. Die Vasa privata der Lunge sind die Aa. und Vv. bronchiales. Dieses Gefäßnetzwerk hat den Sinn, die Ernährung der Bronchien und somit das Überleben der Lunge selbst zu garantieren.[1,3]

### **1.1.3.1 Vasa publica:**

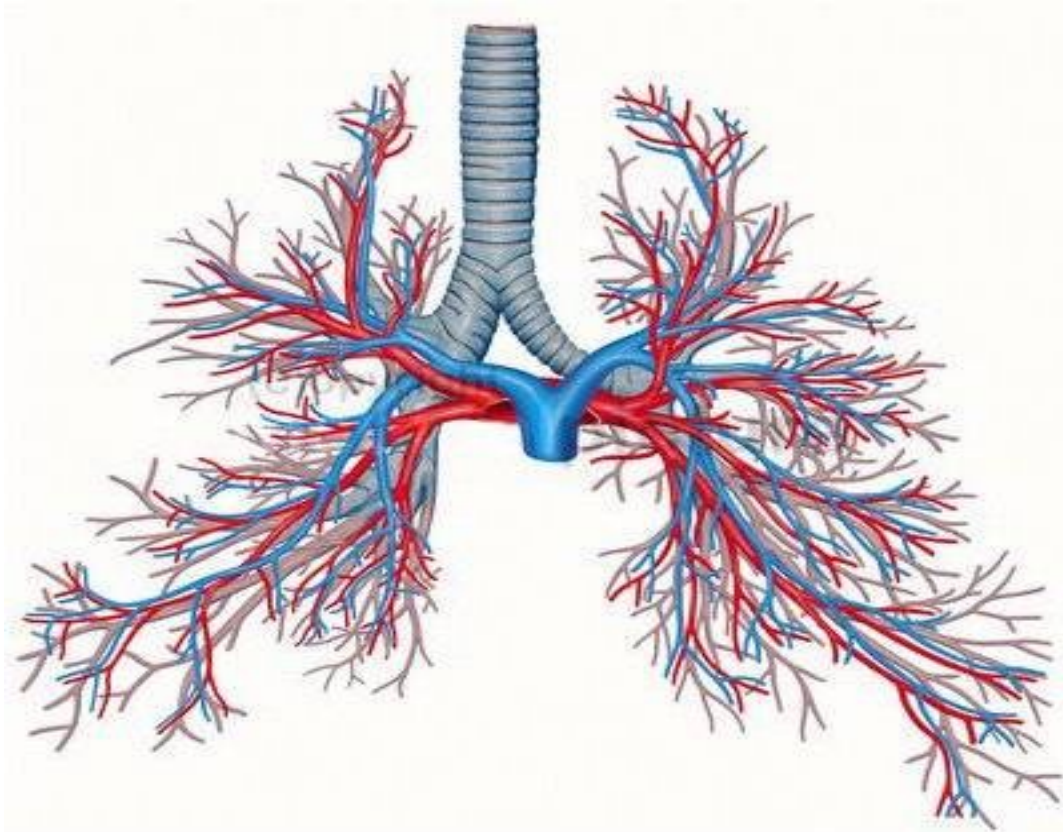
Die Vasa publica der Lunge bestehen aus den Aa. Pulmonales und den Vv. pulmonales und deren jeweiligen Aufzweigungen. Von der rechten Herzkammer hervorkommend teilt sich der Truncus pulmonalis (der noch innerhalb des Herzbeutels zu finden ist) kaudal der Bifurcatio tracheae in die beiden Lungenarterien (A. pulmonalis dexter et sinister) auf. Diese verzweigen sich jeweils wieder in eine Oberlappenarterie und eine Unterlappenarterie. Von der Oberlappen- und der Unterlappenarterie wiederum entspringen die Segmentarterien, welche dann mit den oben bereits erwähnten Segmentbronchien zu den einzelnen Lungensegmenten verlaufen. (1, 3)

Die Vv. pulmonales, die normalerweise paarig auf jeder Seite in den linken Vorhof einmünden (jeweils eine V. pulmonalis superior et inferior), haben die Aufgabe, das frisch oxigenierte Blut wieder Richtung Herz zu transportieren. Hierbei kommt das Blut der Vv. pulmonales superiores aus den Oberlappen (bzw. bei der V. pulmonalis dexter aus Oberlappen und Mittellappen). Das Blut der beiden Unterlappen wird über die Vv. pulmonales inferiores in den linken Ventrikel geführt. (1, 3)

### **1.1.3.2 Vasa privata:**

Die Vasa privata der Lunge werden von den Aa. und den Vv. bronchiales gebildet. Die Aa. bronchiales entspringen für die linke Lunge aus der Pars thoracica aortae, eine sich meist erst später aufteilende Arteria bronchialis der rechten Lunge entspringt aus der dritten oder vierten A. intercostalis posterior. Sie dienen der Ernährung der Bronchien, der Gefäßwände und der Lymphknoten der Lunge und teilweise sogar der Versorgung der Pleura visceralis mit Nährstoffen. (1, 3)

Der venöse Abfluss wird über die Vv.bronchiales sichergestellt, die wiederum in die Lungenvenen fließen, falls es sich um periphere Vv.bronchiales handelt, oder aber im Fall von zentralen Vv. bronchiales in die V.azygos oder V.hemiazygos. (1, 3)



© medicalpicture no: 28934

**Abbildung 3: Blutgefäße der Lunge**

#### **1.1.4 Lymphgefäße:**

Die Lymphgefäße der Lunge sollen hier auch erwähnt werden, da sie genau wie die bereits besprochenen Blutgefäße der Lunge einen wichtigen Metastasierungsweg für Lungenkarzinome darstellen.

Der Lymphabfluss besteht aus einem oberflächlichen und einem tiefergelegenen System. Das oberflächliche System ist eher weitmaschig und liegt subpleural. Es wird wegen seiner engen Beziehung zu den Interlobularsepten und den intersegmentalen Septen auch segmentales Lymphsystem genannt. Es entspringt in Form von Lymphkapillaren aus dem lockeren subpleuralen Bindegewebe, sowie den Interlobularsepten. Dieses System nimmt die Lymphe aus der Peripherie des Lungenläppchens auf und vereinigt sich dann zu den sogenannten Lymphsträngen, die dann die Pulmonalvenen umlagern. Die ersten

Lymphknoten dieses Abflusssystem sind die Nodi lymphatici (Nll.) tracheobroncheales, die eng mit den Nll. paratracheales zusammenhängen, welche um die Trachea zu finden sind. (1, 3)

Das zweite, tiefergelegene Lymphabflusssystem der Lunge wird wegen seiner engen Beziehung zu den Bronchien auch bronchiales Lymphsystem genannt. Es ist für den Abfluss der Lymphe aus dem Zentrum jedes Lungenläppchens zuständig. Dies geschieht über blind endende, paraarteriell gelegene Lymphgefäße, welche dann in großen Lymphgefäßen durch den Lungenhilus austreten. Die Lymphknoten, die im Abflussgebiet dieses Systems liegen, nennt man Nll. pulmonales et Nll. bronchopulmonales. Die Nll. pulmonales sind ca. 1mm groß und liegen an den Abgangsstellen der Segmentbronchien, die etwas größeren Nll. bronchopulmonales findet man an den Abgängen der Lappenbronchien. (1, 3)

## **1.2 Arten der Lungentumoren:**

### **1.2.1 Gutartige Lungentumoren:**

Gutartige Lungentumore sind meistens Läsionen von 1-2 cm Durchmesser, welche häufig als Zufallsbefund bei bildgebenden Verfahren gefunden werden, die aus anderen Gründen, etwa zu einer Operationsvorbereitung, durchgeführt werden. Sie sind ansonsten meist symptomlos. (4)

#### **1.2.1.1 Hamartome:**

Das Hamartom der Lunge ist ein seltener gutartiger Tumor der aus dem primitiven mesenchymalen Gewebe des Bronchus entsteht. Er kann in verschiedene mesenchymale Komponenten ausreifen und hat im Normalfall Anteile aus Knorpel, Knochen, Fett und Muskelgewebe. (5)

#### **1.2.1.2 Adenome:**

Ein Adenom ist ein gutartiger, epithelialer, drüsiger Tumor. Er entsteht hauptsächlich in endokrinen oder exokrinen Drüsen seltener aber auch im Respirationstrakt. (6)

### **1.2.1.3 Papillome:**

Papillome gehen vom Epithel aus und besitzen einen Grundstock aus Bindegewebe. (6)

### **1.2.1.4 Chondrome:**

Chondrome sind gutartige Knorpelgewebstumoren. (6)

### **1.2.1.5 Hämangiome:**

Ein Hämangiom ist ein gutartiger Tumor aus ausgeweiteten Blutgefäßen. (6)

### **1.2.1.6 Teratome:**

Teratome sind Tumoren aus differenziertem Gewebe, das aus allen drei Keimblättern abstammen kann. (6)

### **1.2.1.7 Fibrome:**

Fibrome sind aus Bindegewebe bestehende, gutartige Tumore. (6)

### **1.2.1.8 Histiozytome:**

Das fibröse Histiozytom ist ein gutartiger Lungentumor, der aus Kollagen, Entzündungszellen und mesenchymalem Gewebe besteht. Es kann überall vorkommen, aber am häufigsten sind die Extremitäten betroffen. (6)

### **1.2.1.9 Lipome:**

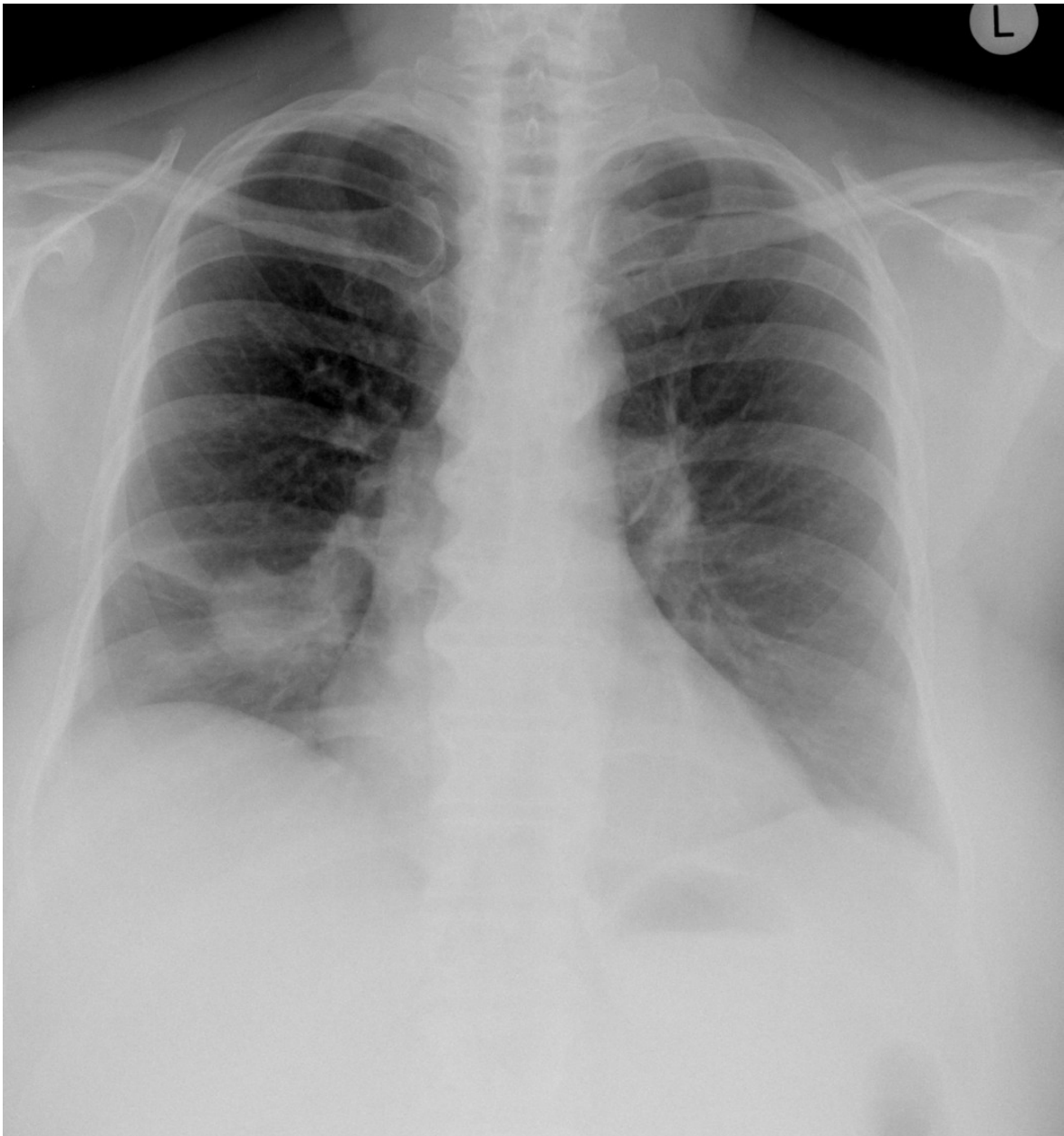
Lipome sind Tumore aus normal differenziertem Fettgewebe. (6)

### 1.2.2 Bösartige Lungentumoren:

Wie bei den gutartigen Lungentumoren kann auch bei den bösartigen Lungentumoren zwischen Tumoren der drei verschiedenen Keimblätter unterschieden werden. Da bösartige Lungentumoren meist aus den Epithelien der Lunge entstehen, werden diese weiter unten genauer beschrieben. Man verwendet gemeinhin für die, aus dem Epithel der Lungen entstehenden malignen Tumoren, die Begriffe: Bronchialkarzinom oder auch Lungenkarzinom. Die Gruppe dieser malignen Tumoren hat die Gemeinsamkeit, dass sie sich aus Vorläuferzellen (auch Stammzellen genannt) der Bronchien, Bronchiolen oder der bronchioalveolären Einheit entwickeln. (7)

Das Lungenkarzinom ist heutzutage eine der weltweit am häufigsten auftretenden Tumorarten und für zahlreiche Todesfälle verantwortlich. Das 5- Jahres- Überleben liegt bei nur ca. 15%. Das Bronchialkarzinom liegt damit weit hinter den 5-Jahres-Überlebensraten für Kolon-, Mamma- oder Prostatakarzinome, bei denen zwischen 64 und 99% der Patienten fünf Jahre überleben. (8–10) Zudem zeigen Frauen eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate als Männer. (11) Der Gipfel der Inzidenz liegt in der sechsten Lebensdekade und Männer sind immer noch häufiger betroffen als Frauen. Allerdings nimmt weltweit die Zahl der Frauen, die an Lungenkrebs erkranken, ständig zu und hat in einigen Ländern die Inzidenz bei Männern schon überholt. (12)

### 1.2.2.1 Risikofaktoren



**Abbildung 4: PA Aufnahme der Lunge**

Die Ursachen, die zur Entartung der Zellen und somit zur Entstehung des Lungenkarzinoms beitragen können, sind bereits zum Teil bekannt. Der häufigste Risikofaktor für eine Lungenkrebserkrankung ist der langjährige Nikotinkonsum, wie bereits in Studien belegt werden konnte. (13–17)

Die ältesten Arbeiten stammen aus dem Jahr 1950, bereits damals konnten Levin et al. (16) sowie Doll et al. (17, 18) nachweisen, dass Zigarettenrauch das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken deutlich erhöht. Inzwischen ist bekannt, dass es im

Zigarettenrauch mehr als 7.000 verschiedene Substanzen gibt, die zur Entstehung von Karzinomen der Lunge führen können. (19)

Darüber hinaus konnten noch andere Risikofaktoren bestimmt werden, zum Beispiel Zink-, Kalzium-, oder Strontiumchlorat (Substanzen, die in der Herstellung von Feuerwerkskörpern, in der Glasherstellung oder auch in der Metallverarbeitung genutzt werden), Asbest (früher als Dämmmaterial für Gebäude benutzt), Silicate (wie sie in Farben oder auch in der Halbleitertechnik Verwendung finden), Arsenverbindungen (von Winzern zur Schädlingsbekämpfung, in der Holzwirtschaft zum Schutz des Holzes oder in der Glasindustrie zum Bleichen von Glas eingesetzt) und Kokereirohgas (das früher durch die Pyrolyse von Steinkohle gewonnen wurde und zum Heizen diente). Genauso kann aber auch radioaktive Strahlung zur Entstehung von Lungenkarzinomen führen, weshalb das radiologische Screening zur Früherkennung auch immer wieder kritisiert wird. (20)

Diese sogenannten beruflichen Kanzerogene sind aber zusammen für weniger als fünf Prozent der Bronchialkarzinome verantwortlich, wobei davon wieder 95 Prozent der Fälle von Asbest verursacht werden. (11)

In seltenen Fällen können auch Narben oder Kavernen auch zur Entstehung von sogenannten Narben- oder Kavernenkarzinome führen.

Eine genetische Disposition kann beim Bronchialkarzinom nicht außer Acht gelassen werden. So haben Kinder, von denen ein Elternteil an einem Lungenkarzinom erkrankt ist, im Vergleich zur Normalbevölkerung ein zweifach bis dreifach erhöhtes Risiko ebenfalls an einem Lungenkarzinom zu erkranken. (11)

### 1.2.2.2 Einteilung der bösartigen Lungentumore:

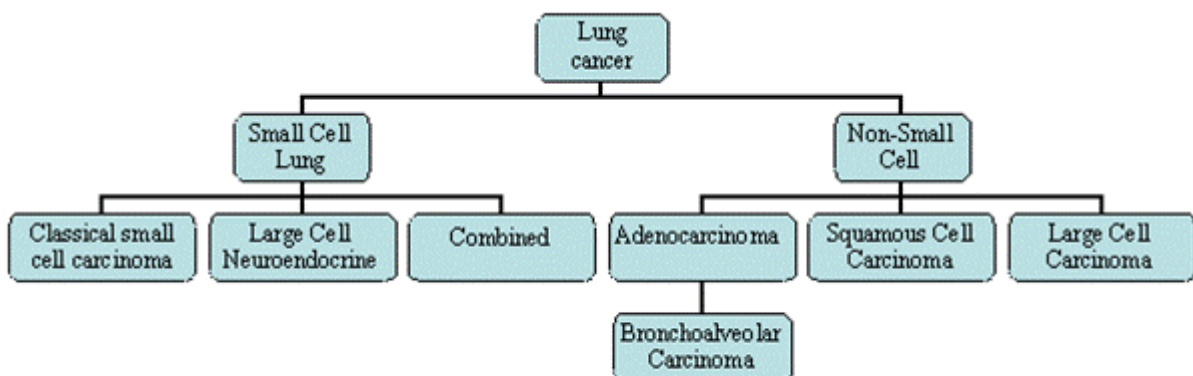


Abbildung 5: Einteilung der Lungenkarzinome

Die WHO führt in ihrer derzeit gültigen Klassifikation von 1999 über 50 verschiedenen Tumorarten auf, die in der Lunge vorkommen können. (12)

Die grobe Einteilung erfolgt über die Teilung zwischen kleinzelligen und nicht kleinzelligen Tumoren. Dies ist vor allem für die weitere Behandlung von großer Wichtigkeit, da das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) und das kleinzellige Karzinom der Lunge (small cell lung cancer, SCLC) unterschiedlich therapiert werden müssen. Während das NSCLC und seine Unterarten - sofern man sie schnell genug entdeckt- eine durchaus gute Prognose haben (die 10-Jahres-Überlebensrate in Stadium I dieser Krankheit beträgt bis zu 88% (21)), weist das SCLC und seine Unterarten eine deutlich schlechtere Prognose auf

### **1.2.2.3 Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom und seine Unterarten**

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) fasst als Untergruppen das großzellige Karzinom, das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, sowie das bronchioalveoläre Karzinom zusammen. Dies dient der Unterscheidung von der anderen großen Gruppe der Lungentumoren, den kleinzelligen Lungentumoren, die weiter unten beschreiben werden.

### **1.2.2.4 Das großzellige Karzinom:**

Das großzellige Karzinom umfasst eine in sich sehr heterogene Gruppe von Lungentumoren, die zusammen etwa 10% aller Bronchialkarzinome ausmachen. Die Gruppe der großzelligen Karzinome beinhaltet dabei Tumore mit großen, zytoplasmareichen Zellen mit klobigen Nucleolen und scharfen Zellgrenzen aus entdifferenzierten Adeno- oder Plattenepithelzellen, die vereinzelt auch eine neuroendokrine Komponente haben können. Diese Gruppe zeichnet sich dadurch aus, dass sie besonders schnell hämatogen metastasiert. Die Tumoren dieser Gruppe verhalten sich dabei biologisch gesehen wie Adenokarzinome der Lunge, die mittlere Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt ungefähr 4 Monate. (22)

### **1.2.2.5 Das Adenokarzinom**

Das Adenokarzinom der Lunge leitet sich vom schleimerzeugenden Bronchialepithel (bronchogene Adenokarzinome) oder von den Clarazellen und/oder Typ 2 Alveozyten (bronchioalveoläres Adenokarzinom) her. Sie haben unter den Subtypen des Bronchialkarzinomes den drittgrößten Anteil und zeigen keine mit Zigarettenrauch assoziierte Häufung. Sie kommen vermehrt in der Peripherie der Lunge vor, wo es auch häufiger zur Narbenbildung als in den zentralen Abschnitten der Lunge kommt. Sie sind die häufigste histologische Form von Narbenkarzinomen. Häufiger als jeder andere Subtyp des Bronchialkarzinoms setzt das Adenokarzinom innerpulmonale Metastasen, besonders früh auch kavitäre Metastasen in der Pleurahöhle (Pleurakarzinose). Bei der lymphogenen Metastasierung kommt es meistens nicht zu einem Anschwellen der betroffenen Lymphknoten, die hämatogene Metastasierung folgt den venösen Abflussgebieten. Dabei werden Tumorzellen aus der Lunge über den großen Kreislauf in andere Organe - im Fall des Bronchialkarzinoms besonders in das Gehirn - gestreut, bei dieser Gruppe stellt nicht selten eine Hirnmetastase das Erstsymptom dar. (22)

### **1.2.2.6 Das Bronchioalveoläre Karzinom:**

Hierbei handelt es sich um eine besondere Unterart des Adenokarzinoms, die häufig bei Patienten mit chronisch fibrosierenden Lungenerkrankungen vorkommt. Es geht von schleimbildenden Zylinderepithelzellen aus und zeigt große Schleimpfropfen. Auf Röntgenaufnahmen kann es wie eine Lobärpneumonie oder karnifizierende Pneumonie aussehen. Die Zellen tapezieren die Alveolarsepten aus und weisen wenige Zelltypen auf, weshalb dieses Karzinom früher auch unter dem Namen Lungenadenomatose bekannt war. Es entsteht oft multifokal und hat - im Vergleich mit den anderen Adenokarzinomen der Lunge- eine etwas bessere Prognose. Die mittlere Überlebenszeit ohne Behandlung liegt bei etwa acht Monaten (22)

### **1.2.2.7 Das Plattenepithelkarzinom:**

Das Plattenepithelkarzinom der Lunge ist der häufigste Tumortyp der Lunge, obwohl das oben bereits genannte Adenokarzinom immer weiter aufholt. Es macht etwa 40% aller malignen Neoplasien des unteren Respirationstrakts aus. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Es entsteht auf dem Boden einer plattenepithelalen Hyperplasie und später

einer Dysplasie. Am häufigsten entsteht es in den Aufzweigungsstellen der Segment- und Subsegmentbronchien, eine Tatsache, die auf die Exposition des Lungengewebes gegenüber Zigarettenrauch zurückzuführen sein könnte. Es wächst relativ langsam aus einem Focus erst in Form einer Plaque, dann exophytisch in Form eines Polypen in das Lumen der Bronchien, wo es zu Obstruktionen eben dieser führen kann. Erst relativ spät kommt es zu infiltrativem Wachstum in das den Fokus umgebende Lungenparenchym, wo es dann dem Bindegewebsstock der Lunge folgt. Daher kommt es bei dieser Tumorart auch schon relativ früh zur Entstehung von lymphogenen Metastasen in den Hiluslymphknoten der Lunge. Durch das frühe obstruktive Wachstum wird dieses Karzinom eher klinisch auffällig als die anderen NSCLC-Unterarten und hat bei hochgradig differenzierten Formen mit einer mittleren unbehandelten Überlebenszeit von ungefähr sieben Monaten eine bessere Prognose als einige andere Bronchialkarzinome. (22)

### **1.2.2.8 Das kleinzellige Bronchialkarzinom und seine Unterarten**

#### **Das „klassische“ kleinzellig Karzinom:**

Das „klassische“ kleinzellige Karzinom wird auch „reines kleinzelliges Karzinom“ genannt und stellt mit seinen Unterarten bei einem Anteil von ungefähr 15% den zweithäufigsten Tumor unter den Bronchialkarzinomen dar. Es hat eine ausgeglichene Geschlechterverteilung. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom handelt es sich um einen Tumor, der aus hochaggressiven, anaplastischen, plasmaarmen Zellen besteht, da sie das Zelladhäsionsmolekül N-Cam ausbilden und keine hohe Zelladhäsion aufweisen. Reste einer neuroendokrinen Differenzierung können meist nachgewiesen werden, weshalb es in einigen Publikationen auch mit dem Karzinoid der Lunge zu den neuroendokrinen Lungentumoren zusammengefasst wird. Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist eng mit den Noxen im Zigarettenrauch assoziiert und entsteht am öftesten in den zentralen Abschnitten der Lungen. (6, 22)

Da es sich bei dieser Art von Karzinom um einen schnellwachsenden Tumor handelt, zeigt er morphologisch meist Anzeichen einer Nekrose, da der Tumor schneller wächst, als die ihn ernährenden Blutgefäße. Histologisch präsentiert sich das kleinzellige Karzinom mit kleinen Zellen, in denen die Kern-Plasma-Relation deutlich zu Gunsten des Kerns verschoben ist. Dabei ist das Chromatin so dicht in den Zellen gepackt, dass die Nukleoli nicht mehr zu erkennen sind, da sie sich im Sinne eines „nuclear molding“ gegenseitig eindellen. Beim kleinzelligen Bronchuskarzinom kommt es zuerst zur Ausbreitung durch

fingerförmiges Einwachsen in die perivaskulären sowie die peribronchialen Lymphspalten, deshalb gibt es frühzeitig Lymphknotenmetastasen in den hilären Lymphknoten und eine hämatogene Metastasierung nach dem Lungentyp. Die mittlere unbehandelte Lebenserwartung liegt beim kleinzelligen Bronchialkarzinom bei nur etwas über zwei Monaten. (22)

Als weitere Untergruppen werden in der Einteilung noch das großzellige neuroendokrine Karzinom und das kombinierte Karzinom genannt. Dabei handelt es sich um Mischtypen zwischen dem kleinzelligen und dem großzelligen Bronchialkarzinom (großzelliges neuroendokrines Karzinom), beziehungsweise dem kleinzelligen und dem Plattenepithelkarzinom oder dem Adenokarzinom (kombiniertes Karzinom).

Erwähnenswert ist, dass die Überlebenschance eines unbehandelten gemischt kleinzelligen Karzinoms sogar noch unter der eines unbehandelten reinen kleinzelligen Karzinoms liegt.(22)

Neben den primären Lungentumoren kommen Metastasen ebenso häufig in der Lunge vor, da ab einer gewissen Größe ca. 50% aller Tumoren des menschlichen Körpers in die Lungen metastasieren. (6)

### **1.3 Symptome bei Auftreten eines Lungenkarzinoms:**

Bei Bronchialkarzinomen gibt es keine typischen Symptome im Frühstadium, sodass die meisten Fälle erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert werden. Als Symptome einer fortgeschrittenen Erkrankung kommen - je nach zu Grunde liegender Tumorart- eine Vielzahl von Symptomen in Frage:

Es kann zu unspezifischen Beschwerden wie Husten, Dyspnoe, und Thoraxschmerzen kommen, jedoch spätestens bei Einsetzen von Hämoptysen sollte man einen Tumor der Lunge in Betracht ziehen. Ebenso können auch Bronchitis und neu aufgetretenes Asthma mit kurzer oder ganz fehlender Anamnese ein Symptom darstellen, auch rezidivierende Pneumonien oder therapieresistente Erkältungskrankheiten bei Patienten mit einem Alter über vierzig Jahren sollten an eine maligne Neoplasie der Lungen denken lassen. Es kann bei entsprechend fortgeschrittenen Tumoren zu einer Rekurrensparese, einer Lähmung des Nervus phrenicus, einem (in manchen Fällen sogar blutigem) Pleuraexsudat oder einer oberen Einflusstauung kommen. Da es sich bei diesen Symptomen bereits um Spätsymptome handelt, wird ihr Auftreten meist mit der Inoperabilität des zu Grunde

liegenden Tumors gleichgesetzt. Gleiches gilt für das Auftreten sogenannter paraneoplastischer Syndrome, wie etwa des paraneoplastisch auftretenden Lambert-Eaton-Syndroms oder des Pancoast-Syndroms, bei dem es durch Einwachsen eines peripheren Lungentumors zur Destruktion der ersten Rippe und des ersten Brustwirbels kommt und es dann infolge zu einer Plexusneuralgie (Armschmerzen), einer Intercostalneuralgie, einem Horner-Syndrom und einer Lymph- und Venenstauung kommen kann, die zu einer Anschwellung des ipsilateralen Armes führt. (23)

#### **1.4 Diagnose und Diagnosesicherung des Bronchialkarzinoms:**

Laut der derzeit gültigen Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, herausgegeben von der deutschen Gesellschaft für Pulmologie und Beatmungsmedizin und der deutschen Krebsgesellschaft (24), sieht die diagnostische Vorgehensweise beim Verdacht auf Lungenkarzinom folgendermaßen aus:

Laut der oben angeführten Richtlinie soll bei einem Patienten mit Verdacht auf ein Bronchialkarzinom als erstes eine sorgfältige klinische Evaluation durchgeführt werden. Dieses Vorgehen schließt eine ausführliche Anamnese und eine anschließende körperliche Untersuchung mit ein. Besonderes Augenmerk liegt auf einer ehest möglichen Diagnose, um die Möglichkeit einer kurativer Therapie nicht zu verpassen. (24)

Bei Verdacht auf einen Tumor der Lunge sollte zuerst ein konventionelles Röntgenbild der Thoraxorgane angefertigt werden, der nächste Schritt in der Diagnosekette ist die Durchführung einer Computertomographie des Thorax, da der zu erzielende Nutzen für die Therapieplanung des Patienten den potentiellen Schaden, der dem Patienten durch die ionisierende Strahlung zugefügt wird, mehr als aufwiegt. Zur histologischen Diagnosesicherung ist bei zentralen Tumoren eine Bronchoskopie und bei peripheren Tumoren eine perkutane, CT-gesteuerte Biopsie angezeigt. Das gewonnene Material wird zytologisch oder histologisch untersucht, um eine Grundlage für die Therapieplanung zu haben. (24)

Sollten weder eine transbronchiale Biopsie, noch eine perkutane Biopsie durchgeführt werden können, kann auch eine Zytologie aus dem Sputum hilfreich sein. (24)

### 1.4.1 Staging Untersuchungen beim NSCLC:

Zu Grunde liegt die von der WHO geschaffene TNM Klassifikation in der gültigen Fassung 2014:

**Tabelle 1 T-Status**

T <sub>x</sub>	Tumorzellen im bronchopulmonalen Sekret (Zytologie), Tumor aber bronchoskopisch oder radiologisch nicht zu erfassen
T <sub>0</sub>	kein primärer Tumor entdeckt
T <sub>1</sub>	Tumor ≤ 3 cm im größten Durchmesser, allseits von Lunge umgeben oder: endobronchialer Tumor proximal eines Lobärbronchus, keine Invasion von Carina oder Pleura
T1a	größter Tumordurchmesser ≤ 2 cm
T1b	größter Tumordurchmesser > 2 und ≤ 3 cm
T <sub>2</sub>	Tumor > 3 < 7 cm im größten Durchmesser oder Hauptbronchusbefall > 2 cm Abstand zur Carina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Atelektase.
T2a	Tumor > 3 < 5 cm
T2b	Tumor > 5 < 7 cm
T <sub>3</sub>	Tumorgröße > 7 cm oder Infiltration von Brustwand (incl. Sulcus-superior-Tu.), Zwerchfell, parietales Perikard, mediastinaler Pleura oder Atelektase einer Lunge oder Hauptbronchusbefall < 2 cm Abstand von der Carina (ohne dass diese befallen ist) oder Metastase im selben Lungenlappen.
T <sub>4</sub>	Infiltration von Carina, Mediastinum, Herz, Trachea, Speiseröhre, großen Gefäßen, N. recurrens, Wirbelsäule oder Metastase in anderem Lungenlappen derselben Seite.

**Tabelle 2 N-Status**

N <sub>0</sub>	keine Metastasen in den regionalen Lymphknoten
N <sub>1</sub>	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder hilären Lymphknoten
N <sub>2</sub>	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen Lymphknoten und/oder: ipsilateralen subcarinalen Lymphknoten
N <sub>3</sub>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen Lymphknoten von paratracheal bis Lig. subpulmonale oder in kontralateralen hilären Lymphknoten oder in ipsilateralen oder kontralateralen Skalenus - oder subklavikulären Lymphknoten

M<sub>0</sub> keine Fernmetastasen

M<sub>1</sub> Fernmetastasen vorhanden, auch Metastasen in der Gegenseite

Erkrankungsstadien beim nichtkleinzelligen Lungenkrebs					
Stadium			T (Tumor)	N (Lymphknoten)	M (Metastasen)
Frühes Stadium	I	A	T1a/b	N0	M0
		B	2a	N0	M0
	II	A	T1-T2a T2b	N1 N0	M0 M0
		B	T2b T3	N1 N0	M0 M0
Fortgeschrittenes Stadium	III	A	T1-T3 T3 T4	N2 N1 N0/N1	M0 M0 M0
		B	T1-T4 T4	N3 N2	M0 M0
Spätes Stadium	IV	A	jeder T	Jeder N	M1a (Pleuraerguss, Befall kontralaterale Lunge)>0
	V	B	Jeder T	Jeder N	M1b (Fernmetastasen)

Quelle: International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

**Abbildung 6 Stadien NSCLC**

#### **1.4.1.1 Beurteilung des Primärtumors (T-Status):**

Bei der Beurteilung des T-Status des Patienten wird auf bildgebende Verfahren gesetzt. Zur Therapieevaluierung sollte als nächster Schritt in der Diagnosekette ein kontrastmittelverstärktes CT des Thorax und Oberbauches inklusive Darstellung der Leber und der Nebennieren, welches bereits weiterführend zur Bestimmung des M-Status empfohlen wird, erfolgen. Mit dieser Untersuchung kann die Unterscheidung zwischen T1- und T2- Ausbreitung getroffen werden. Bei Fragen zur Invasion des Tumors in die Brustwand wird in der Richtlinie die Durchführung einer Magnetresonanztomographie empfohlen. Sollte sich das Stadium eines T4 Tumors abzeichnen, ist keine weitere invasive Diagnostik nötig. (24)

#### **1.4.1.2 Lymphknotenstatus (N-Status):**

Der N-Status eines jeden Patienten sollte auf jeden Fall erhoben werden, insbesondere wenn eine Vergrößerung der mediastinalen Lymphknoten von mehr als einem Zentimeter im Querdurchmesser, oder ein unklarer Status der Metastasierung des Primärtumors vorliegt. Wenn sich das NSCLC im klinischen Stadium I A befindet (siehe Abb.6), ist eine CT Untersuchung Mittel der Wahl zum mediastinalen und extrathorakale Staging (möglicherweise in Kombination mit einer 18-F FDG-PET). Erst danach sollte, falls es noch Unklarheiten über den Status der Lymphknoten gibt, eine Probenentnahme unter Verwendung folgender Verfahren stattfinden: endobronchialer Ultraschall mit Feinnadelaspiration, endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelaspiration, transthorakale Feinnadelaspiration oder Biopsie, Mediastinoskopie mit Feinnadelaspiration oder VATS (video-assistierte Thorakotomie). (24)

#### **1.4.1.3 Staging von Fernmetastasen (M-Status):**

Die S 3- Richtlinie stellt klar, dass bei einem auffälligen Untersuchungsbefund aus dem N-Status eine Suche nach Fernmetastasen (extrathorakalen Metastasen) zu erfolgen hat. In den klinischen Stadien von IB-IIIB (siehe Abb.-6) soll auch bei negativem N-Status eine Suche nach Fernmetastasen durchgeführt werden, sofern ein kurativer Therapieansatz im

Raum steht. Hierzu kommt eine Magnetresonanztomographie des Schädels und eine Ganzkörper-FDG-PET/CT Untersuchung zum Einsatz. Sollte von einer FDG-PET Abstand genommen werden müssen, ist als Ersatz eine Knochenszintigraphie und eine CT-Untersuchung des Abdomens möglich. (24)

Das Diagnosesystem beim NSCLC unter Anwendung eines FDG-PET-CTs zeigt sich wie folgt:

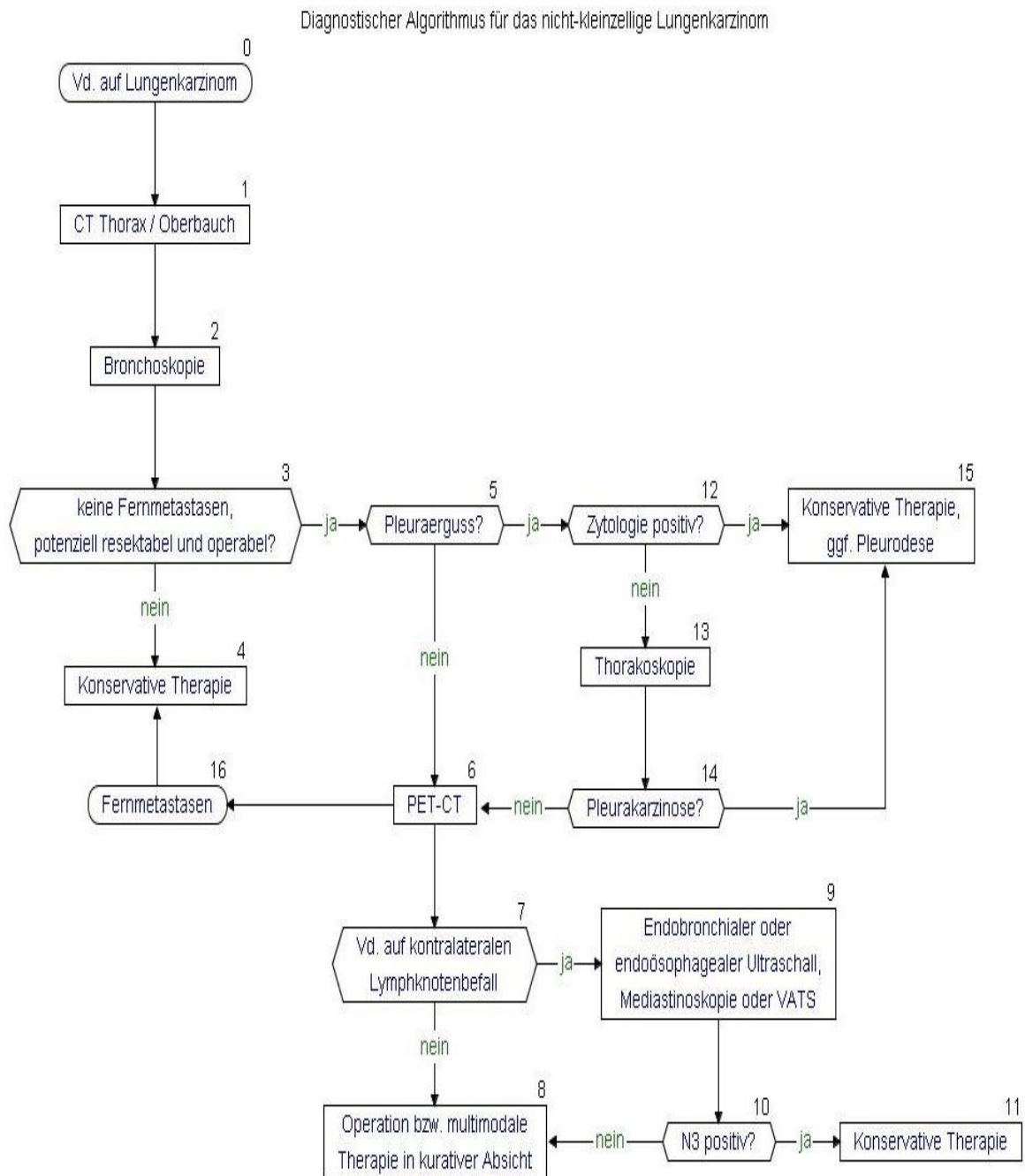
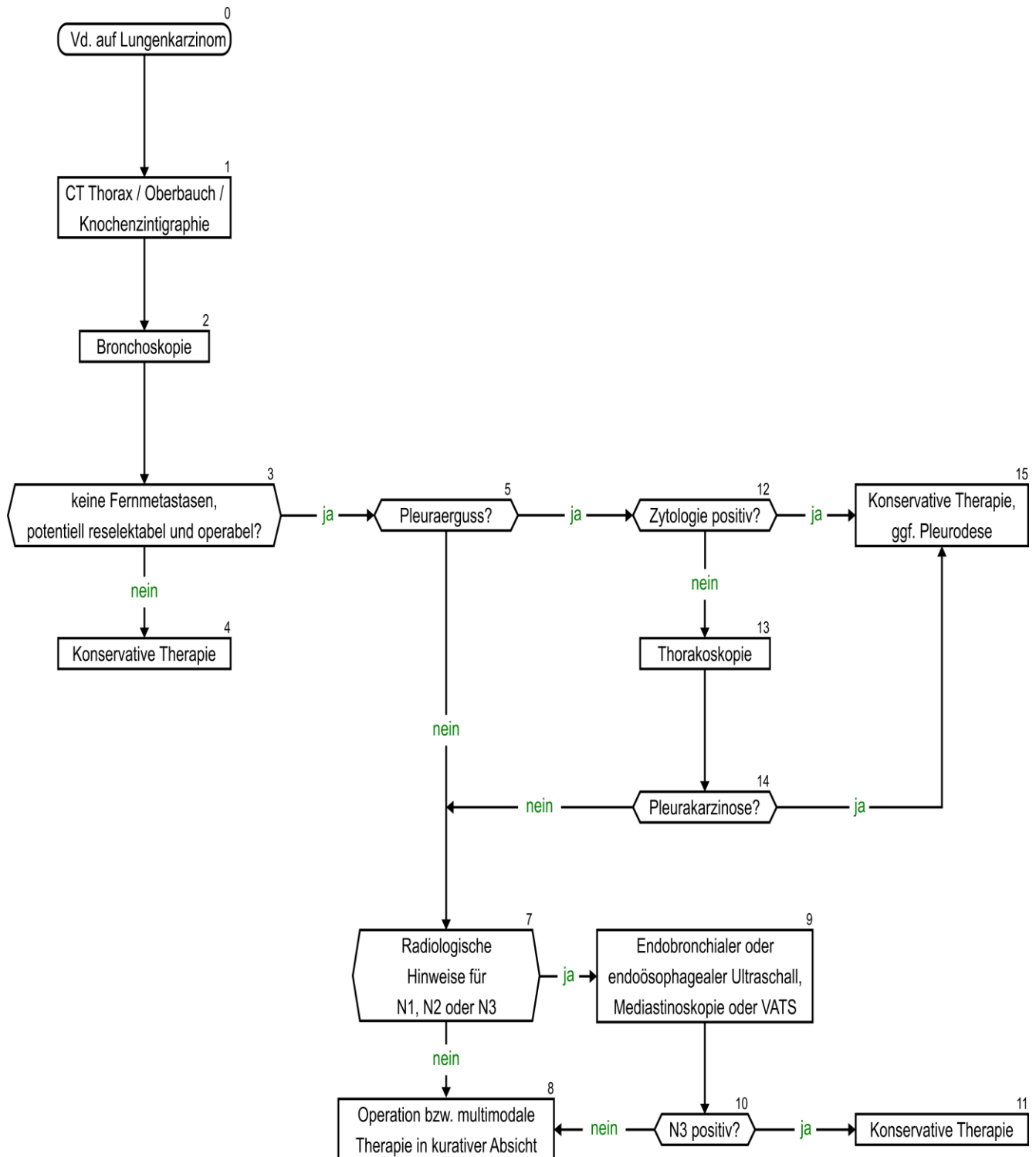


Abbildung 7: Algorithmus mit PET

Bei Nichtvorhandensein eines PET-CTs wird folgender Algorithmus empfohlen:

Abbildung 8: Algorithmus ohne PET



### **1.4.2 Staging- des SCLC:**

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom unterscheidet man nur zwischen limited disease und extended disease. Beim Erstgenannten handelt es sich um einen auf nur einen Lungenflügel beschränkten Tumor, jede Ausbreitung darüber hinaus wird als extended disease bezeichnet. (24)

Das Staging beim kleinzelligen Lungenkarzinom besteht im Wesentlichen aus einer FDG-CT- Untersuchung, bei der das Ausmaß der Metastasierung bestimmt wird. Diese Untersuchung ist nur zielführend, wenn bereits vorher bekannt ist, dass die Krankheit über das M1- Stadium hinausgeht (extended disease). (24)

## **1.5 Radiologische Verfahren in der Diagnosesicherung des Lungenkarzinoms:**

### **1.5.1 Das konventionelle Röntgen:**

Die grundlegende Untersuchungsmethode ist das konservative Röntgen, ein schnelles und im Vergleich mit den anderen Verfahren, das mit der geringsten Strahlenbelastung.

Als erste Untersuchung beim Verdacht auf eine Lungenläsion wird (bei Nichtvorhandensein eines CT-Gerätes) ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen angefertigt. Eine Aufnahme wird hierbei mit einem Strahlengang der frontal, von hinten nach vorne durch den Patienten (sogenannter posteriorer-anteriorer Strahlengang; p.a) angefertigt, die andere mit einem seitlichen Strahlengang (seitliche Aufnahme). Dies ist notwendig um das gesamte Volumen des Thorax beurteilen zu können, da es in einer Ebene zu projektionsbedingten Überlagerungen kommt. (25)

Die Strahlendosis, der ein Patient durch diese Untersuchung ausgesetzt ist, beträgt etwa 0,2 Millisievert (mSV). (25)

### **1.5.2 Die Computertomographie:**

Die Computertomographie (CT) ist ein radiologisches Schnittbildverfahren, bei dem der Körper mit der Hilfe von Röntgenstrahlen in transversale Schichten abgebildet wird. (25)

Die Grundlage dieser Untersuchungsmethode wurde bereits 1968 von Sir Godfrey Newbold Hounsfield und Allan McLeod Cormack entwickelt, die für ihre Entdeckung 1979 den Nobelpreis für Medizin erhielten.

In einer CT-Untersuchungseinheit finden sich folgende Einheiten:

- die Gantry, in der sich die Detektoren, die Blenden, der Hochspannungsgenerator und die Röntgenröhre(n) befinden.
- der Patiententisch
- der Computerterminal (zur Steuerung und Berechnung)

### **1.5.2.1 Bildrekonstruktion:**

Damit Bilder aus den Daten einer CT-Untersuchung berechnet werden können, braucht man einen Computer. Aus den Schwächungskoeffizienten beziehungsweise der Absorption der Röntgenstrahlen, -wie sie von den Detektoren erfasst werden- wird logarithmisch berechnet, was für Schwächungskoeffizienten entlang eines Linienintegrals vorliegen und durch Überlagerung dieser Integrale wird ein Schnittbild erstellt. Jedes Pixel dieses Schnittbildes entspricht dabei in Wirklichkeit einem Volumen (Voxel= Pixel mal Schichtdicke). Die Schwächung der Röntgenstrahlen in einem Gewebe hängt sowohl von der Dichte des Gewebes ab, als auch von der eingesetzten Strahlenenergie (linearer Schwächungskoeffizient). Um verschiedene Gewebe miteinander in Beziehung zusetzen, benutzt man in der Computertomographie die Hounsfield- Einheit, welche die linearen Schwächungskoeffizienten der verschiedenen Gewebe mit dem von Wasser in Beziehung setzt (0 HE). Wenn man nun einen beliebigen zweiten Bezugspunkt wählt, wie zum Beispiel Luft (1000 HE), kann man die Unterschiede in den Hounsfield-Einheiten als Graustufen auf dem Bild sichtbar machen. Da das menschliche Auge aber nur etwa zwanzig verschiedene Grautöne voneinander unterscheiden kann, gibt es beim CT die Möglichkeit der Fensterung, sodass je nach Interesse nur die im Moment zu beurteilenden Gewebe in Grautönen dargestellt werden. Alle Gewebe über der Dichte des Zielgewebes werden weiß dargestellt, alle darunter Schwarz. (25)

Um eine noch genauere Darstellung des Bildes zu erreichen wird ein erheblicher Rechenaufwand betrieben, man bedient sich der sogenannten iterativen Rekonstruktion. Bei dieser Technik wird nach der Aufnahme der CT Rohdaten, ein Projektionsbild berechnet, dass dann mit den Rohdaten verglichen wird. Sollten diese nicht

übereinstimmen, wird das Projektionsbild den Dichteverhältnissen des gemessenen Bildes schrittweise (= iterativ) angepasst. Dieser Vorgang wird dann solange wiederholt bis ein, im zugrundeliegenden Logarithmus definierter Endpunkt erreicht wird. Mit Hilfe dieser Rekonstruktionsmethode ist es möglich, dass man das Rauschen in einem Bild herausrechnet und so die Bildqualität steigert beziehungsweise die verwendete Strahlendosis senkt. (26)

Hierbei liegt die Strahlenbelastung pro Untersuchung ungefähr zwischen 5-16mSV. (25)

### **1.5.2.2 Multi Detektoren Computertomographie (MDCT):**

Heutzutage werden fast ausschließlich sogenannte Multi Detektoren Computertomographen (MDCT), verwendet. Bei diesen Geräten tasten gleich mehrere Detektorzeilen, die um den Patienten rotieren, das zu durchleuchtende Volumen ab. Dadurch werden pro Durchleuchtungsvorgang gleich mehrere Schichten abgetastet, was zu einer wesentlich kürzeren Bestrahlungsdauer führt. Es können auf diese Weise sehr große Volumina mit einer Schichtdicke im Submillimeterbereich untersucht werden. (25)

### **1.5.2.3 Low-Dose-CT (LDCT):**

Als besonders vielversprechende Untersuchungsmethode -in der-Früherkennung von Lungenkarzinomen hat sich die sogenannte Low-Dose-Computertomographie (LDCT) herausgestellt. Bei dieser Art der CT-Untersuchung kann auf einen Großteil der normalerweise erforderlichen Strahlung verzichtet werden, da man Gewebe untersucht, die einen sehr großen Unterschied in ihrer Dichte aufweisen und daher im CT-Bild einen guten Kontrast bieten. Allerdings gibt es keine eindeutige Definition, ab welcher Strahlenexposition von einem LDCT gesprochen wird. Die Strahlung bei einer CT Untersuchung wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, so ist die Röhrenspannung (kV), Röhrenstromstärke (mA) und die Rotationsgeschwindigkeit der Röhre (s) unter anderem bestimmend für die Strahlenbelastung, der ein Patient während einer Untersuchung ausgesetzt wird. Diese Parameter bestimmen die effektive Dosis einer CT Aufnahme. Eine 2011 durchgeführte Studie kam zu dem Ergebnis, dass ein LDCT Screening schon mit einer effektiven Dosis von ca. 2 mSV durchgeführt werden kann. (27)

Da es sich bei den in den Screening Untersuchungen gefundenen Läsionen meist um sehr kleine Läsionen handelt, ist es dringend notwendig eine gute räumliche Auflösung zu gewährleisten. Damit sowohl computerassistierte Diagnostik (CAD), als auch eine genaue Berechnung des Volumens der Läsion möglich sind. Es ist daher sinnvoll MDCT-Geräte mit mindestens vier Detektorreihen zu benutzen, da man so die Untersuchung mit entsprechender Auflösung in einer einzigen Atemanhaltephase durchführen kann. Diese Empfehlung findet sich sowohl in der Arbeit des National Lung Cancer Screening Trail (28), als auch in den Arbeiten des International Early Lung Cancer Action Programm, sogar auf 16 Detektoren erweitert.) (29). Die Einstellung der Schichtdicke und Begrenzung des Röntgenstrahls sind weitere wichtige Parameter für die Qualität der gemachten Aufnahme. Es wird empfohlen die rekonstruierte Schichtdicke bei unter 1,5 mm zu belassen. (30)

#### **1.5.2.4 FDG-PET/CT**

Eine weitere radiologische Untersuchungsmethode, die beim Verdacht auf ein Lungenkarzinom zum Einsatz kommt, ist die Fluordesoxyglucose-Positronenemissions-Tomographie (FDG-PET) in Verbindung mit einer CT-Aufnahme. Diese FDG-PET-CT hat den Vorteil, dass ein erhöhter Stoffwechsel (funktionelle Aufnahme) mit der hohen örtlichen Auflösung eines CTs zusammenschalten wird. Hierzu wird dem Patienten/der Patientin ein radioaktiver Tracer gespritzt, der in einem  $\beta^+$  Zerfall zerfällt, die dadurch entstehen Photonen werden mit Hilfe eines geschlossenen Detektorringes aufgefangen. Da sich die Detektoren in einer Koinzidenzschaltung befinden, reagieren sie annähernd zeitgleich und weisen auf einen erhöhten Stoffwechsel hin. Wird ein CT-Bild über die Aufnahme gelegt, erhält man zusätzliche Informationen über den Ort des erhöhten Stoffwechsels. (25)

Die Strahlendosis für diese Untersuchung liegt zwischen 8-10 mSV (31)

### **1.6 *Behandlung von Lungenkarzinomen:***

Die Behandlung von Lungenkarzinomen hängt von der Art des Tumors und dessen Stadium ab.

### **1.6.1 Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms:**

In der Therapie des NSCLC kommen Operation, Strahlentherapie oder Chemotherapie in Frage. (24)

Bei kleinen lokal noch begrenzten Tumoren der Stadien I-II (siehe Abb.6) sowie des Stadiums T3N1M0 empfiehlt die derzeit gültige Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Pulmologie und Beatmungsmedizin in Zusammenarbeit mit der deutschen Krebshilfe (24) auf jeden Fall eine Operation zu forcieren, sofern das mit der körperlichen Verfassung des Patienten/der Patientin vereinbar ist. Ebenso sollte eventuell eine Nachresektion bei nicht vollständiger Entfernung des Tumors beim Ersteingriff stattfinden. Wenn eine Operabilität aus verschiedenen Gründen nicht möglich ist, sollte der Patient/die Patientin eine kombinierte Radio- und Chemotherapie erhalten, sofern eine eigenständige Lebensführung trotz der bösartigen Erkrankung möglich ist (ECOG=1) (32, 33) (Karnofskyindex siehe Tab.3). Sollte die Krankheit den Patienten/die Patientin allerdings schwerer beeinträchtigen, wird empfohlen, eine Hochdosis-Strahlentherapie zu beginnen. Leidet der Patient/die Patientin schon an deutlichen kardiopulmonalen Defiziten, kann eine individuelle Therapieplanung mit palliativem Ansatz vorgeschlagen werden. Bei einer möglichen Brustwandinfiltration des Tumors, rät die Leitlinie eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie und Strahlentherapie durchzuführen. (24)

Wenn hingegen das Lungenkarzinom eines Patienten/einer Patientin schon weiter fortgeschritten ist, sich also im Stadium IIIa/IIIb befindet, ändert die Leitlinie den Algorithmus zur Behandlung und gleicht ihn an die Umstände, die mit dem Vorhandensein einer bereits weiter fortgeschrittenen Grunderkrankung einhergehen, an. So wird im Stadium IIIa die Indikation für eine Operation schon deutlich seltener gestellt, als in früheren Stadien. Die Größe des Primärtumors und seine Lokalisation in diesem Stadium können eine Operation bereits unmöglich machen. Sollte jedoch, die Operabilität gegeben sein, wird auch hier die Totalexzision mit mediastinaler Lymphadenektomie vorgeschlagen, solange keine gesicherte Lymphknotenmetastasierung (N2) vorliegt. Bei vorliegender Lymphknotenmetastasierung und damit im Stadium IIIa<sub>3</sub> oder Stadium IIIa<sub>4</sub>, wird eine kombinierte Radio- Chemotherapie angestrebt, der nur noch in Ausnahmefällen eine Operation folgt. (24)

Im Stadium IIIb (das auf jeden Fall eine T4 Ausbreitung des Primärtumors voraussetzt) wird besonders darauf geachtet, ob bereits vor Beginn der Therapie ein N2 oder ein N3 Status vorliegt. Falls dies nicht der Fall ist, und eine spezielle (in diesem Zusammenhang

primär operable) T4 Manifestation vorliegt, wird hier ebenfalls noch der Versuch unternommen, eine multimodale Therapie inklusive einer Operation zu starten. Im Anschluss an diese Operation sind eine adjuvante Chemotherapie und eine eventuelle Nachresektion zu erwägen. Sollte dieses Vorgehen aufgrund des Status des Primärtumors und/oder des Lymphknotenstatus (siehe oben) nicht gegeben sein, werden -je nach Komorbidität und Karnofsky Index- eine simultane Radiochemotherapie, eine sequenzielle Radiochemotherapie oder eine reine Radiotherapie vorgeschlagen. Ergänzend ist anzuführen, dass die mittlere Überlebenszeit im Stadium IIIb mit etwa acht bis zwölf Monaten begrenzt ist. (24)

Als letzten Punkt unterscheidet die Leitlinie noch die Behandlung von Tumoren des Stadiums IIIb oder IV, die auf Grund der Lage des Primärtumors oder der Begleitumstände des Patienten/der Patientin für eine definitive Radiotherapie nicht mehr in Frage kommen. Die Behandlung gestaltet sich wie folgt: als Grundlage für die Behandlung der Krankheit in diesem sehr fortgeschrittenen Stadium gilt die Einleitung eines, auf jeden Patienten individuell zugeschnittenen „Best-Supportive-Care“ Konzeptes, welches ein Ernährungskonzept, psychologische Betreuung, Unterstützung in der Bewältigung des Alltags, palliative Versorgung sowie die Erstellung eines kontinuierlichen Behandlungsplans einschließen sollte. Das Behandlungskonzept sieht bei so fortgeschrittenen Tumoren nur dann eine operative Entfernung von Metastasen vor, wenn das Leben des Patienten/der Patientin dadurch verlängert, oder seine Lebensqualität erhöht werden kann. (Zum Beispiel Vorhandensein von singulären Hirn- oder Nebennierenmetastasen mit kurativem Ansatz).

Ansonsten wird die Therapie mit Cisplatin (oder falls das durch Kontraindikationen nicht möglich, mit Carboplatin) und einem Zytostatikum der dritten Generation durchgeführt. Sollte es zu einer Krankheitsprogression unter der oben beschriebenen Therapie kommen, kann eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed eingeleitet werden. Sollte es erneut zu einer Progression kommen, steht eine Drittlinientherapie mit Erlotinib zur Verfügung. (24)

Der Karnofsky Index:

**Tabelle 3:Karnofsky Index**

<b>100 %</b>	ECOG = 0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
<b>90 %</b>	ECOG = 0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
<b>80 %</b>	ECOG = 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
<b>70 %</b>	ECOG = 1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
<b>60 %</b>	ECOG = 2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
<b>50 %</b>	ECOG = 2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
<b>40 %</b>	ECOG = 3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
<b>30 %</b>	ECOG = 3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
<b>20 %</b>	ECOG = 4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
<b>10 %</b>	ECOG = 4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
<b>0 %</b>	ECOG = 5	Tod.

### **1.6.2 Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms:**

In der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms muss zunächst festgestellt werden, ob es sich um eine sogenannte „limited disease“ handelt, (also- der Tumor noch auf eine Thoraxhälfte begrenzt ist, auch wenn bereits ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, und ipsi- oder kontralaterale Pleuraergüsse vorliegen können. Falls dieses Stadium schon überschritten wurde liegt eine „extended disease“ vor.

Die Therapie kleinerer Tumoren cT1-cT2, N0-1, M0 sollte durch eine operative Entfernung des Primärtumors, sofern diese technisch und ohne komplette Pneumektomie durchführbar ist, erfolgen. Danach sollte eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin/Erlotinib (die bereits innerhalb der ersten vier Wochen nach der Operation begonnen werden kann) durchgeführt werden. Zusätzlich wird beim SCLC auch eine Ganzschädelbestrahlung mit 30Gy GHD zur Prophylaxe von Gehirnmastasen durchgeführt. Sollte eine Operation nicht möglich sein, werden auch kleine Tumore nach dem Therapieansatz für T3-T4 Tumore behandelt (siehe unten). Bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien wird eine Radiotherapie des Mediastinums vorgenommen.

Bei größeren Tumoren im Stadium cT3-4 und/oder N2-3, M0 spielt auch das Alter des Patienten/der Patientin eine entscheidende Rolle, da man die Therapie bei Patienten über

dem 75. Lebensjahr ändert, ebenso wie bei Patienten mit einem ECOG-Score von mehr als 2. (siehe Tab.3)

Für die Therapie eines Patienten vor dem 75 Lebensjahr, bzw. einen ECOG-Score von  $\leq 2$  sieht die Leitlinie zwei verschiedene Möglichkeiten vor:

Option 1:

Hyperfraktionierte, akzelerierte simultane Radiochemotherapie bestehend aus vier Zyklen Cisplatin/Etoposid alle drei Wochen, sowie Radiotherapie synchron beginnend mit dem 1.Tag der Behandlung: zweimal täglich 1,5 Gy bis zu einer GHD von 45 Gy und einer prophylaktischen Schädelbestrahlung von 30 Gy zur Vorbeugung und Behandlung von Gehirnmetastasen. (24)

Option 2:

Simultane Radiochemotherapie mit konventioneller RT-Fraktionierung, bestehend aus 4-6 Zyklen Cisplatin/Etoposid alle 3 Wochen kombiniert mit Radiotherapie beginnend spätestens mit dem 22. Tag der Behandlung. Täglich applizierte Strahlendosen von 1,8-2,0 Gy bis zum Erreichen der GHD von 50-60 Gy. Dieses Therapieschema sieht ebenfalls eine Schädelbestrahlung mit einer Dosis von 30 Gy vor.

Sollte der zu behandelnde Patient oder die Patientin über 75 Jahre alt sein und/oder einen ECOG-Score von  $> 2$  haben, wird er oder sie mit einer konservativen Radiochemotherapie behandelt: Chemotherapie mit Cisplatin (Carboplatin)/Etoposid 4–6 Zyklen alle 3 Wochen, Radiotherapie mit 1,8–2,0 Gy täglich bis zum Erreichen der GHD nach Ende der Chemotherapie von 50–60 Gy. Ebenso wird eine Schädelbestrahlung von 30 Gy durchgeführt. (24)

Bei Patienten mit einer Extended Disease (cT1-4, N0-3, M1) die unter 60 Jahre alt sind, an keinen einschränkenden Komorbiditäten leiden und einen ECOG-Score von 0 haben, sollte folgendes Therapieschema angewendet werden:;

Eine Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin zusammen mit Etoposid im Abstand von 3 Wochen für 4-6 Zyklen oder ein Multidrug Regime mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) bzw. Cisplatin, Etoposid, Cyclophosphamid und Epirubicin (PECE). Zusätzlich erfolgt, wie auch in der Behandlung von kleineren Tumoren, eine Schädelbestrahlung von 30 Gy. Des Weiteren sollte auch eine Bestrahlung des Primärtumors erfolgen, bis eine gute Teilremission oder eine komplette Remission der Fernmetastasen erreicht wurde. (24)

Bei Patienten und Patientinnen, die über 60 Jahre alt sind, oder einen ECOG-Score von mehr als 0 haben, so sollte Carboplatin zusammen mit Etoposid im Abstand von drei Wochen für 4-6 Zyklen verabreicht werden.(24)

Beim Vorliegen schwerer Komorbiditäten, die oben genannten Schemata nicht zulassen, ist eine dosisadaptierte Carboplatin/Etoposidtherapie alle drei Wochen für 4-6 Zyklen vorgesehen.(24)

Falls der Patient/die Patientin keine Kombinationschemotherapie toleriert, sieht die Leitlinie den Einsatz einer Monotherapie oder eine rein symptomatische Behandlung vor.(24)

### **1.6.3 Warum sollte ein Screening für Lungenkarzinome durchgeführt werden?**

Damit ein Screeningprogramm sinnvoll ist, muss die zu untersuchende Krankheit einige Charakteristika aufweisen, die von der WHO folgendermaßen zusammengefasst werden (Wilson Kriterien) (34):

- Die Krankheit soll ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellen,
- die Epidemiologie und Biologie der Erkrankung einschließlich der Entwicklung vom latenten zum manifesten Erkrankungsstadium soll ausreichend verstanden sein,
- es sollen Risikofaktoren oder Erkrankungsmarker sowie Latenzperiode oder frühes symptomatisches Stadium bekannt und auffindbar sein,
- die kosteneffektiven primären präventiven bevölkerungsbasierten Interventionen sollten – sofern praktikabel – implementiert sein (z. B. Antirauchkampagne).

Auch an den Screeningtest werden strenge Anforderungen gestellt:

- Es muss ein solcher Screeningtest vorhanden sein
- Der Screeningtest muss für die Bevölkerung annehmbar sein.
- Die Untersuchungsintervalle des Screening-Tests müssen im vorhinein bekannt sein.
- Einrichtungen (Ressourcen) müssen a priori verfügbar sein, die den erhöhten Versorgungsbedarf, der durch bevölkerungsbasierte Screening-Programme

anfällt (wie zum Beispiel definitive diagnostische Untersuchung, Folgebehandlungen), abdecken.

- Das Risiko eines mit den Screening-Maßnahmen assoziierten physischen und psychischen Schadens muss bewiesenermaßen geringer sein als der Nutzen.
- Die Kosten müssen in einem annehmbaren Verhältnis zum Gesundheitsnutzen des Programms stehen.

Das Lungenkarzinom als Erkrankung und auch die Niedrigdosis-Computertomographie als Untersuchungsmethode erfüllen die Kriterien, obwohl der optimale Abstand zwischen zwei Screeninguntersuchungen mit dem LDCT noch nicht einwandfrei feststeht und verschiedene Abstände getestet werden, die zwischen sechs Monaten (35) und zwei Jahren (36) liegen. Die meisten Studien arbeiteten aber mit einem Abstand von einem Jahr zwischen den Screeninguntersuchungen.

Lungenkarzinome sind in Europa und weltweit ein ernst zu nehmendes Gesundheitsrisiko. Mit jährlichen Inzidenzzahlen von 4130 pro 100.000 Einwohner in Österreich (2011) (37). Die Biologie, die Hauptrisikofaktoren und die Entwicklung der Erkrankung werden seit Jahrzehnten erforscht. Die Erkrankung hat ein frühes Stadium in dem sie kurativ behandelt werden kann.

Das LDCT als mögliche Screeninguntersuchung erfüllt weitgehend alle Anforderungen, die an ein Screeningverfahren gestellt werden. Es handelt sich um eine schnelle, schmerzfreie Untersuchung, die weltweit gut verfügbar ist. Die Strahlendosen, die verabreicht werden, sind im Gegensatz zum möglichen Nutzen der Untersuchung gering und auch der finanzielle Aufwand pro Untersuchung ist unter Berücksichtigung des Nutzens gerechtfertigt.

## **2 Material und Methoden**

Für die Literaturrecherche wurde Pubmed verwendet, der Zugriff wurde von der medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt.

Folgende Fragen wurden erörtert um das mir gestellte Thema zu bearbeiten:

- Warum sollte ein Lungenkarzinom Screening überhaupt durchgeführt werden?

- Welchen Nutzen hat die Niedrigdosis-Computertomographie als Screeninguntersuchung bei Lungenkarzinomen?
- Was sind die Nachteile, die aus der Verwendung der Niedrigdosis-Computertomographie als Screeninguntersuchung bei Lungenkarzinomen entstehen können?

Ab dem 4. Quartal 2013 wurden regelmäßige Suchanfragen mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: Lungenkarzinom, Bronchuskarzinom, Lungenkrebs, Lungenkrebscreening, Niedrigdosis-Computertomographie. Dazu noch die Abkürzungen: CT und die Akronyme der Studien die ich in dieser Arbeit eingeschlossen habe. Es wurde nur die Literatur reingeschlossen, bei denen es sich um Studien an Menschen handelte:

Kohortenstudien, randomisiert kontrollierten Studien und Reviews, die Antworten auf die von mir gestellten Fragen beinhalten könnten, nicht älter als zehn Jahre waren (1/2004-6/2015) und mindestens 100 Probanden einschlossen. Insgesamt wurden 8 randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) (siehe Tabelle 4) und 15 eigenständige Kohortenstudien (siehe Tabelle 5) in diese Arbeit eingeschlossen, dazu kommen noch einmal Substudien die an den Populationen der RCTs durchgeführt worden sind (siehe hierzu Literaturverzeichnis)

Diese Arbeit erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

**Tabelle 4 Eingeschlossene RCTs**

Studie	Screeningteilnehmer		Screeningrunden			Einschlusskriterien		
	Studiengruppe	Kontrollgruppe	geplant	durchgeführt*	Abstand**	Alter	Packyears	aufgehört
RCT:								
NLST <sup>1</sup>	26.722	26.732	3	3	12	55-74a	>30	>15a
NELSON <sup>2</sup>	7.915	7.907	3	3	12+	50-75a	>15	≤10a
ITALUNG <sup>3</sup>	1.613	1.593	4	4	12	55-69a	>20	≤10a
DANTE <sup>4</sup>	1.264	1.186	5	5	12	60-74a	>20	<10a
DLCST <sup>5</sup>	2.052	2.052	5	5	12	50-70a	>20	<10a
LSS(38, 39)	1.660	1.658	3	2	12	55-74a	>30	≤10a
MILD(36, 40, 41)	1.186/1.190	1.723	5\3	5\3	12\24	≥49a	>20	≤10a
DEPISCAN(42)	385	380	3	1	12	47-76a	≥15	<15a

\* bei letzter gefundener Veröffentlichung

\*\* Abstand der Screeningrunden in Monaten

<sup>1</sup>NLST&Substudien: (27, 28, 43–49); <sup>2</sup>NELSON&Substudien: (50–63); <sup>3</sup>ITALUNG&Substudien: (64–68); <sup>4</sup>DANTE (69–71); <sup>5</sup>DLCST& Substudien (72–77)

Studienteilnehmer			Screeningrunden			Einschlusskriterien		
Studie	Studiengruppe	Kontrollgruppe	geplant	durchgeführt	Abstand	Alter	Packyears	aufgehört
Kohorten:								
LUSI(84)	2.029	2.023	5	1	12	50-69a	>15	≤10a
Callol et al(35).	466	/	2	2	24	>50a	>20	≤0,5a
Tsushima et al.(85)	2.486	/	1	1	/	k.A.	k.A.	/
Veronesi et al./COSMOS(86–90)	5.203	/	5	5	12	≥50a	≥20	<10a
Swensen et al./Mayo(91–93)	1.520	/	5	5	12	≥50a	≥20	<10a
Diederich et al.(94, 95)	817	/	6	6	12	>40a	≥20	/
Chong et al.(96)	6,406	/	4	4	12	≥45a	≥20/<20	/
Bastarrika et al.(97)	911*	/	2	2	12	≥40a	>10	/
Liu et al(98).	3.348/3.582	/	k.A	k.A	12	>40a	k.A.	/
Mac Redmond et al(99, 100)	449	/	2	2	12	50-74a	>10	/
Novello et al.(101)	520	/	5	3	12	54-79a	>20	<10a
Wilson et al/Pluss(102).	3.755	/	2	2	12	50-79a	>12,5	<10a
Wagnetz et al.(103)	4.782	/	5	5	12	>50a	>10	/
Toyoda et al.(104)	18.070	/	/	/	/	>40a	/	/
Henschke et al /ELCAP <sup>6</sup>	1.000	/	3	3	12	>60a	≥10	/

\* Anzahl der Baseline Screens /<sup>6</sup> ELCAP&Substudien (78–83)

**Tabelle 5 eingeschlossene eigenständige Kohortenstudien**

## **2.1 Studien:**

Im nächsten Abschnitt werden bedeutende Studien zum Thema Lungenkarzinomscreening mit LDCT kurz vorgestellt:

### **2.1.1 NLST:**

NLST ist ein Akronym und steht für National Lung Cancer Screening Trial. Diese Studie wurde 2002 gestartet um herauszufinden, ob es sinnvoll wäre, das LDCT Verfahren zum Screening für Lungenkarzinome einzusetzen. Ergebnisse wurden 2011 publiziert. (43, 44)

Die Rekrutierungsphase für die NLST Studie begann im August 2002 und erstreckte sich bis einschließlich April 2004. Es nahmen 33 spezialisierte Zentren in den USA an der Studie teil und es wurden insgesamt 53.454 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren: Alter der Probanden/Probandinnen zum Beginn der Studie zwischen 55 und 74 Jahre, Nikotineinfluss von mindestens 30 Py (Packyears) bzw. -wenn es sich um Patienten beziehungsweise Patientinnen handelte, die mit dem Rauchen aufgehört hatten- mindestens 15 Jahre Nikotinabstinenz bei Beginn der Studie. Ausgeschlossen wurden Personen, die ein bekanntes Lungenkarzinom hatten, sich in den letzten 18 Monaten vor Beginn der Studie einer CT-Untersuchung des Thorax unterzogen hatten, einen unerklärlichen Gewichtsverlust von mehr als 6,8 kg (15lbs) in den letzten 12 Monaten hatten, oder an Hämoptysen litten. (28)

Die eingeschlossenen Probandinnen/Probanden wurden randomisiert und in eine Studien- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Studiengruppe (26.722 Personen) wurde einmal jährlich einer LDCT- Untersuchung für einen Zeitraum von drei Jahren unterzogen, die Kontrollgruppe (26.732 Personen) wurde in denselben Abständen einer p.a.-Thoraxröntgenaufnahme zugeführt. Probandinnen/Probanden bei denen ein Lungenkarzinom festgestellt wurde bekamen keine weiteren Screening Untersuchungen und wurden umgehend weiterversorgt. Untersucht wurden die Probandinnen/Probanden, die im Untersuchungszeitraum und darüber hinaus bis einschließlich 31.12.2009 ein Lungenkarzinom entwickelten, am Lungenkarzinom verstarben oder an einer anderen Ursache verstarben. Die Anzahl der Probanden, die außerhalb des Protokolls eine

Bildgebung in Anspruch nahmen, war mit unter 10% bei alle drei Durchgängen sehr gering und die Daten dadurch sehr aussagekräftig. (44, 105)

### **2.1.2 DANTE:**

Die DANTE Studie (69–71)(Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays) wurde im Juli 2001 in Italien, am Istituto Clinico Humanitas Lega Italiana per la Lottacontroi Tumori in Mailand begonnen.(71)

Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob das LDCT Verfahren gegenüber normaler Behandlung (usual care, in diesem Fall, eine jährliche klinische Untersuchung und das Ausfüllen eines Fragebogens) Vorteile bringt. Die Endpunkte der Studie wurden wie folgt festgelegt: primärer Endpunkt war der Einfluss auf die Lungenkarzinom spezifische Mortalität, als Nebenendpunkte wurden die Inzidenz von Lungenkarzinomen, das Stadium in dem der Tumor diagnostiziert wurde und die Operabilität der gefundenen Tumoren gewählt. Begonnen wurde diese Studie in Mailand. Im Verlauf wurden auch Daten zweier anderer Zentren eingeschlossen: Humanitas Gavazzeni Hospital in Bergamo und das Humanitas Oncology Center in Catania. Insgesamt wurden in dieser Studie 2.811 Probanden randomisiert, von denen schließlich 2.472 Probanden in die Studie eingeschlossen worden sind. Diese wurden in eine 1.276 Personen fassende Studiengruppe und eine 1.196 Personen fassende Kontrollgruppe randomisiert. Die beiden Gruppen entsprachen einander in Alter, Rauchverhalten und Komorbiditäten bis auf eine Häufung an chronischen Atemwegsbeschwerden in der Studiengruppe. Folgende Probanden wurden eingeschlossen: Männer die bei Beginn des Randomisierungsprozesses 60 bis 75 Jahre alt waren, und eine Rauchhistorie vom mindestens 20 Jahren aufzuweisen hatten. Wenn es sich um nicht mehr aktive Raucher handelte so mussten sie vor mehr als 10 Jahren mit dem Rauchen aufgehört haben. (71)

Ausschlusskriterien umfassten Komorbiditäten, die eine Lebenserwartung von unter 5 Jahren erwarten ließen, die Diagnose eines malignen Prozesses innerhalb der letzten 10 Jahre, wobei das Studienprotokoll eine Ausnahme für frühe Kehlkopfkarcinome und nicht melanozytäre Hauttumore zuließ, sofern diese eine krankheitsfreie Zeit von zumindest 5 Jahren aufwiesen. Wenn der Proband nicht zu den Nachfolgeuntersuchungen erscheinen konnte, hatte dies ebenso einen Ausschluss aus der Studie zur Folge. (71)

Jeder Patient, der in die Studie aufgenommen wurde (unabhängig vom Studienarm) unterzog sich zu Beginn der Studie einem Thoraxröntgen und eine Sputumzytologie wurde angelegt. Probanden, die in die Studiengruppe randomisiert worden waren, erhielten außerdem eine CT Untersuchung des Thorax am selben Tag. Alle Probanden wurden über Telefonanrufe zu den jährlichen Screeninguntersuchungen gebeten. Beide Gruppen mussten jährlich einen Fragebogen ausfüllen und wurden jährlich klinisch untersucht, sofern die klinische Untersuchung unauffällig war, erhielten Probanden in der Kontrollgruppe keine weiteren Untersuchungen. Falls ein Proband nicht verfügbar war, wurden Informationen über den Gesundheitszustand des Probanden über Gespräche mit nahen Angehörigen, oder dem Hausarzt erfragt. Das Hauptaugenmerk lag auf Informationen, die mit einer kürzlich neu aufgetretenen Krebserkrankung des Patienten einhergehen konnten. In der letzten gefundenen Publikation fanden sich Daten bis zum 25.01.2008. (69, 105)

### **2.1.3 ITALUNG:**

Die ITALUNG Studie wurde in der Toskana, in drei Screening Zentren in Florenz, Pisa und Pistoia durchgeführt. Die Rekrutierungsphase dieser Studie erstreckte sich von 2004 bis 2006. Wie bei der bereits oben genannten DANTE Studie (69, 71), war auch hier das Ziel das Screening mit LDCT mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen, die nur eine „normale Behandlung“ (usual care in Form einer einmal jährlich stattfindenden klinischen Befragung) erhalten. Hierzu wurden 71232 Fragebögen an die Patientinnen/Patienten von 269 praktischen Ärzten geschickt, die der beabsichtigten Zielgruppe der Studie entsprachen, von diesen kamen 17.055 ausgefüllte Bögen zurück, ungefähr 23,9% entsprechend. Von den 17.055 möglichen Probandinnen/Probanden erfüllten jedoch nur 3.206 (4.5%) folgende Einschlusskriterien: Alter zu Beginn der Randomisierung 55-69 Jahre, Nikotinabusus von mindestens 20 PY sowie, sollte es sich bei dem Probanden um einen Ex-Raucher handeln, Beginn der Nikotinabstinenz innerhalb der letzten zehn Jahre. Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt: vorangegangene Krebserkrankung, (außer es handelte sich um einen nicht melanozytären Tumor der Haut), sowie andere gesundheitliche Umstände, die eine Operation am Thorax ausschlossen. Nach der erfolgten Randomisierung erhielten Probandinnen/Probanden, die in die Kontrollgruppe randomisiert worden waren (1.593/49,7%), einen Brief und eine schriftliche Einladung für ein Rauchentwöhnungsprogramm, sowie eine telefonische Einladung nach der

Studiendauer von vier Jahren zu einem Gespräch, und einer Untersuchung zu erscheinen um ihren Gesundheitszustand und ihr Rauchverhalten zu evaluieren. Probandinnen/Probanden, die in den LDCT Screening Arm der Studie randomisiert worden waren (1.613/50,3%) erhielten einen Anruf um einen Termin für das CT Screening zu vereinbaren. Das CT wurde in dieser Studie als positiv gewertet, wenn zumindest eine nicht kalzifizierende Läsion gefunden wurde, eine kalzifizierende Läsion > 10mm im Durchmesser, oder eine teilsolide Läsion von beliebiger Größe. Zeigte eine Untersuchung ein positives Resultat, so wurde eine weitere LDCT Untersuchung nach 3 Monaten, FDG-PET und eine Feinnadelbiopsie eingesetzt, um die Läsion weiter abzuklären. (65, 105)

#### **2.1.4 NELSON:**

Die niederländisch-belgische, randomisierte Lungenkrebsstudie (Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek [NELSON]) wurde 2003 begonnen und beschäftigt sich in erster Linie mit der Frage, ob das von den Autoren benutzte Follow up-Schema, -welches sehr einfach und kosteneffizient ist- dazu führen kann, die Follow up-Untersuchungen im Screening für Lungenkarzinome zu vereinfachen und gleichzeitig die Mortalität von Lungenkarzinomen zu verringern. Zu diesem Zweck wurden im September 2003 Fragebögen an 335.441 Personen geschickt, von denen 106.931 (32%) antworteten. Aus diesem Probandenkollektiv erfolgte die Rekrutierung dann unter Berücksichtigung folgender Einschlusskriterien: Es musste sich bei den Probandinnen/Probanden um Raucher/Raucherinnen oder ehemalige Raucher/Raucherinnen handeln, die mehr als 15 PY an Nikotinabusus aufwiesen, wenn es sich um Ex-Raucher beziehungsweise Ex-Raucherinnen handelte so mussten die Nikotinabstinenz innerhalb der letzten zehn Jahre vor der Randomisierung erfolgt sein. Das Alter der Probandinnen/Probanden musste zwischen 50-75 Jahren liegen. Ausschlusskriterien der Studie waren: Ein Gewicht von 140 kg oder darüber, da Probandinnen/Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden kardiopulmonale Reserven für den Fall einer notwendigen Operation haben sollten. Aus demselben Grund wurden Probandinnen/Probanden ausgeschlossen, die nicht in der Lage waren, zwei Stockwerke zu Fuß zu bewältigen. Um Kontaminationen der Daten zu vermeiden wurden mögliche Probandinnen/Probanden ausgeschlossen, die an einem Lungenkarzinom in den letzten fünf Jahren vor Beginn der Studie erkrankt waren, oder sich noch in Behandlung wegen eines solchen befanden. Ebenso führte das Vorliegen eines Nierenkarzinoms, eines Melanoms oder ein Mammakarzinoms zum Ausschluss, sowie ein

in einem Zeitraum von zwölf Monaten vor der Studie durchgeführtes Thorax CT .(50). Es wurden schließlich 15.822 Probanden in die Studie aufgenommen (die eigentliche Probandenzahl sollte genau 16.000 betragen.), von denen 7.915 in die Studiengruppe und 7.907 in die Kontrollgruppe randomisiert wurden. (51) Die Studiengruppe sollte vier Screeningdurchgänge in größer werdenden Abständen erhalten (Abstand von einem, zwei, vier und 6,5 Jahren nach Randomisierung). (54)

Die Besonderheit dieser Studie zeigte sich darin, dass das Volumen einer Läsion und die Zeit, die Läsionen brauchen um ihr Volumen zu verdoppeln, als Marker für das weitere Vorgehen einfluss und nicht wie zum Beispiel bei der DANTE Studie (69, 71), der ITALUNG Studie (65) oder der NLST Studie (44, 106) nur der Durchmesser der Läsion berücksichtigt wurde. Bei der Baseline Untersuchung wurde ein Ergebnis als positiv gewertet, wenn eine nichtkalzifizierte Lungenläsion (die GröÙte) ein Volumen von über 500 mm<sup>3</sup> (Durchmesser >9,8 mm) hatte. Das Ergebnis wurde als intermediär eingestuft wenn eine solide Läsion oder der solide Anteil einer teilweise soliden Läsion ein Volumen von 50 bis 500mm<sup>3</sup> (Durchmesser 4, 6-9, 8mm) hatte. Als negatives Ergebnis wurde ein Volumen/Durchmesser < 50 mm<sup>3</sup> bzw. 4,6 mm definiert. (54, 105)

### **2.1.5 MILD**

Bereits im Jahr 2000 wurde mit einer Pilotstudie an 1035 Probandinnen/Probanden begonnen und schließlich im Jahr 2005 mit einer randomisiert kontrollierten Studie fortgesetzt, der eigentlichen MILD Studie. MILD steht für Multicentric Italian Lung Detection. Diese Studie, die nur von einem Zentrum in Italien durchgeführt wurde, umfasste insgesamt 4099 Probandinnen/Probanden, die in drei Gruppen aufgeteilt wurden. 1723 Probandinnen/Probanden wurden in die Kontrollgruppe randomisiert, die keine gesonderte Screeninguntersuchung erhielt, 1186 erhielten LDCT Untersuchungen im Abstand von 2 Jahren und 1190 wurden mit jährlichen LDCT Untersuchungen gescreent. Die Studie begann 2005 wurde bis November 2011 verfolgt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Follow up eingestellt (36, 105). Die Einschlusskriterien dieser Studie sahen vor, dass es sich bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern um Männer und Frauen handeln musste, die über 49 Jahre alt sein mussten, über 20 PY an Nikotinabusus aufwiesen und entweder aktive Raucherinnen bzw. Raucher waren oder innerhalb der letzten 10 Jahre mit dem Nikotinkonsum aufgehört haben mussten. Ausschlusskriterien umfassten jegliche Tumorerkrankung in den letzten 5 Jahren. (36, 41, 91, 105)

### **2.1.6 DLCST:**

DLCST steht für Danisch Lung Cancer Screening Trail, es handelt sich um eine dänische Studie, deren Ziel es war eine Studiengruppe, (2052 Probandinnen und Probanden) die jährlich eine LDCT Untersuchung erhielt mit einer Kontrollgruppe (2052 Probandinnen und Probanden) zu vergleichen, die keine spezifischen Untersuchungen zur Vorsorge gegen Lungenkarzinome erhielt. Es wurde lediglich jährlich ein Lungenfunktionstest gemacht sowie ein Fragebogen ausgefüllt, der Fragen zur allgemeinen Gesundheit, den psychologischen Konsequenzen des Screenings sowie zu Rauchverhalten und Tabakabstinenz enthielt. Die Randomisierung fand zwischen 2000 und 2001 statt. Die Einschlusskriterien dieser Studie waren: Alter zu Beginn der Randomisierung, zwischen 50-70 Jahren, eine Rauchhistorie von mindestens 20 PY, Probandinnen und Probanden, die zu Beginn der Studie keine aktiven Raucher mehr waren, mussten innerhalb der letzten 10 Jahre aufgehört haben zu rauchen. Ausschlusskriterien waren: eine vorangegangene Brust;- oder Lungenkarzinomerkrankung, jegliche Tumorerkrankung in den letzten vier Jahren, sowie andere Erkrankungen, die die Lebenserwartung unter 10 Jahre senkten. Die Probandinnen und Probanden mussten in der Lage sein 36 Stufen zu steigen. Ein Läsionsdurchmesser von über 5 mm wurde als positives oder zumindest intermediäres Ergebnis eingestuft sofern es keine eindeutig benignen Charakteristika gab. Läsionen mit einem Durchmesser von 5-15mm wurden nach 3 Monaten noch mal untersucht, und Läsionen über 15 mm beziehungsweise wachsende Läsionen wurden an Spezialisten zur Weiterbehandlung übergeben. Die Studie hatte eine Baseline Untersuchung und vier Folgeuntersuchungen. (75, 105)

### **2.1.7 ELCAP/I-ELCAP**

Als einzige nicht randomisierte Studie soll hier noch das Early Lung Cancer Action Program (ELCAP) und sein Nachfolger das International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) vorgestellt werden:

Das ELCAP wurde 1992 von Henschke et al. am Cornell University Medical Collage und am New York University Medical Center ins Leben gerufen Das Ziel dieser schon im

Jahre 1993 begonnen Studie war es, die LDCT und seine Einsatzmöglichkeiten als Screeninguntersuchung für Lungenkarzinome zu untersuchen. Diese Studie war die Erste, die LDCT in diesem Zusammenhang untersucht hatte. Sie bildete die Grundlage für die spätere International-ELCAP Initiative, bei der sich mehrere internationale Kohortenstudien zusammengeschlossen haben, um durch ein gemeinsames Protokoll vergleichbare Daten zu generieren.

ELCAP hatte das Ziel eine Kohorte von 1000 Probandinnen und Probanden zu rekrutieren die mindestens 60 Jahre alt waren, eine Rauchhistorie von mindestens 10 PY aufwiesen, keine Historie von malignen Erkrankungen hatten und- gesundheitlich in der Lage waren, sich bei Bedarf einem thoraxchirurgischen Eingriff zu unterziehen.

Die Erstellung der Kohorte wurde 1998 abgeschlossen. (78, 79) Als positiv wertete die Studie alle im LDCT neuaufgetretenen Läsionen, beziehungsweise Läsionen die ein deutliches Wachstum zeigten.

Aus der Arbeit von Henschke et al. wurde schließlich die I-ELCAP, in der sich mehrere internationale Kohortenstudien dem gleichen Follow up Schema unterwarfen wie ELCAP, sodass eine große Menge an Daten vergleichbar erhoben werden kann. Ich habe mich entschlossen diese ältere Arbeit mit vorzustellen, da ich einige Arbeiten in meiner Diplomarbeit aufführe, die Mitglieder der I-ELCAP Initiative sind. (98, 103)

## **3 Ergebnisse – Resultate**

### **3.1 Allgemeine Ergebnisse**

Als Erstes möchte ich hier die Ergebnisse der oben vorgestellten Studien präsentieren wobei ich mich aber auf die RCT's beschränken werde:

#### **3.1.1 NLST**

Über alle drei Durchgänge konnten in der LDCT Gruppe mehr positive Befunde gefunden werden. 24,2 % in LDCT Gruppe standen nur 6,9% in der Röntgengruppe gegenüber Dies war auch der Fall, wenn man die einzelnen Runden getrennt voneinander betrachtet: (T0, 27.3% vs. 9.2%; T1, 27.9% vs. 6.2%; und T2, 16.8% vs. 5.0% in der Röntgengruppe (44) (105).

Als positiver Befund galten alle Veränderungen, die im CT als nicht kalzifizierende Herde

von einer Größe von mehr als 4 mm im Durchmesser, oder beim konventionellen Röntgen als nicht kalzifizierende Herde oder solide Läsionen beliebiger Größe eingestuft wurden. Der geringeren Zahl der positiven Funde in der letzten Screening-Runde liegt eine Klausel des Protokolls zu Grunde, dass den Radiologen erlaubte, Läsionen, die während der gesamten Screeningperiode kein Wachstum zeigten, auf negative Befunde zurückzustufen. Das primäre Ziel der Studie war es, die spezifischen Mortalitätszahlen für das Lungenkarzinom zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe zu vergleichen. Ebenso wurden aber auch Parameter wie die Todesfälle, denen ein anderer Grund als das Lungenkarzinom zu Grunde lag und die Inzidenz des Lungenkarzinoms in beiden Gruppen untersucht. In der LDCT Gruppe kam es zu 645 Karzinomfällen gerechnet pro 100.000 Patientenjahre, im Vergleich zu 572 Fällen gerechnet pro 100.000 Patientenjahre in der Röntgengruppe. In der LDCT Gruppe wurden 1060 Fälle über den gesamten Zeitraum der Studie beschrieben, während es bei der Röntgengruppe zu einer Gesamtanzahl von 941 Fällen kam. Es kam zu 274 Todesfällen pro 100.000 Patientenjahre in der LDCT Gruppe und zu 309 Todesfällen pro 100.000 Patientenjahre in der Röntgengruppe, was einer Reduktion der relativen Mortalität durch Lungenkarzinome in der Studiengruppe von 20% entspricht. Auch die Mortalität aus anderen Gründen konnte in der LDCT Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant um 6,7% gesenkt werden. Deshalb kommt diese Studie zu dem Schluss dass, das Screening mit LDCT für die untersuchte Hochrisikopopulation durchaus sinnvoll ist, nennt aber gleichzeitig auch ein paar wichtige Punkte, die es zu bedenken gilt.

So gab es eine hohe Rate an falsch positiven Ergebnissen und eine absolut gesehen höhere Zahl an Todesfällen in der Studiengruppe als in der Kontrollgruppe. 96,4% der positiven Befunde in der LDCT Gruppe, beziehungsweise 94,5% in der Röntgengruppe waren falsch positive Ergebnisse. Ebenso ist zu bedenken, dass das Screening mit einer nicht zu unterschätzenden Strahlenbelastung der Probanden und einer entsprechenden finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem einhergeht. (44, 105)

### **3.1.2 DANTE**

Insgesamt wurden bis zum 25.01.2008 (69) 3612 CTs zum Zwecke eines Screenings im LDCT-Arm der Studie durchgeführt. Mindestens eine Auffälligkeit wurde dabei in 351 der 1.276 Probandinnen/Probanden der Studiengruppe gefunden. Das entspricht 27,5% der Studiengruppe, davon wiederum wurden 15,6% beim Start der Studie durch das Baseline

CT entdeckt. Als positive Befunde wurden alle nicht kalzifizierenden Läsionen gewertet (unabhängig von der Größe der Läsion) oder andere auf Malignität hindeutende Befunde wie zum Beispiel hiläre Verdichtungen, große Atelektasen, und Milchglasareale. Zusätzlich wurden bei 37 Probandinnen/Probanden extrapulmonale Auffälligkeiten durch das LDCT gefunden (Pleuraergüsse in 4 Probanden, Pleuraläsionen in einem Probanden, Läsionen im Mediastinum in 12 Probandinnen/Probanden, Vergrößerungen der mediastinalen Lymphknoten in 6 Probandinnen/Probanden und andere Auffälligkeiten in 14 Probandinnen/Probanden). Die Studie führt leider keine Daten über falsch positive Ergebnisse an. Nach einer medianen Untersuchungszeit von 33,7 Monaten (Range, 1,8-79,2 Monate) wurde bei 60 Individuen der Studiengruppe ein Lungenkarzinom diagnostiziert, außerdem wurden in der Baseline Untersuchung bereits bei zwei Probanden zusätzlich multiple Primärtumore in der Lunge gefunden und ein Proband entwickelte einen metachromen Tumor, nachdem ihm bereits ein Tumor entfernt worden war. Die Gesamtzahl betrug somit 63 Tumoren in dieser Gruppe. In der Kontrollgruppe fand man 34 Tumoren, wobei auch hier ein Proband ein radiologisch okkultes zweites Primum zeigte und ein weiterer Proband einen metachromen Zweittumor nach erfolgreicher Entfernung seines ersten Karzinoms aufwies, wodurch die Anzahl der Tumoren in dieser Gruppe auf 36 stieg. In der Studiengruppe waren 33 Patientinnen/Patienten in Stadium I versus 12 Patientinnen/Patienten in der Kontrollgruppe (2,6% der Studiengruppe versus 1,0% der Kontrollgruppe). Die Rate der Lungenkarzinomerstdiagnosen lag bei der Baseline Untersuchung bei 2,19% gegenüber 0,67% in der Kontrollgruppe (71). Nach drei Jahren war sie in der Studiengruppe bei 4,7% gegenüber 2,84% in der Kontrollgruppe (69).

Ein großer Teil der Karzinomfälle in der LDCT Gruppe wurde durch das Screening Verfahren gefunden: Insgesamt 78% der Karzinomfälle wurden dadurch entdeckt, bei 28 Patientinnen/Patienten (46%) bereits durch das Baseline CT, von denen nur 13 eine sichtbare Verschattung auf ihrem Thorax Röntgenbild aufwiesen. Weitere 32% der Krebsfälle wurden durch die Follow up CTs diagnostiziert, bei 10 Patientinnen/Patienten in der Observationszeit von fünf Jahren, sowie bei weiteren 3 Patientinnen/Patienten in einem Zeitraum der Gesamtstudiendauer von fünf Jahren. (69)

In der Kontrollgruppe wurden 8 Fälle (23%) durch das Baseline Thoraxröntgen diagnostiziert, 9% wurden durch die jährliche klinische Untersuchung suszipiert und 68% wurden auf Grund von Symptomen oder anderen Gründen entdeckt. Bei einem Patienten wurde das Karzinom durch eine versehentlich durchgeführte CT Untersuchung

diagnostiziert, die durch eine Falschzuteilung bei einer der jährlichen Kontrollen zustande kam und ein anderer Patient wurde durch die Teilnahme an einer nicht randomisierten Studie in der Region diagnostiziert und musste somit als falsch negativ für dieses Screeningprogramm gewertet werden. (69)

Zum Zeitpunkt der letzten Daten, die in dieser Studie publiziert wurden (Stand Januar 2008) (69) waren 20 der 60 Patientinnen/Patienten aus der LDCT Gruppe an Lungenkarzinomen verstorben (33%), davon zwei Patienten an postoperativen Komplikationen (ein Patient im Stadium I und 19 in den Stadien II-IV. 26 Personen waren aus anderen Gründen in dieser Gruppe verstorben. In der Kontrollgruppe verstarben 20 der 34 Diagnostizierten (59%), dabei erlag ein Patient postoperativen Komplikationen. Die in der Studie erhobenen Unterschiede in der allgemeinen oder der lungenkrebspezifischen Mortalität zwischen den Gruppen zeigten keine statistische Signifikanz. (69, 71)

### **3.1.3 ITALUNG**

Von den eingeladenen 1.613 Probandinnen/Probanden der Screeninggruppe unterzogen sich 1.406 (87%) dem Baseline Screening, und 1.263 (79%) unterzogen sich allen vier geplanten Screening Runden. Sobald eine gesicherte Lungenkarzinomdiagnose vorlag, wurde die Probandin/der Proband aus der nächsten Screeningrunde ausgeschlossen. (107) So nahmen noch 1.356 Probanden (85,1%) an der zweiten Screeningrunde teil, 1.308 Probanden (82,3%) an der dritten und die schon erwähnten 1.263 Probandinnen/Probanden (79,8%) durchliefen auch die vierte und letzte jährliche Screeningrunde. Das LDCT war in 30,3% der Baseline Teilnehmerinnen/Teilnehmer positiv und in 15,7% der Probandinnen/Probanden gerechnet über alle drei Screeningrunden (Range 13,7-17,3%). Von den insgesamt gefundenen 41 Tumoren in 38 Patienten wurden 21 (18 Nichtkleinzellige Lungentumoren, 1 Karzinoid und 2 Kleinzellige Lungentumoren bei der Baseline Untersuchung in 20 Probandinnen/Probanden gefunden. Die restlichen 20 Tumoren wurden während des jährlichen Screenings gefunden und beinhalteten 17 Nichtkleinzellige Lungentumoren, 2 Karzinoide und einen kleinzelligen Lungentumor. In den aktuellsten Daten (107) erwarten die Autoren der Studie die Mortalitätszahlen für 2014, die jedoch bis jetzt nicht veröffentlicht wurden. In der Diskussion der abschließenden Ergebnisse der Arbeit (107) gehen die Autoren darauf ein, warum sie eine geringere Rate an Antworten auf ihre Aufforderungsschreiben zum Screening mit nur

23,9% bekommen haben als die NELSON Studie (50) und die der deutschen LUSI Studie (84), die 32-33% berichteten. Ihrer Meinung nach, wird der Krebsvorsorge in Italien ein nicht so großer Stellenwert eingeräumt und die Effizienz des LDCT Verfahrens war während ihrer Einladungsphase noch nicht bestätigt. (107)

### **3.1.4 NELSON**

In den Ergebnissen der ersten beiden Screeningrunden, wie sie in der Arbeit von van Klaveeren et al. (63) 2009 im NEJM vorgestellt wurden, kamen die Autoren auf folgende Zahlen: in der ersten Runde, die in den Jahren 2004-2006 stattfand, hatten von den teilnehmenden 7.557 Probandinnen/Probanden, 50,5% der Probandinnen/Probanden insgesamt 8.626 nichtkalzifizierende Läsionen, von denen fast alle (98%) solide Läsionen waren. Negative Ergebnisse erzielten in dieser Runde 5.987 Probandinnen/Probanden (79,2%), ein intermediäres Ergebnis erzielten 1.451 Probandinnen/Probanden (19,2%) und positive Ergebnisse fand man bei 119 Probandinnen/Probanden der Gruppe (1,6%). Nachdem man eine weiterführenden CT Untersuchung bei den intermediären Fällen gemacht hatte, kam man auf folgende Einschätzung: 7.361 Probandinnen/Probanden (97,4%) hatten ein negatives Ergebnis, 196 (2,6%) ein positives Ergebnis. (63)

Von den 196 Probandinnen/Probanden mit positivem Ergebnis wurden 177 weiterbehandelt, in 70 Probanden wurden 72 Lungenkarzinome entdeckt (39,5% der positiven Ergebnisse), 46 davon im Stadium I. Die Lungenkarzinomrate für die Runde war 0,9%. Im Intervall zwischen der ersten und der zweiten Screeningrunde fand man weitere 4 Lungenkarzinome. Von den 7.361 Probandinnen/Probanden mit negativem Screening hatten 20 nach weiteren zwei Jahren Lungenkarzinome(63)

Zur zweiten Screeningrunde wurden nach Vorgabe des Studienprotokolls (59) nur Probandinnen/Probanden eingeladen, die in der ersten Runde des Screenings ein negatives Ergebnis hatten. So wurde die zweite Screeningrunde mit 7289 Probandinnen/Probanden in den Jahren 2004-2008 durchgeführt. Bei 1.588 Probandinnen/Probanden (21,8%) wurden dabei 2.320 neue Läsionen entdeckt. Negative Ergebnisse fand man bei 6.719 Probandinnen/Probanden (92,2%), intermediäre Ergebnisse wurden bei 480 Probandinnen/Probanden (6,6%) und positive in 90 Probandinnen/Probanden (1,2%) gefunden (63). Nachdem bei den Probandinnen/Probanden mit intermediärem Ergebnis eine zweite CT Kontrolle gemacht wurde, hatten 38 weitere Probanden ein positives Ergebnis, was die Gesamtzahl der positiven Ergebnisse in dieser Runde auf 128 steigerte.

Das führt zu einer Lungenkarzinomdetektionsrate von 0,8% in der zweiten Screeningrunde. (106) Auch bei dieser Studie gaben die Autoren zu bedenken, dass sie es geschafft hatten, eine geringere falsch positiv Rate zu generieren als im NLST. (44) Sie gaben aber keine Stellungnahme zur Mortalität durch Lungenkarzinome ab, da die Daten diesbezüglich noch nicht ausgewertet worden sind.

### **3.1.5 MILD**

Insgesamt konnten 49 Tumore durch den Einsatz des LDCTs entdeckt werden (20 davon in der Gruppe mit 2 jährigem Screening Intervall, 29 in der Gruppe mit jährlichem Screeningintervall). Von den obengenannten 49 Tumoren konnten 17 bereits in der Baseline Untersuchung gesichtet werden; 63% waren in Stadium I und 84% resezierbar. Die beiden Studiengruppen waren sowohl in den Stadien, als auch der Resektabilität der auftretenden Tumoren vergleichbar. Die kumulative 5-Jahres Inzidenz für Lungenkarzinome war 311 pro 100.000 in der Kontrollgruppe, 457 pro 100.000 in der Gruppe mit Screeningabständen von 2 Jahren, und 620 pro 100.000 in der Gruppe mit jährlichem LDCT (P=0.036); Die Lungenkarzinomsterblichkeit in den einzelnen Gruppen war 109, 109, und 216/100 000 (P=0.21), diese Ergebnisse bedeuten, dass in dieser Studienpopulation sogar eine höhere Sterblichkeit in der Gruppe die jährlich gescreent wurde, vorhanden war. Die Gesamtsterblichkeit betrug 310, 363, und 558 pro 100 000 (P=0.13). Die Gesamtsterblichkeit war zwischen der deutlich kleineren Pilotstudie mit jährlichem Screening und der Gruppe, die ein jährliches Screening bekam nach 5 Jahren vergleichbar. Die Autoren berichten, dass es keine Hinweise darauf gegeben hat, ob das Screening mit LDCT in jährlichen oder in 2-jährigen Abständen einen positiven Effekt auf die Sterblichkeit hätte. Sie führen auch an, dass eine Metaanalyse der anderen vier veröffentlichten Studien (NELSON(50, 51, 54, 59), ITALUNG(65, 107) DANTE(69–71) und NLST (28, 43)) keine Unterschiede in der Mortalität zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe erbracht hätte.(36)

## **3.2 Vorteile des Screenings**

### **3.2.1 Welche Sensitivität/Spezifität hat die Niedrigdosis Computertomographie im Lungenkrebscreening?**

#### Sensitivität:

Die Sensitivität gibt an, wie groß der Anteil der richtig positiven Ergebnisse im Pool aller, als positiv eingestuften Ergebnisse ist, also die Wahrscheinlichkeit einen kranken Patienten als solchen zu erkennen.

In meiner Recherche fand ich insgesamt Angaben über die Sensitivität in 4 RCTs und 5 Kohorten Studien. In diesen reichte die angegebene Sensitivität von 84% in der ITALUNG Studie (107) bis zu 100% in der Studie von Tsushima et al (85). In den meisten Fällen war die Sensitivität über 90% (45, 53, 57, 86, 87, 92). Das Vergleichen der verschiedenen Studien ist allerdings schwierig, da die Definitionen von positiven Ergebnissen, falsch positiven Ergebnissen und negativen Ergebnissen in den Studien deutlich voneinander abwichen. So führten einige Studien eine zusätzliche intermediäre Kategorie ein und andere sogar bis zu vier Kategorien: positiv, semipositiv, seminegativ und negativ. Die Größe der nicht kalzifizierenden Läsionen, die als positiv gewertet wurden, unterschied sich zwischen den Studien deutlich und war zwischen 1 mm in der Studie von Diederich et al. (95) und 10 mm in der Studie von Chong et al. (96). Die meisten Studien, die im Rahmen dieser Arbeit gesichtet wurden, folgten allerdings dem I-ELCAP-Schema, das eine 5 mm im Durchmesser haltende Läsion als positiv ansieht. (78) Das Protokoll wurde jedoch laufend erweitert, sodass es in seiner jetzt gültigen Fassung 6 mm Durchmesser als positives Ergebnis für das Einleiten eines aktiven Follow up's vorschlägt. (29) Eine Besonderheit hierbei ist die NELSON-Studie (59), da sie nicht den Durchmesser einer Läsion, sondern das Volumen als Kriterium für das Follow up- Schema einsetzte.

#### Spezifität:

Die Spezifität gibt an, wie groß der Anteil der richtig negativen Ergebnisse im Pool aller negativen Ergebnisse ist, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein gesunder Patient auch vom Screening als gesund eingestuft wird.

Die Spezifitäten in 3 RCTs und 5 Kohorten Studien zeigt sich wie folgt:

Die angegebenen Werte reichten von lediglich 28% in der Studie von Swensen et al. (92, 105) bis 100% in der COSMOS Studie von Veronesi et al. (86, 87). Wie bereits erwähnt,

gab es auch bei der Spezifität große Unterschiede in der Definition von negativen und falsch negativen Ergebnissen. So konnte ein falsch negatives Ergebnis jeder Tumor sein, der bis zur nächsten Screeningrunde über das Stadium I hinausgewachsen war, oder auch nur jeder Tumor, der an Hand von Symptomen entdeckt worden war.

### 3.2.2 Mortalität und Morbidität

Insgesamt wurden sieben RCTs gefunden, die Ergebnisse über die Senkung von Mortalität und Morbidität angegeben haben. Allerdings haben nur vier Studien detaillierte Ergebnisse der Studiengruppe und der Kontrollgruppe angegeben.

Am Anfang dieses Abschnitts möchte ich hier noch ein paar Begriffe erklären, deren Verständnis für die folgenden Kapitel notwendig ist:

**Konfidenzintervall (CI):** Gibt die Sicherheit der Schätzung einer Kenngröße an.

**Relatives Risiko (RR):** Das relative Risiko ist ein Begriff aus der deskriptiven Statistik und gibt den Faktor an um den sich das Risiko bei 2 untersuchten Gruppen unterscheidet.

**Hazard Ratio (HR)** Ist ähnlich zu verstehen wie das relative Risiko nur mit dem Unterschied das sie sich auf eine bestimmte Zeit (z.B: Untersuchungszeitraum) bezieht

Der gesamte nachfolgende Teil wurde aus Humphrey et al (105). Screening for Lung Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive service task force recommendation entnommen.:

#### NLST:

Das NLST ist die einzige randomisiert kontrollierte Studie, die Wirksamkeit eines Screenings mit LDCT im Gegensatz zu einem Screening mit konventionellem Thoraxröntgen untersucht und dabei sowohl Ergebnisse der Studiengruppe als auch der Kontrollgruppe veröffentlicht hat. Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen in Bezug auf Mortalität und Morbidität: Nach einer medianen Nachsorgedauer von 72 Monaten wurde die Studie wegen der deutlichen Mortalitätssenkung in der Screeninggruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe vorzeitig abgebrochen. (43) Innerhalb des

Beobachtungszeitraumes war die kumulative Inzidenz für Lungenkarzinome in der Screeninggruppe 645 pro 100.000 Patientenjahren und 572 pro 100.000 Patientenjahren in der Röntgengruppe. Das entspricht einem RR von 1.13 (95% CI 1.03-1.23). Die lungenkarzinomspezifische Sterblichkeit lag bei einem Nachsorgeintervall von 64,8 Monaten in der Screeninggruppe bei 247 pro 100.000 Patientenjahren und bei 309 pro 100.000 Patientenjahren bei den Patienten, die Röntgenaufnahmen als Screeninguntersuchung erhielten. Das entspricht einer Mortalitätsenkung um 20% (95% CI 6,8-26,7,  $p=0,004$ ) für die lungenkarzinomspezifische Mortalität. Es konnte auch eine signifikante Reduzierung der RR für allgemeinen Mortalität festgestellt werden, diese betrug 6,7% (95% CI 1,2-13,6). In ihrer Studie kamen die Autoren zu einer „Number needed to screen“ von 320 Probanden um einen Todesfall durch ein Lungenkarzinom zu verhindern und von 219 Probanden um einen Todesfall aus jeglichem Grund zu verhindern (95% CI 112 - 5.000) (43). Das entspricht einer Senkung des absoluten Risikos um 4.6 (95% CI 0,2-9,0) (108).

Von den randomisiert kontrollierten Studien, die das LDCT mit usual care verglichen, haben lediglich drei Studien (in vier Publikationen) Ergebnisse von beiden Gruppen veröffentlicht.

#### DANTE:

DANTE hat seine endgültigen Ergebnisse noch nicht präsentiert, allerdings errechneten Humphrey et al (105) aus den 2009 erschienen 3 Jahres Ergebnissen (69) folgende Werte im Bezug auf die Mortalität: Die kumulative Lungenkarzinominzidenz lag in der Screeninggruppe bei 4,7 % (60 Fälle) und bei der Kontrollgruppe bei 2,9% (34 Fälle). Die kumulative Mortalität war in der Studiengruppe 1,7% und in der Kontrollgruppe 1,6% und zeigte somit kein signifikant unterschiedliches Ergebnis. Wenn man diese Daten zu Grunde legt kommt man auf Mortalitätsraten von 558 pro 100.000 Patientenjahren in der Studiengruppe und 597 pro 100.000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe. RR, 0.83 ,95% CI, 0.45 - 1.54)

#### DLCST:

Die kumulative Inzidenz für Lungenkarzinome war in der Screeninggruppe 706 pro 100.000 Patientenjahren bzw. 0,7%. In der Kontrollgruppe war die Inzidenz 245 pro 100.000 Patientenjahren, bzw. 0,5% nach einem medianen Follow up Zeitraum von 57,6

Monaten. Das relative Risiko (RR) betrug 2,88 (95% CI 1,85-4,49) (76). Die Lungenkarzinomspezifische Mortalität war 0,7% in der Screeninggruppe und 0,5% in der Kontrollgruppe. Die allgemeine Mortalitätsrate war 154 pro 100.000 Patientenjahre in der Studiengruppe und 112 pro 100.000 Patientenjahre in der Kontrollgruppe. Das RR war 1,37, wenn man die Studiengruppe mit der Kontrollgruppe vergleicht. ( 95% CI 0,63 bis 2,97) (76) In absoluten Zahlen gab es 61 Todesfälle in der LDCT Gruppe (3%) und 42 Todesfälle in der Kontrollgruppe (2,1%) mit entsprechendem RR von 1,46 beim Vergleich Studien vs Kontrollgruppe (95% CI 0,99 bis 2,15) (76)

#### MILD:

Die MILD Studie fand 25 Lungenkarzinomfälle in der Gruppe die alle zwei Jahre gescreent wurde, verglichen mit 34 in der Gruppe, die jährlich gescreent wurde und 20 in der Kontrollgruppe. In den beiden Screeninggruppen wurde ein großer Teil der Neuerkrankungen durch das Screening entdeckt, nämlich 20 in der erstgenannten Gruppe und 29 in der zweitgenannten Screeninggruppe. Die Inzidenzraten wurden von den Autoren wie folgt angegeben: 620 pro 100.000 Patientenjahren in der Gruppe die jährlich untersucht wurde, 457 in der Gruppe die alle zwei Jahre untersucht wurde und 311 in der Kontrollgruppe, wiederum angegeben pro 100.000 Patientenjahre. Das entspricht einem RR von 1,47 (95% CI, 0,82 - 2,64) für die zweijährlich untersuchten Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe und ein RR von 1,99 (95% CI, 1,16-3,43) für die jährlich untersuchten Patienten, im direkten Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die Lungenkarzinommortalität ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Screeninggruppen und der Kontrollgruppe, nachdem Anpassungen für das Alter und die Rauchgewohnheiten getroffen wurden. Die Hazardratio (HR) war 1,64 (95% CI, 0,67-4,01). Wenn man nur die Gruppe, die alle 24 Monate untersucht wurde mit der Kontrollgruppe in Hinblick auf die Mortalität vergleicht, erhält man ein RR=1 (95% CI, 0,34-2,98) bzw. wenn man nur die jährlich untersuchte Gruppe mit der Kontrollgruppe vergleicht, erhält man eine RR von 1,99 (95% CI 0,80-4,96), welche jedoch keine Rücksicht auf das Alter und die Rauchgewohnheiten nimmt. Wenn man beide Screeninggruppen zusammen mit der Kontrollgruppe in Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit untersucht, gibt die Studie keinen signifikanten Unterschied an. Das RR beträgt 1,40 (95% CI, 0,82-2,38). Wenn man sich aber die jährlich untersuchte Gruppe alleine im Vergleich mit der Kontrollgruppe ansieht, kommt man auf ein RR von 1,80

(95% CI 1,03-3,13) und wenn man die zweijährlich gescreenten Patienten mit der Kontrollgruppe vergleicht, ist das RR 1,17 (95% CI 0,63-2,17). (36)(41)

Humphrey et al. (105) zweifelten sehr stark an der Qualität der Randomisierung in der MILD Studie, da es große Unterschiede in der Verteilung der Rauchgewohnheiten der einzelnen Teilnehmer gab. Die Anzahl der aktiven Raucher in der Kontrollgruppe bzw. in den beiden gescreenten Gruppen verteilte sich wie folgt: 90% der aktiven Raucher in der Kontrollgruppe standen jeweils 68% in den beiden Screeninggruppen gegenüber. Ebenso gab es Unterschiede in der Verteilung der Ex-Raucher innerhalb der einzelnen Gruppen. Diese entsprach 31% und 32% in der jährlich bzw. zweijährlich gescreenten Gruppe gegenüber 10% in der Kontrollgruppe. Ein weiterer Kritikpunkt an der Studie war die inhomogene Follow up Zeit, die für die Screeninggruppe signifikant länger war als für die Kontrollgruppe (44,9 Monate versus 56 Monate).(105)

Humphrey et al. (105) führten in ihrem Review eine Analyse der gepoolten Daten aller obengenannten RCTs an.

Wenn die MILD Studie wegen der oben genannten Bedenken aus der Metaanalyse herausgenommen wird, kommen die Autoren auf folgende Ergebnisse:

Das RR neu an Lungenkarzinom zu erkranken war 1,63 (95% CI 0,95-2,80); Das RR an einem Lungenkarzinom zu sterben war: 0,81 (95% CI 0,72-0,91); und das RR -aus egal welchem Grund zu versterben- war:1,02 (95% CI 0,78-1,33). Diese Daten -als auch die MILD Studie in die Analyse eingeschlossen wurde - änderten sich wie folgt: Das RR neu an einem Lungenkarzinom zu erkranken war:1,7 (95% CI 1,07-2,68); das RR an einem Lungenkarzinom zu sterben war: 0,98 (95% CI von 0,68-1,70) und das RR zu versterben war: 1.13 (95% CI 0,84-1,53).(105) Alle oben genannten Verhältnisse verstehen sich als Studien- vs Kontrollgruppe

### **3.2.3 Weitere Vorteile durch den Einsatz von LDCT als Screeninguntersuchung**

#### **3.2.3.1 Erheblich höherer Anteil an Stage I Tumoren:**

Wie bereits in der Einleitung angeführt, ist es notwendig, ein Lungenkarzinom möglichst früh zu entdecken um dem einzelnen Patienten eine möglichst hohe Chance auf eine

Operation und damit auf Heilung zu ermöglichen. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei Stage I Tumoren bei bis zu 88% (21). Wenn der Patient innerhalb eines Monats nach Diagnosestellung operiert wurde, war die 10-Jahres-Überlebensrate sogar bis zu 92% (21). Dem steht eine signifikant schlechtere 5-Jahresprognose einer Lungenkarzinomerkrankung über alle Stadien von nur 16,8% gegenüber. (109) Für metastasierte Lungenkarzinome liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei unter 5% (109).

In allen eingeschlossenen RCTs (40, 43, 53, 57, 58, 65, 69–71, 75) sowie 15 der Kohortenstudien (35, 39, 42, 84–86, 95–98, 100–103, 110, 111) wurden in der LDCT-Gruppe signifikant mehr Karzinome gefunden, als durch ein Lungenröntgen oder ohne spezielle Lungenkarzinom Vorsorge. Der Anteil der Stadium I Tumoren unter alle gefundenen Tumoren schwankte zwischen ca. 55% bei Mac Redmond et al. (50/111 gefundenen Tumoren in der Baseline Untersuchung) (100), ebenso nachzulesen in dem Minireview von Pastorino aus dem Jahr 2010 (41), bis zu 100% in der Kohortenstudie von Callol et al. (35).

### **3.2.3.2 Veränderung des Rauchverhaltens:**

Ein weiter möglicher Vorteil des Einsatzes der Niedrigdosis-Computertomographie als Screeningverfahren für Lungenkarzinome ist, dass es als sogenannter „teachable Moment“ für Raucher dienen könnte, um diese endgültig dazu zu bewegen, mit dem Rauchen aufzuhören. (112)

Die Daten über LDCT-basiertes Screenings konnten aus Publikationen von 4 RCTs (in 5 Publikationen) (46, 61, 62, 72, 74) und 5 Kohorten Studien (in 6 Publikationen) (80, 93, 99, 112–114) erhoben werden.

In den angeführten Publikationen fanden die diversen Autoren heraus, dass der Wille mit dem Rauchen aufzuhören bei Probanden der einzelnen Studien größer ist, als in der Normalbevölkerung. Die Ergebnisse variierten zwischen 7% bei Taylor et al., beziehungsweise bei Anderson et al. (80, 112) und 24% bei Townsend et al. (93), einer Substudie von Swensen et al. (92). Diese Aussage deckt sich mit einer früheren Studie von Hahn et al. (115), bei der immerhin 62% der befragten Raucherinnen/Raucher über neue Screeningverfahren informiert werden wollten, beziehungsweise ein Interesse an einer Teilnahme an einem solchen Programm, sowie den Wunsch nach Hilfe bei der Rauchentwöhnung äußerten.

Allerdings führen einige Autoren der RCT's (61, 62, 74) diese erfreulichen Zahlen nicht auf die durchgeführte Screeninguntersuchung, sondern lediglich auf die Teilnahme am Screeningprogramm selbst zurück, da die Rauchentwöhnungszahlen in der nicht gescreenten Kontrollgruppe vergleichbar hoch waren.

#### DLCST:

Ashraf et al. (72, 74) fanden in ihrer Studienpopulation der DLCST keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der „neuen“ Nichtraucher zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe heraus. Die Probandinnen/Probanden hatten eine Rauchhistorie von mindestens 20 Py. und erhielten alle vor Beginn der ersten Screeningrunde ein kurzes Rauchentwöhnungsgespräch (Dauer < 5 min).

Zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung nach einem Jahr hatten 11,9% in der CT-Gruppe und 11,8% der Kontrollgruppe aufgehört zu rauchen ( $p=0,47$ ). Als Nichtraucher wurde definiert, wer zum Zeitpunkt der Erhebung 4 Wochen nicht mehr geraucht hatte. (72, 74) Als prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Tabakabstinenz nach einem Jahr wurden verschiedenen Faktoren von Ashraf et al. definiert: eine verbesserte Lungenfunktion im Vergleich zur Baseline-Untersuchung, weniger gerauchte Zigaretten am Tag als vor Antritt der Studie, und eine höhere Motivation mit dem Rauchen aufzuhören. (72, 74, 116)

#### NELSON:

In einer Substudie von NELSON, die sich mit den Auswirkungen der Studie auf das Rauchverhalten und der Tabakabstinenz der Probandinnen/Probanden auseinandersetzte und eine 1284 Probandinnen/Probanden starke randomisierte Subgruppe der NELSON Probandinnen/Probanden einschloss, fanden van der Aalst et al. (61, 62) keine Unterschiede zwischen der Rate der neuen Nichtraucher in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (15% in der Studiengruppe vs. 19% der Kontrollgruppe,  $p=0,1$ ). Diese Tatsache war, nach dem Berücksichtigen einer Intention to treat Analyse unter der Annahme, dass alle Patientinnen/Patienten, die sich nicht zurückgemeldet hatten, auch weiter geraucht hatten, aber nicht mehr signifikant ( 13% in der Studiengruppe vs.15% in der Kontrollgruppe;  $p =0,35$ ). Als Abstinenz wurde eine 7 Tage lang andauernde Rauchfreiheit gewertet, der eine Zeitspanne von mindestens 14 Tagen mit weniger als 5 Zigaretten/Tag voraus ging. (61, 62, 116)

### ELCAP:

Auch eine Studie von Anderson et al. aus dem Jahr 2009 (80), welche an einer Subpopulation des Early Lung Cancer Action Programms (ELCAP) durchgeführt wurde, kam zu dem Ergebnis, dass es auf längere Sicht keinen Unterschied zwischen der Anzahl der langzeitabstinenten Probanden beziehungsweise der Rückfälle zwischen der Kontrollgruppe und der Studiengruppe gab. Die Studie wurde insgesamt an 2083 Probandinnen/Probanden durchgeführt und beinhaltete 3 Gruppen: aktive Raucherinnen/Raucher (n=732), Raucherrinnen/Raucher die weniger als ein Jahr vor Einschluss in die Studie, mit dem Rauchen aufgehört hatten (n= 121) und Probandinnen/Probanden die vor mehr als einem Jahr vor Beginn der Studie aufgehört hatten zu rauchen. (n=1229). Rauchabstinenz wurde als Punktabstinenz untersucht, wobei eine Abstinenz von 30 Tagen vor der jeweiligen Follow up-Untersuchung als längere Abstinenz gewertet wurde. Die Follow up Zeit betrug bis zu 12 Jahre. Die meisten Probanden konnten über 6 Jahre verfolgt werden, in diesem Zeitraum konnten keine Anzeichen für eine höhere Langzeitabstinenz oder höhere Relaps-Raten in der Studienpopulation gefunden werden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Teilnahme an dem Screening Programm keinerlei Auswirkungen auf das Rauchverhalten der Probanden hatte. (80, 116)

### **Positive Screeningergebnisse und ihre Auswirkung auf das Rauchverhalten:**

Eine weitere wichtige Auswirkung bezüglich des Rauchverhaltens könnten positive sowie auch falsch positive Screening Ergebnisse haben. Studien, die die Auswirkungen von positiven Ergebnissen im Screening auf die Rauchentwöhnung untersucht haben, zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Rauchentwöhnung und eine darauf folgende Abstinenz signifikant mit einem positiven Ergebnis zunimmt.

So konnten die Arbeiten von Ashraf et al. (72, 74), Styn et al. (114), Townsend et al. (93) und Clark et al. (46) belegen, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der tabakabstinenten Probandinnen/Probanden mit konstant negativen Screening Ergebnissen im Vergleich zu Probandinnen/Probanden, mit zumindest einem positivem Screeningergebnis gibt, wobei die Gruppe mit mindestens einem positiven Ergebnis wahrscheinlicher abstinent bleibt. Des Weiteren scheint die Wahrscheinlichkeit dauerhaft nikotinabstinent zu bleiben, mit der Anzahl positiver Screeningergebnisse zuzunehmen, die entsprechend der hier folgenden Ergebnisse:

### DLCST:

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt auch die Arbeitsgruppe um Ashraf et. al in ihrer Substudie der DLCST. In ihrer Erstpublikation von 2009 (72) kamen sie zu dem Schluss, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der tabakabstinenten Probanden mit einem positiven Screeningergebnis, welches zu einer Folgeuntersuchung nach drei Monaten führte, und solchen die ein negatives Ergebnis erhalten hatten, gab. Die Quote der Baseline Raucher mit einem positiven Baselineergebnis, die bei der Follow up Untersuchung nach einem Jahr Nichtraucher waren betrug 17%, während die Quote bei Probanden mit negativen Baselineergebnis nur 11,4% betrug ( $p=0,04$ ) (72, 116)

### COSMOS:

Townsend et al. haben 2005 eine Studie mit insgesamt 1520 Probanden durchgeführt. Die beobachteten Probanden bestanden aus aktiven Rauchern ( $n=926$ ) und Ex-Rauchern ( $n=594$ ). Es handelte sich um eine Substudie der Studie von Swensen et al. (92). Die Studie wurde als Längsschnittstudie durchgeführt. Die Probanden wurden in einem Zeitraum von drei Jahren einmal jährlich mittels Niedrigdosiscomputertomographie untersucht und jeder Versuch mit dem Rauchen aufzuhören wurde vermerkt. Dabei kamen Townsend et al. zu dem Schluss, dass positive Screening Ergebnisse sich positiv auf die Motivation der Probanden mit dem Rauchen aufzuhören auswirkten. So war die Wahrscheinlichkeit für einen Probanden abstinent zu bleiben höher, wenn das Ergebnis der Screeninguntersuchung im vorangegangenen Jahr eine weite Abklärung verlangte. Ein Proband, der zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits länger nicht mehr geraucht hatte, einen schlechteren Lungenfunktionstest bei der Baseline Untersuchung hatte oder bei der Randomisierung bereits älter war, hatte eine höhere Wahrscheinlichkeit abstinent zu bleiben. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung in der Studie gestaltete sich folgendermaßen: 41% der Probanden, die in allen drei Screenings positive Ergebnisse hatten, waren danach nikotinabstinent, hingegen nur 28% aller Patienten mit zwei positiven Ergebnissen und 24,2% derer, die nur ein positives Ergebnis bekommen hatten. Die Abstinenzwahrscheinlichkeit bei der Probandengruppe, welche in allen drei Untersuchungen ein negatives Ergebnis erhielt war im Vergleich nur 19,8%. (93, 116)

### PLuSS:

Die bereits 2009 erschienene Arbeit von Styn et al.(114) kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein positives Screeningergebnis zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der

dauerhaften Rauchentwöhnung führt. In ihrer Arbeit, einer Subpopulation der Pittsburgh Lung Screening Study von Wilson et al. durchgeführt wurde. (102), konnte die Forschungsgruppe Styn et al. nachweisen, dass die Wahrscheinlichkeit längerfristig mit dem Rauchen aufzuhören, in dieser Studie definiert als eine Nikotinabstinenz von über 30 Tagen, mit der Auffälligkeit einer Screening Untersuchung zunimmt. So nahmen aus der Gruppe, die wegen eines hochgradigen Verdachtes auf ein Lungenkarzinom von ihrem Arzt zur Kontrolle geschickt wurde, um 18,8% mehr Probanden an der Follow up Untersuchung teil und waren mehr als 30 Tage rauchfrei, im Vergleich zur Gruppe, die nicht zu einer Kontrolle geschickt wurde. (114, 116)

#### NLST:

Die rezenteste Arbeit, in der die oben genannten Ergebnisse unterstützt werden, ist von Clark et al., die an 18.840 randomisierten Probandinnen/Probanden aus der NLST Population durchgeführt worden ist und 2015 veröffentlicht wurde (46). Ein besonderes Augenmerk wurde bei dieser Arbeit auch auf falsch positive Ergebnisse und deren Einfluss auf das Rauchverhalten der Probanden gelegt. Es wurden Daten für Punktabstinenz bei den Folgeuntersuchungen sowie längere Abstinenz, hier definiert als dauerhaftes Nichtrauchen von mindestens sechs Monaten, erhoben. Es zeigte sich, dass während des fünf Jahre andauernden Follow up's, knapp die Hälfte aller eingeschlossenen aktiven Raucher (48%) einen Versuch unternahm, mit dem Rauchen aufzuhören. (46) Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein falsch positives Ergebnis die Probanden dazu ermutigte, mit dem Rauchen aufzuhören, (Punktabstinenz: HR=1.23, 95% CI: 1.13, 1.35) beziehungsweise über längere Zeit (6 Monate) auf den Tabakkonsum zu verzichten (6 Monate Abstinenz: HR=1.28, 95% CI: 1.15, 1.43). Auf Probanden, die erst kurz vor Einschluss in die Studie aufgehört hatten zu rauchen (unter 6 Monate Nichtraucher), hatte ein falsch positives Ergebnis einen weiteren positiven Effekt. Ihre Wahrscheinlichkeit rückfällig zu werden war signifikant gesenkt (HR=0.72, 95% CI: 0.54, 0.96). Dieser Effekt blieb allerdings sowohl bei Langzeit Nichtrauchern als auch bei Probanden, die während der Studie zu Rauchen aufgehört hatten, aus. (46)

Abschließend sollen hier noch zwei Studien erwähnt werden, die widersprüchliche Ergebnisse lieferten: Die erwähnte Studie von Anderson et al. (80) hatte bei ihrer Folgeuntersuchung nach einem Jahr einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der

Nichtraucher mit positiven Screeningergebnis bei der Baseline Untersuchung verglichen mit der Gruppe der Probanden die ein negatives Ergebnis erhielten vermerkt, dieser Effekt war nach der vollen Beobachtungszeit von sechs Jahren allerdings verschwunden. (80, 116) Die Studie von Taylor et al. (112) aus dem Jahr 2007 kam zu widersprüchlichen Ergebnissen, da die Probanden der NLST durchaus von positiven Screeningergebnisse motiviert wurden mit dem Rauchen aufzuhören, während dieses bei den Teilnehmern der LSS nicht signifikant festzustellen war. (112, 116)

### **3.2.3.3 Zufallsbefunde:**

Vorteilhaft für den einzelnen Probanden sind Zufallsbefunde, die im Rahmen des Screenings auf eine Lungenkrebserkrankung diagnostiziert werden können. Beispiele hierfür wären koronare Verkalkungen (CAC), Emphyseblasen, knotige Veränderungen der Schilddrüse, sowie Tumoren anderer Organe die durch die Bildgebung miterfasst sind. (117)

Daten über solche Zufallsbefunde in fast allen, in dieser Arbeit eingeschlossenen Publikationen, unterschieden sich jedoch deutlich zwischen den einzelnen Studien. Da das NLST die größte Teilnehmerzahl hatte, kann man ihren Ergebnissen die größte Bedeutung zuschreiben. In den Probandinnen/Probanden des NLST fanden sich als „klinisch relevant“ eingestufte Nebenbefunde in ungefähr 7,5% der durchgeführten CT Untersuchungen und 1,2% der durchgeführten Röntgenaufnahmen. (43)

2011 veröffentlichten Rampinelli et al. eine Studie, bei der sich in 0,5% der Probanden extrapulmonale Befunde fanden. (89)

In einer weiteren Kohortenstudie von Shemesh, Henschke et al. fanden sich koronare Verkalkungen in etwa 50% der Probanden (83), deren Vorhandensein vor allem bezugnehmend auf die kürzlich veröffentlichte Studie von Rasmussen et al. (118) an Probanden des DLCST, als prädiktiver Marker für den Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis gesehen werden kann.

### **3.3 Was sind die möglichen Nachteile und Risiken?**

Wie fast jede Untersuchungsmethode hat auch das LDCT Risiken, die bei der Verwendung als Screeninguntersuchung auftreten können.

#### **3.3.1 Falsch positive Ergebnisse:**

In einigen Arbeiten wird davor gewarnt, dass es auf Grund der hohen Anzahl von falsch positiven Ergebnissen zu weiteren Risiken für die Gesundheit der Personen, die sich dem Screening Programm unterziehen, kommen kann. Solche Risiken entstehen in erster Linie durch falsch positive Ergebnisse. Falsch positive Ergebnisse führen dazu, dass es zu unnötigen Untersuchungen oder Operationen kommt und können auch beim Patienten zu unnötigem Stress und Einbußen in der Lebensqualität führen. (60)

Die angegebene Anzahl falsch positiver Ergebnisse ist in allen Studien sehr hoch,—im NLST waren 96,4% der positiven Läsionen in der LDCT falsch positiv. (43)

Im Vergleich dazu war in der NELSON Studie, die durch die Verwendung von volumenbasierten Algorithmen auf 60,4% falsch positive Befunde in der Baseline Untersuchung und 54,2% in der Folgeuntersuchung im zweiten Jahr kamen, die Anzahl deutlich geringer. (119)

#### **3.3.2 Strahlenbelastung:**

Wenn man LDCT als Massenscreening einsetzt, kommt es zu einer Exposition einer große Anzahl an Menschen durch ionisierende Strahlung, was für sich bereits kanzerogen wirken kann und die Bildung von Tumoren begünstigen oder sogar auslösen kann. (120, 121) Zur Angabe der Strahlenbelastung von Lebewesen verwendet man die Einheit Sievert (SV) (122) Der Mensch ist in einem gewissen Grad immer ionisierender Strahlung ausgesetzt, diese natürliche Strahlung wird auch als Hintergrundstrahlung bezeichnet und entspricht je nach Gebiet ca. 3 Millisievert (mSV) pro Jahr (123). Die durch medizinische Untersuchungen und andere, vom Menschen geschaffene Quellen verabreichte Strahlung addiert sich hinzu. Frank et al. gingen in ihrer 2013 erschienen Arbeit (123) davon aus, dass der Durchschnittsamerikaner auf eine jährliche Strahlenexposition von etwa 6,2 mSV kommt. In Österreich geht die AGES (österreichische Agentur für Ernährungssicherheit) von einer jährlichen Strahlenexposition von 4,2mSV aus. (124).

Lediglich drei RCTs (NLST (27, 28); MILD(36) und ITALUNG (66, 67)), sowie drei der eingeschlossenen Kohorten Studien (LUSI (84), Mayo (92) und COSMOS (86–88, 90)) lieferten Angaben über die Strahlendosis ihrer Untersuchungen.

Die angegebenen Strahlendosen für die einzelnen LDCTs liegen hier zwischen 0,61 mSV und 1,5 mSV pro Untersuchung. Lediglich die ITALUNG Studie gibt Werte zwischen etwa 6-7mSV für ein Baseline LDCT und drei aufeinander folgende jährliche Follow up Untersuchungen an. (66, 67). Entsprechend dieser –Zahlen geht die ICRP (the International Commission on Radiologic Protection) davon aus, dass das einmalige Screening- ohne Follow up-Untersuchungen- für drei bis sechs strahleninduzierte Tumoren verantwortlich sein würde, wenn man einen Screeningzeitraum von ca. 15-20 Jahren annimmt. (125)

Eine weitere Studie (122) zum Thema der Strahlenbelastung durch mögliche Screeningprogramme, von McCunney et al. beschäftigte sich mit der Strahlendosis, der sich ein Patient bei einer angenommenen Dauer eines Screeningprogramms von 20-30 Jahren unterzieht, im Vergleich mit Arbeitern aus Atomkraftwerken und Atombombenüberlebenden. Auf den ersten Blick mag das eine sehr gewagte Gegenüberstellung sein, die Autoren geben allerdings zu bedenken, dass Angehörige der Berufsgruppen in Luft- und Raumfahrt noch wesentlich mehr Strahlung (die sich in Form der kosmischen Strahlung im Laufe ihres Berufslebens ansammelt) ausgesetzt sind. Diese Studie nahm ebenfalls die NLST Ergebnisse als Grundlage, es wurden jedoch etwas höhere Werte errechnet. So kamen die Autoren auf eine Strahlenbelastung von etwa 2 mSV für ein LDCT und auf 8 mSV für ein nachfolgendes diagnostisches CT (122). Ihre Vergleichsgruppen entnahmen sie aus älteren Arbeiten, die sich Kohorten aus Atomkraftwerksarbeitern bzw. Atombombenüberlebenden bezogen. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine Probandin/ein Proband in einem Lungenkarzinomscreening in 20 Jahren (55-75a) einer zusätzliche Strahlenbelastung von ca. 280 mSV ausgesetzt ist, im Laufe von 30 Jahren (50-80a) sogar bis zu 420 mSV. Sie hielten sich dabei an die derzeit gültigen Richtlinien der Fleischner Society, die zur Abklärung einer im LDCT gefundenen Läsion noch 3 diagnostische CTs zur Sicherung der Benignität vorsieht und nahmen an, dass eine suspekte Läsion (ab 4mm Durchmesser) alle zwei Jahre gefunden werden würde. (122)

Diese Dosiswerte überstiegen die der Atombombenüberlebenden (40mSV) und auch die durchschnittliche kumulative Strahlung, die sich Arbeiter in strahlenexponierten Berufen im Laufe ihres Arbeitslebens aussetzen (< 30 mSV). (122)

Wie bereits erwähnt, kann Strahlung an sich zur Entstehung von Tumoren beitragen. Brenner et al berichteten in seiner Studie von 2004 (120), dass es durch das Screening zu einer Reduktion der allgemeinen Sterblichkeit von >5% kommen würde, somit das zusätzliche Risiko durch die Strahlung gerechtfertigt werden würde.

### **3.3.3 Überdiagnose und Überbehandlung:**

Ein weiterer Nachteil des Screenings ist die sogenannte Überdiagnose/Überbehandlung von Tumoren, die im Screening gefunden werden. Hierbei handelt es sich um gefundene Tumoren, die behandelt werden, obwohl sie vielleicht nie klinisch relevant für den betreffenden Patienten geworden wären. Die Quantifizierung von Überdiagnose/Überbehandlung ist sehr schwierig, da man niemals vorher wissen kann, ob der gefundene Tumor relevant wird oder nicht. Keine der eingeschlossenen Arbeiten geht ausführlich auf Überdiagnose und Überbehandlung ein, aber in einer Arbeit des NLST gehen die Autoren davon aus, dass zumindest ein Teil der Tumoren, die durch das LDCT gefunden worden sind, Überdiagnosen darstellen. Sie kommen dabei nach einer Follow up Zeit von 6,5 Jahren noch immer auf 119 Extratumoren bei 26.722 Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe, (43) entsprechend einer Quote an Überdiagnosen von 18,5%. (47)

Diese Studie hatte in der LDCT Gruppe auch eine geringere Anzahl an fortgeschrittenen Tumoren (Stadium II-IV). Patz et al (47) und kamen in Ihrer Untersuchung von 2014 auf 1,38 Fälle von Überdiagnosen pro 320 Patienten, die man im Screening untersuchen müsste, um einen Todesfall zu vermeiden.

Die anderen RCTs konnten nur eine höhere Anzahl an kleinen (Stadium I) Tumoren in den Studiengruppen nachweisen, kamen aber auf dieselbe Verteilung in Studien- und Kontrollgruppe, bezogen auf die fortgeschrittenen Lungentumoren. (36, 69–71, 76)

Das Team von DANTE konnte nach 10 Jahren Follow up um ca. 30% mehr Lungenkarzinomfälle in der Studiengruppe als in der Kontrollgruppe bei gleichen Mortalitätszahlen nachweisen und geht daher von ungefähr dieser Zahl an Überdiagnosen aus. (70)

Eine wichtige Rolle in der Überdiagnose könnten Läsionen sein, die nur sehr langsam wachsen, also eine sehr große Volume doubling time (VDT) haben. Es gibt Anzeichen dafür, dass die Tumore vom bronchioalveolären Typ wegen ihres langsamen Wachstums überdiagnostiziert werden. (119)

### **3.3.4 Psychologische Konsequenzen durch Screening:**

Die Psyche eines Patienten der sich einem Lungenkarzinomscreening unterzieht, war auch das Thema mehrerer Arbeiten: insgesamt sechs Arbeiten, die sich mit diesem Teilaspekt des Screenings auseinandergesetzt haben (49, 55–58, 60, 77)

Sie stehen alle in Zusammenhang mit großen RCTs, die meisten mit NELSON (55–57, 60), sowie eine Arbeit mit dem NLST (49) und eine mit dem DLCST (77):

#### **3.3.4.1 : Antidepressiva und Anxiolytika Verbrauch:**

Eine der eingeschlossenen Studien stellte sich die Frage, ob sich Lungenkarzinomscreening negativ auf die Psyche des Menschen auswirkt, und erhob Daten über die Anzahl der Verschreibungen bestimmter Anxiolytika und Antidepressiva. Hierzu wurden in einem Follow up Zeitraum von 3 Jahren alle Verschreibungen dieser Medikamente an Studienteilnehmer aus den staatlichen Datenbanken erfasst. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es zu keinem höheren Verbrauch dieser Präparate in der Screeninggruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe kam, -unabhängig davon ob Medikamente dieser Substanzklassen bereits vor Studienbeginn genommen wurden oder nicht. (77)

Auch im Falle eines positiven Screeningergebnisses unterschied sich die Medikamenteneinnahme zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant. Die Autoren gaben aber zu bedenken, dass es auf Grund der sehr kleinen Fallzahlen (nur 92 Lungenkarzinomdiagnosen) zu sehr großen Konfidenzintervallen kam. (77)

#### **3.3.4.2 Affektives Risiko:**

Diese Substudie von NELSON beschäftigte sich mit der Frage, ob die Einschätzung des eigenen Risikos an einem Lungenkarzinom zu erkrankten Auswirkung auf die psychologischen Beeinträchtigungen durch das Screening haben könnte.

Hierzu wurden 351 Probandinnen/Probanden aus dem Screeningarm von NELSON gebeten, an zwei verschiedenen Zeitpunkten Fragebögen auszufüllen (einen Tag vor dem Baseline Screening und sechs Monate danach), um zu untersuchen, ob sich die Einschätzung des eigenen Risikos nach dem Erhalt des ersten Screening Ergebnisses änderte. Abgefragt wurde mittels zwei separaten Fragebögen zu drei Teilaspekten des Stresses, die bei einem Screening für Lungenkarzinome auftreten könnten: der IES (Impact

of Event Scale) wurde benutzt um eine Aussage über lungenkrebspezifischen Stress treffen zu können, während der SF-12 als Kurzform des SF-36 eine Aussage über die allgemeine Lebensqualität in Bezug auf die Gesundheit erlaubte. Das affektierte Risiko wurde mittels einer gesonderten Frage nach der subjektiven Einschätzung der Probanden hinsichtlich ihres Lungenkarzinomrisiko mit den Antwortmöglichkeiten „sehr gering“, „gering“, „mittel“, „hoch“ und „sehr hoch“ erhoben. (60)

Man entschied sich dafür das affektive Risiko zu wählen, da bei anderen Studien herausgefunden worden war, dass die affektive Einschätzung des Risikos, im Gegensatz zur kognitiven Risikoeinschätzung, eher Rückschlüsse auf den Level an psychischen Stress zulässt (126). Im direkten Vergleich der Probanden, die mit sehr gering, gering oder mittel geantwortet hatten (247/351 bzw. 85,4%) mit den Probanden, die ihr Risiko als hoch oder sehr hoch eingeschätzt hatten (47/351 bzw. 14,6%) zeigte sich, dass Probanden mit hohem affektiven Risiko mehr Stress durch das Lungenkarzinomscreening hatten, als Probanden mit niedrigem affektivem Risiko. Drei Probanden konnten keiner Gruppe zugeordnet werden, da sie die entsprechende Frage nicht beantwortet hatten. (60)

Beim Vergleich der IES-Scores einen Tag vor dem Screening, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in den Durchschnittswerten der beiden Gruppen gefunden werden. So hatten die Probanden mit einem hohen affektiven Risiko deutlich höhere IES-Scores (d.h. sie fühlten sich schlechter), als die Gruppe mit niedrigem affektiven Risiko. Dasselbe war beim MCS (Teil des SF-12 für mentale Stresssymptome) der Fall. Da in beiden Fällen der Unterschied über eine halbe Standardabweichung betrug, gingen die Autoren von einem klinisch signifikanten Unterschied aus. (60)

Zum zweiten Zeitpunkt, 6 Monate nach dem Baseline Screening, bekamen nur noch Probanden die Fragebögen, bei denen kein positives Ergebnis festgestellt wurde (n=276). Auch hier wurde wiederum festgestellt, dass Probanden mit hohem affektiven Risiko deutlich mehr Stress angegeben hatten, als Probanden mit niedrigem affektiven Risiko, auch wenn das Ausmaß im Vergleich zur Baseline Untersuchung abgenommen hatte.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass zumindest eine Gruppe von Probanden deutlichen Stress durch das Screening auf Lungenkarzinome erhalten könnte, als ohne Screening und dieser Stress sogar noch sechs Monate nach dem Screening nachweisbar ist. (60)

### **3.3.4.3 Informierte Entscheidungsfindung:**

In einer 2010 erschienenen Substudie zu NELSON stellten sich van den Bergh et al. die Frage, ob ausreichend Information über das Screening Einfluss auf den Stresslevel der Probanden haben könnte.

Als informierte Entscheidung definiert die Studie eine Entscheidung, die unter Einbeziehung aller relevanten Daten und in Übereinstimmung mit den persönlichen Werten des Patienten getroffen wurde. (58)

Daten zur informierten Entscheidungsfindung liegen auch aus anderen Screeninguntersuchungen vor, so konnten Kleinveld et al. in ihrer 2009 erschienenen Studie (127) belegen, dass Eltern, die eine informierte Entscheidung für das Neugeborenen-Screening getroffen hatten, weniger emotionalen Stress hatten, wenn sie mit einem positiven Screeningbefund konfrontiert wurden.

In oben genannter Unterstudie wurden 288 Probandinnen/Probanden der NELSON Studie ausgewählt, (gleiche Subgruppe wie in der weiter unten beschriebenen Lebensqualitätsstudie) die zu drei verschiedenen Zeitpunkten einen Fragebogen ausfüllten. Der erste Zeitpunkt (T0) wurde so gewählt, dass er sich in der Phase der Entscheidungsfindung am Screeningprogramm teilzunehmen befand. Der zweite Zeitpunkt (T1) war unmittelbar vor der Randomisierung festgesetzt und der dritte Zeitpunkt (T2) war nach Erhalt der Ergebnisse aus der Baseline Untersuchung definiert, wobei der Fragebogen nur noch an die Probanden geschickt wurde, bei denen kein positives Screeningergebnis vorlag. (58)

Die benutzten Fragebögen umfassten eine Abwandlung des Fragebogens zur Beurteilung des Informationsstandes bei der Entscheidungsfindung, wie er von Marteau und Michie (128) (129) bei ihren Studien verwendet wurde.

Wichtig für die Feststellung ob die Patientin/der Patient wirklich eine informierte Entscheidung traf, waren sieben Fragen über das Screening unter anderem, für welche Krankheit gescreent wurde und wie es mit dem Follow up Schema bei intermediären Ergebnissen aussah. Der Proband konnte für die richtigen Antworten auf die Fragen jeweils 2 Punkte bekommen, für eine teilweise richtige Antwort 1 Punkt und für eine falsche oder eine nicht ausgefüllte Antwort erhielt die Probandin/der Proband 0 Punkte. (58)

Des Weiteren wurde die Einstellung zum Screening mittels 6 Fragen mit je 5 Antwortmöglichkeiten abgefragt. Hier lag der Score zwischen 630 Punkten, wobei ein höher Score eine positivere Einstellung zum Screening bedeutete. (58)

Für eine informierte Entscheidung musste die entsprechende Probandin/der entsprechende Proband über 7 Punkte bei den Wissensfragen haben und über 18 Punkte bei den Fragen zur Einstellung erreichen. Insgesamt fällten so 54% der Probanden eine informierte Entscheidung (n=155) und 46% (n=133) keine informierte Entscheidung.

Die weiteren Fragebögen beinhalteten Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12, EQ-5D); Angst (STAI-6); lungenkrebspezifischen Stress (IES); Psychologischen Auswirkungen des Screenings (COS-LC) entsprechend einer Abwandlung des COS-Brustkrebsfragebogens. (58)

Untersucht wurden in zwei Schritten: die Gruppe derer, die eine informierte Entscheidung getroffen hatten, wurde mit der Gesamtheit derer, die keine informierte Entscheidung getroffen hatte, verglichen. Danach wurden die Probanden genauer untersucht, die ein intermediäres Baseline Ergebnis erhalten hatten. (58)

Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen jenen, die informiert am Screening teilnahmen, gegenüber jenen, die eine nicht informierte Entscheidung trafen. Auch wenn man nur die Gruppe mit intermediärem Ergebnis im Screening verglich, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Lebensqualität von Probanden mit informierter Entscheidung, gegenüber jenen Probanden ohne informierte Entscheidung. (58)

Daher kamen die Autoren zu dem Schluss, dass das Vorliegen einer informierten Entscheidung keinerlei Vorteile bei der psychischen Verarbeitung des Screenings oder beim Erhalt eines intermediären Ergebnisses hat.

#### **3.3.4.4 Lebensqualitätsstudien**

Des Weiteren beschäftigten sich Van der Bergh et al. in zwei Studien (mit 3 Publikationen) (55–57) mit der Auswirkung eines intermediären Ergebnisses auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der ersten Studie, die sie mit der oben bereits erwähnten Probandengruppe der Studie für eine informierte Entscheidungsfindung durchführten (58), ließen die Autoren die Probanden Fragebögen an drei verschiedenen Zeitpunkten ausfüllen, den Ersten vor der

Baseline Untersuchung, den Zweiten während sie auf die Ergebnisse der Baseline Untersuchung warteten und den Letzten 6 Monate nach der Baseline Untersuchung.

Abgefragt wurden gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-12 (T1 und T3) und des EQ-5D (T1 und die integrierte VATS Scala bei jedem Besuch)- Fragebogens. Angst unter Zuhilfenahme des STAI-6-Fragebogens wurde ebenfalls an allen drei Zeitpunkten abgefragt, der lungenkrebspezifische Stress wurde mit dem IES-Scores ermittelt.

In der Studie kamen die Autoren zu dem Schluss, dass das Lungenkarzinomscreening keine großen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Probanden hatte. Allerdings gab etwa die Hälfte der Probanden an, zumindest eine geringe Einbuße an Lebensqualität zu haben, während sie auf das Ergebnis der CT Untersuchung warten mussten. (57)

Die zweite Lebensqualitätsstudie von Bergh et al. hat in zwei Publikationen (55, 56) versucht herauszufinden, ob sich die Lebensqualität der Probanden bei größerem Zeitabstand zur Screening Untersuchung änderte.

Hierzu wurden an 1466 Probanden die bereits weiter oben beschriebenen Fragebögen (SF-12;EQ-5D,STAI-6,und IES) gesendet und es wurde überprüft ob, sich die Lebensqualität beim Erhalt eines intermediären Ergebnisses geändert hatte.

Die Fragebögen erhielten die Probanden zu drei Zeitpunkten, nämlich T1 vor der Randomisierung, T2 2 Monate nach der Screeningrunde (während des Wartens auf das Follow up CT für intermediäre Ergebnisse) und T3 6 Monate nach der zweiten Screeningrunde. (55, 56)

In ihrer Arbeit beschrieben Bergh et al., dass es nach der ersten Screeningrunde Einbußen in der Lebensqualität derer Probanden gab, die ein intermediäres Screeningresultat erhalten hatten. Dieses Phänomen konnte jedoch bei Probanden, die in der zweiten Screeningrunde ein intermediäres Resultat erhielten nicht mehr nachgewiesen werden.

Im Jahr 2014 erschien die bisher einzige Arbeit aus dem Umfeld des NLST, die sich mit den Auswirkungen des Screenings auf die Psyche der teilnehmenden Probanden auseinandersetzte. (49)

Gareen et al. untersuchten, ob sich das Erhalten eines falsch positiven Ergebnisses negativ auf die Psyche der Probanden einer Subgruppe des NLST auswirkte. Sie fanden bei der Untersuchung von 2812 Probandinnen/Probanden heraus, dass es in einem Zeitraum von 6 Monaten nach der Screeningrunde einen signifikanten Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der empfundenen Angst zwischen den Probanden, die ein positives Ergebnis beim NLST erhalten hatten, und Probanden, die kein

positives Ergebnis erhalten hatten, gab. Es gab keine Unterschiede in den oben genannten Parametern zwischen Patienten, die falsch positiv, positiv für einen klinisch relevanten Befund, aber nicht für ein Lungenkarzinom, oder negativ waren. Gareen et al. schlossen daraus, dass das Screening an sich keine psychologischen Auswirkungen hat, sofern kein positives Ergebnis vorliegt.

## **4 Diskussion/Conclusio**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse:**

#### **4.1.1 Sensitivität und Spezifität:**

Da es erhebliche Unterschiede in der Definition von positiven und negativen Ergebnissen zwischen den Studien gab und es sich bei den untersuchten Patientengruppen auch um eine heterogene Gruppe von gefährdeten Individuen handelte, ist eine genaue Aussage über die Sensitivität und Spezifität des LDCT bei ihrem möglichen Einsatz als flächendeckende Screeninguntersuchung noch nicht zu treffen. Es ist wichtig anzumerken, dass es auch noch keinen Goldstandard für die Messung der Sensitivität und der Spezifität für das LDCT gibt.

Obwohl die Sensitivität in den meisten Fällen recht hoch war, fanden sich in der Spezifität der hier eingeschlossenen Arbeiten doch erhebliche Unterschiede, die meiner Meinung nach auf die unterschiedlichen Definitionen von positiven Ergebnissen zurückzuführen ist. Es zeigt zudem, dass man wohl nur einen Vorteil aus dem Screening ziehen kann, wenn man in Kauf nimmt, dass einige Probandinnen/Probanden sich noch Folgeuntersuchungen zur Diagnosesicherung unterziehen müssen.

#### **4.1.2 Mortalität/Morbiditätsenkung**

Von den insgesamt vier Studien die verwertbare Daten lieferten, kam nur die größte, das NLST, auf das Ergebnis, dass ein Screening mit LDCT eine Mortalitäts- und Morbiditätsenkung mit sich bringt. Die drei anderen Studien konnten dieses Ergebnis

nicht bestätigen, sind aber vergleichsweise auch sehr viel kleiner als das NLST um wirklich aussagekräftige Daten zu erhalten, müssen wir wohl auf die Analyse der gesammelten Daten aller laufenden europäischen Studien warten, wie sie auch schon für die nächsten Jahre angekündigt wurde. (vgl. Field, van Klaveren et al. (106)) Ein weiterer Grund für die abweichenden Ergebnisse von NLST und wenn auch nicht signifikant von DANTE, im Vergleich zu DLCST und MILD könnte daran liegen, dass die gescreenten Populationen in den beiden erstgenannten Studien deutlich älter und tabakexponierter waren als die Populationen, die in den anderen beiden Studien untersucht worden sind.

#### **4.1.3 Auswirkungen auf das Rauchverhalten**

Ob die Teilnahme an einem Screeningprogramm das Rauchverhalten der Teilnehmer langfristig beeinflusst, kann aus heutiger Sicht noch nicht sicher beantwortet werden. Die oben angeführten Arbeiten zeigen zwar, dass es Hinweise für einen positiven Einfluss gibt, Jedoch kann keine Aussage über die Auswirkung auf ein Massenscreening in der Gesamtbevölkerung getroffen werden. Zu diesem Ergebnis kommt auch ein Review von Slotore et al. aus dem Jahr 2014. (130)

#### **4.1.4 Strahlung und ihre Auswirkungen**

Da es noch keine Langzeitdaten über Auswirkungen des Screenings auf den Probanden/die Probandin gibt muss man sich hier mit den oben schon angeführten Arbeiten behelfen um auf diese Gefahr hinzuweisen, ich glaube, dass man beim derzeitigen Wissenstand und der vorherrschenden Datenlage sehr septisch sein sollte ob man das LDCT als Screeninguntersuchung einer breiten Masse von Menschen zukommen lassen sollte.

#### **4.1.5 Auswirkungen auf die Psyche:**

Auch wenn die eingeschlossenen Arbeiten eindeutig zu dem Ergebnis kommen, dass es zumindest nach einem Zeitraum von sechs Monaten, zu keinen negativen Auswirkungen mehr auf die Psyche der Teilnehmerinnen und Teilnehmer kam, so gab es doch Anzeichen dafür das es in den sechs Monaten zum Teil erhebliche Einbußen der Lebensqualität gab.

## **4.2 Wer sollte sich einer Screeninguntersuchung unterziehen?**

Eine Empfehlung zum Screening kann laut heutigem Wissensstand nur Personen gegeben werden, die den Einschlusskriterien der einzig positiven Studie (nämlich des NLST) gerecht werden. Das betrifft Raucher und Raucherinnen mit mehr als 30 Packyears Nikotinabusus, die zwischen 55 und 75 Jahre alt sind, und ehemalige Raucher derselben Altersgruppe, die vor weniger als 15 Jahren aufgehört haben zu rauchen. Alle anderen Studien konnten keine signifikante Reduktion der Mortalität zeigen. Sollten die Daten der eingeschlossenen europäischen RCTs jedoch wie geplant gepoolt werden, könnte sich dieses Ergebnis ändern. (vgl. Field, van Klaveren et al. (106))

Des Weiteren wäre jedoch auch für diese definierte Gruppe die Fragen nach dem Untersuchungszeitraum zu beantworten. Sollte man das Screening über mehr als den in der Studie untersuchten Zeitraum fortführen, da man noch keine Daten zur Langzeitauswirkungen des Screenings hat und es sich ja bei der oben beschriebenen Gruppe um hochgradige Risikopatienten handelt.

## **4.3 Leitlinien**

Einige große Fachgesellschaften haben ihre Leitlinien trotz des noch nicht eindeutigen Wissensstandes abgeändert und sprechen eine Empfehlung für das LDCT als Screeningmethode auf Lungenkarzinome aus, wie z.B. die amerikanische Vereinigung der Thoraxchirurgen (AATS) (131); die amerikanische Krebsgesellschaft (ACS)(132), sowie die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (105)

## 5 Literaturverzeichnis

### 5.1 Literature Cited

1. Fanghänel J, Waldeyer AJ. Anatomie des Menschen. 17., völlig überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2003.
2. Mutschler E, Schaible H, Vaupel P, Thews G. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 6., völlig überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007.
3. Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
4. Lungentumoren, gutartig | Universitätsklinikum Freiburg [cited 2015 Sep 17]. Available from: URL:<https://www.uniklinik-freiburg.de/thoraxchirurgie/krankheitsbilder/lungentumoren-gutartig.html#c17828>.
5. Mondello B, Lentini S, Buda C, Monaco F, Familiari D, Sibilio M et al. Giant endobronchial hamartoma resected by fiberoptic bronchoscopy electro-surgical snaring. *Journal of cardiothoracic surgery* 2011; 6:97.
6. Böcker W. Repetitorium Pathologie: Mit 184 Tabellen. 2., vollst. überarb. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
7. Böcker W, editor. Pathologie: Mit Zugang zum Elsevier-Portal. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012.
8. Hasan N, Kumar R, Kavuru MS. Lung Cancer Screening Beyond Low-Dose Computed Tomography: The Role of Novel Biomarkers. *Lung* 2014.
9. Prokop M. Lung cancer screening: the radiologist's perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35(1):91–8.
10. Schaefer-Prokop C, Prosch H, Prokop M. Bronchialkarzinomscreening. Was haben wir für die Praxis bisher gelernt? *Radiologe* 2014; 54(5):462–9.
11. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. 2013rd ed. Köln: Herold; 2013.
12. Böcker W. Repetitorium Pathologie: Mit 184 Tabellen. 2., vollst. überarb. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
13. Eberth JM, Qiu R, Adams SA, Salloum RG, Bell N, Arrington AK et al. Lung cancer screening using low-dose CT: The current national landscape. *Lung Cancer* 2014; 85(3):379–84.
14. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130(4):561–5.
15. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28(8):746–50.
16. LEVIN ML, GOLDSTEIN H, GERHARDT PR. Cancer and tobacco smoking; a preliminary report. *Journal of the American Medical Association* 1950; 143(4):336–8.

17. DOLL R, HILL AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. 1950. Bulletin of the World Health Organization 1999; 77(1):84–93.
18. DOLL R, HILL AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. British medical journal 1950; 2(4682):739–48.
19. Böcker W, Denk H. Pathologie. 5., vollst. überarb. Aufl. München, Jena: Elsevier Urban und Fischer; 2012. Available from: URL:<http://institut.elsevierelibrary.de/product/pathologie>.
20. Riede U, Werner M, Schäfer H. Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.
21. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. The New England journal of medicine 2006; 355(17):1763–71.
22. Riede U, Werner M, Schäfer H. Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.
23. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. 2013rd ed. Köln: Herold; 2013.
24. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft--Kurzfassung. Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2011; 65(8):e51-75.
25. Born C, Kuhn F, Debus J. Radiologie: 104 Tabellen. 2., korr. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006. (Duale Reihe).
26. Geyer LL, Schoepf UJ, Meinel FG, Nance JW, Bastarrika G, Leipsic JA et al. State of the Art: Iterative CT Reconstruction Techniques. Radiology 2015; 276(2):339–57.
27. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. AJR. American journal of roentgenology 2011; 197(5):1165–9.
28. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011; 258(1):243–53.
29. Claudia I. Henschke, PhD, MD. International Early Lung Cancer Action Program: Enrollment and Screening Protocol; 2014 (eingesehen am 3.1.15).
30. Rampinelli C, Origgi D, Bellomi M. Low-dose CT: technique, reading methods and image interpretation. Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society 2013; 12:548–56.
31. Willkommen am UniversitätsSpital Zürich [cited 2015 Sep 19]. Available from: URL:<http://www.nuk.usz.ch/fachwissen/seiten/pet-zentrum.aspx>.
32. KARNOFSKY DA, ELLISON RR, GOLBEY RB. Selection of patients for evaluation of chemotherapeutic procedures in advanced cancer. Journal of chronic diseases 1962; 15:243–9.

33. KARNOFSKY DA, ELLISON RR, GOLBEY RB. Selection of patients for evaluation of chemotherapeutic procedures in advanced cancer. *Cancer chemotherapy reports. Part 1* 1962; 16:73–7.
34. Daniela Schmid, MD, MSc. Die 10 WHO Screening Prinzipien 1968 und 2003 – Einführung und Überblick: Mapping original and recently published Wilson – Jungner screening criteria; 10.01.15.
35. Callol L, Roig F, Cuevas A, de Granda, Jose Ignacio, Villegas F, Jareño J et al. Low-dose CT: a useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected populations. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2007; 56(2):217–21.
36. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2012; 21(3):308–15.
37. AUSTRIA S. Luftröhre, Bronchien, Lunge [cited 2015 Oct 14]. Available from: URL:[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre\\_bronchien\\_lunge/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre_bronchien_lunge/index.html).
38. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004; 126(1):114–21.
39. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2005; 47(1):9–15.
40. Pastorino U. Early detection of lung cancer. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2006; 73(1):5–13.
41. Pastorino U. Lung cancer screening. *British journal of cancer* 2010; 102(12):1681–6.
42. Blanchon T, Bréchet J, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2007; 58(1):50–8.
43. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(5):395–409.
44. Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. Lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). *Journal of medical screening* 2011; 18(3):109–11.
45. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *The New England journal of medicine* 2013; 368(21):1980–91.
46. Clark MA, Gorelick JJ, Sicks JD, Park ER, Graham AL, Abrams DB et al. The Relations between False Positive and Negative Screens and Smoking Cessation and Relapse in the National Lung Cancer Screening Trial: Implications for Public Health. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2015.

47. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2):269–74.
48. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz Jr, Edward F, Kramer BS. National Lung Screening Trial Findings by Age: Medicare-Eligible Versus Under-65 Population. *Ann. Intern. Med.* 2014.
49. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* 2014; 120(21):3401–9.
50. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning, Harry J, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society* 2011; 11 Spec No A:S79-84.
51. Horeweg N, Scholten ET, de Jong, Pim A, van der Aalst, Carlijn M, Weenink C, Lammers JJ et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12):1342–50.
52. Horeweg N, van der Aalst, Carlijn M, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen, Harry J M et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 187(8):848–54.
53. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst, Carlijn M, Vliegenthart R, Scholten ET et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12):1332–41.
54. Oudkerk M, Heuvelmans MA. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. *JBR-BTR : organe de la Société royale belge de radiologie (SRBR) = orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie (KBVR)* 2013; 96(3):163–6.
55. van den Bergh, K A M, Essink-Bot ML, Borsboom, G J J M, Scholten ET, van Klaveren, R J, de Koning, H J. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *The European respiratory journal* 2011; 38(1):154–61.
56. van den Bergh, K A M, Essink-Bot ML, Borsboom, G J J M, Th Scholten E, Prokop M, de Koning, H J et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *British journal of cancer* 2010; 102(1):27–34.
57. van den Bergh, Karien A M, Essink-Bot M, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, van Iersel, Carola A et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 2008; 113(2):396–404.
58. van den Bergh, Karien A M, Essink-Bot M, van Klaveren, Rob J, de Koning, Harry J. Informed decision making does not affect health-related quality of life in lung cancer screening (NELSON trial). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2010; 46(18):3300–6.
59. van Iersel, Carola A, de Koning, Harry J, Draisma G, Mali, Willem P T M, Scholten ET, Nackaerts K et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2007; 120(4):868–74.

60. Bunge EM, van den Bergh, Karien A M, Essink-Bot M, van Klaveren, Rob J, de Koning, Harry J. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2008; 62(3):385–90.
61. van der Aalst, C M, van Klaveren, R J, van den Bergh, K A M, Willemsen MC, de Koning, H J. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *The European respiratory journal* 2011; 37(6):1466–73.
62. van der Aalst, Carlijn M, de Koning, Harry J, van den Bergh, Karien A M, Willemsen MC, van Klaveren, Rob J. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: a randomised controlled trial. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2012; 76(2):204–10.
63. van Klaveren, Rob J, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *The New England journal of medicine* 2009; 361(23):2221–9.
64. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2013; 8(7):866–75.
65. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64(1):34–40.
66. Mascalchi M, Mazzone LN, Falchini M, Belli G, Picozzi G, Merlini V et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *The British journal of radiology* 2012; 85(1016):1134–9.
67. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, Picozzi G, Falchini M, Della Nave R et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *AJR. American journal of roentgenology* 2006; 187(2):421–9.
68. Mascalchi M, Picozzi G, Falchini M, Vella A, Diciotti S, Carrozzi L et al. Initial LDCT appearance of incident lung cancers in the ITALUNG trial. *European Journal of Radiology* 2014; 83(11):2080–6.
69. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; 180(5):445–53.
70. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G et al. Long-term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015.
71. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2008; 59(3):355–63.
72. Ashraf H, Tønnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Døssing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009; 64(5):388–92.

73. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2015; 87(1):65–72.
74. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Døssing M et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014; 69(6):574–9.
75. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2009; 4(5):608–14.
76. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012; 67(4):296–301.
77. Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Nørgård BM. CT-Screening for lung cancer does not increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. *BMC cancer* 2012; 12:188.
78. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *The Lancet* 1999; 354(9173):99–105.
79. Henschke CI. Early Lung Cancer Action Project: A Summary of the Findings on Baseline Screening. *The Oncologist* 2001; 6(2):147–52.
80. Anderson CM, Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Ostroff JS, Burns DM. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2009; 18(12):3476–83.
81. Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, Yip R, Delancey JO, Foy M. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2011; 71(3):328–32.
82. Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Reeves AP, Farooqi A, Xu D et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology* 2012; 263(2):578–83.
83. Shemesh J, Henschke CI, Farooqi A, Yip R, Yankelevitz DF, Shaham D et al. Frequency of coronary artery calcification on low-dose computed tomography screening for lung cancer. *Clinical imaging* 2006; 30(3):181–5.
84. Becker N, Motsch E, Gross M, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2012; 138(9):1475–86.
85. Tsushima K, Sone S, Hanaoka T, Kubo K. Radiological diagnosis of small pulmonary nodules detected on low-dose screening computed tomography. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2008; 13(6):817–24.
86. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2008; 61(3):340–9.

87. Veronesi G, Bellomi M, Scanagatta P, Preda L, Rampinelli C, Guarize J et al. Difficulties encountered managing nodules detected during a computed tomography lung cancer screening program. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2008; 136(3):611–7.
88. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, Rampinelli C, Pelosi G, Preda L et al. Long-term outcomes of a pilot CT screening for lung cancer. *Ecancermedicalscience* 2010; 4:186.
89. Rampinelli C, Preda L, Maniglio M, Sirica L, Travaini LL, Veronesi G et al. Extrapulmonary malignancies detected at lung cancer screening. *Radiology* 2011; 261(1):293–9.
90. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, Rampinelli C, Pardolesi A, Bertolotti R et al. Diagnostic performance of low-dose computed tomography screening for lung cancer over five years. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2014; 9(7):935–9.
91. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297(9):953–61.
92. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235(1):259–65.
93. Townsend CO, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. *Cancer* 2005; 103(10):2154–62.
94. Diederich S, Wormanns D, Heindel W. Lung cancer screening with low-dose CT. *European Journal of Radiology* 2003; 45(1):2–7.
95. Diederich S, Thomas M, Semik M, Lenzen H, Roos N, Weber A et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *European radiology* 2004; 14(4):691–702.
96. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Kim TS, Kim H, Kwon OJ et al. Lung cancer screening with low-dose helical CT in Korea: experiences at the Samsung Medical Center. *Journal of Korean medical science* 2005; 20(3):402–8.
97. Bastarrika G, García-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 171(12):1378–83.
98. Liu X, Liang M, Wang Y, Chen K, Chen X, Qin P et al. The outcome differences of CT screening for lung cancer pre and post following an algorithm in Zhuhai, China. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2011; 73(2):230–6.
99. MacRedmond R. Screening for lung cancer using low dose CT scanning. *Thorax* 2004; 59(3):237–41.
100. MacRedmond R, McVey G, Lee M, Costello RW, Kenny D, Foley C et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. *Thorax* 2006; 61(1):54–6.
101. Novello S, Fava C, Borasio P, Dogliotti L, Cortese G, Crida B et al. Three-year findings of an early lung cancer detection feasibility study with low-dose spiral computed tomography in heavy smokers. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2005; 16(10):1662–6.

102. Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, Fisher SN, Balogh P, Landreneau RJ et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008; 178(9):956–61.
103. Wagnetz U, Menezes RJ, Boerner S, Paul NS, Wagnetz D, Keshavjee S et al. CT screening for lung cancer: implication of lung biopsy recommendations. *AJR. American journal of roentgenology* 2012; 198(2):351–8.
104. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *British journal of cancer* 2008; 98(10):1602–7.
105. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Annals of internal medicine* 2013; 159(6):411–20.
106. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *Journal of surgical oncology* 2013; 108(5):280–6.
107. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2013; 8(7):866–75.
108. Woloshin S, Schwartz LM, Black WC, Kramer BS. Cancer screening campaigns--getting past uninformative persuasion. *The New England journal of medicine* 2012; 367(18):1677–9.
109. Kanodra NM, Silvestri GA, Tanner NT. Screening and early detection efforts in lung cancer. *Cancer* 2015; 121(9):1347–56.
110. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, Shiina T, Kurai M, Takasuna K et al. Different efficacy of CT screening for lung cancer according to histological type: analysis of Japanese-smoker cases detected using a low-dose CT screen. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2011; 74(3):433–40.
111. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Fukai S et al. Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2012; 75(2):197–202.
112. Taylor KL, Cox LS, Zincke N, Mehta L, McGuire C, Gelmann E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2007; 56(1):125–34.
113. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130(4):561–5.
114. Styn MA, Land SR, Perkins KA, Wilson DO, Romkes M, Weissfeld JL. Smoking behavior 1 year after computed tomography screening for lung cancer: Effect of physician referral for abnormal CT findings. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2009; 18(12):3484–9.

115. Hahn EJ, Rayens MK, Hopenhayn C, Christian WJ. Perceived risk and interest in screening for lung cancer among current and former smokers. *Res Nurs Health* 2006; 29(4):359–70.
116. Gomez MM, LoBiondo-Wood G. Lung Cancer Screening With Low-Dose CT: Its Effect on Smoking Behavior. *Journal of the advanced practitioner in oncology* 2013; 4(6):405–14.
117. Marshall HM, Bowman RV, Yang IA, Fong KM, Berg CD. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. *Journal of thoracic disease* 2013; 5 Suppl 5:S524-39.
118. Rasmussen T, Køber L, Abdulla J, Pedersen JH, Wille, Mathilde Marie Winkler, Dirksen A et al. Coronary artery calcification detected in lung cancer screening predicts cardiovascular death. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2015; 49(3):159–67.
119. Heuvelmans MA, Oudkerk M, de Bock, Geertruida H, de Koning, Harry J, Xie X, van Ooijen, Peter M A et al. Optimisation of volume-doubling time cutoff for fast-growing lung nodules in CT lung cancer screening reduces false-positive referrals. *European radiology* 2013; 23(7):1836–45.
120. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004; 231(2):440–5.
121. Tubiana M. Computed tomography and radiation exposure. *The New England journal of medicine* 2008; 358(8):850; author reply 852-3.
122. McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs: a comparison with nuclear industry workers and atomic bomb survivors. *Chest* 2014; 145(3):618–24.
123. Frank L, Christodoulou E, Kazerooni EA. Radiation risk of lung cancer screening. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2013; 34(6):738–47.
124. österreichische Agentur für Ernährungssicherheit. Strahlenbelastung in Österreich <http://www.ages.at/themen/strahlenschutz/strahlenbelastung-in-oesterreich/> eingesehen am 21.06.2015; 2015 [cited 2015 Jun 21]. Available from: URL:<http://www.ages.at/themen/strahlenschutz/strahlenbelastung-in-oesterreich/>.
125. Sarma A, Heilbrun ME, Conner KE, Stevens SM, Woller SC, Elliott CG. Radiation and chest CT scan examinations: what do we know? *Chest* 2012; 142(3):750–60.
126. van Dooren S, Rijnsburger AJ, Seynaeve C, Duivenvoorden HJ, Essink-Bot M, Tilanus-Linthorst, Madeleine M A et al. Psychological distress in women at increased risk for breast cancer: the role of risk perception. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2004; 40(14):2056–63.
127. Kleinveld JH, Ten Kate, Leo P, van den Berg, Matthijs, van Vugt, John M G, Timmermans, Daniëlle R M. Does informed decision making influence psychological outcomes after receiving a positive screening outcome? *Prenatal diagnosis* 2009; 29(3):271–3.
128. Michie S, Dormandy E, Marteau TM. The multi-dimensional measure of informed choice: a validation study. *Patient education and counseling* 2002; 48(1):87–91.
129. Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy* 2001; 4(2):99–108.
130. Slatore CG, Baumann C, Pappas M, Humphrey LL. Smoking behaviors among patients receiving computed tomography for lung cancer screening. Systematic review in support of the U.S. preventive services task force. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11(4):619–27.

131. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin, John H M, Field JK, Jett JR, Keshavjee S et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012; 144(1):33–8.

132. Wender R, Fontham, Elizabeth T H, Barrera E, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA: a cancer journal for clinicians 2013; 63(2):107–17.

## **5.2 Bildquellen:**

### **Abbildung 1 Entwicklung der Lunge**

<http://www.embryology.ch/allemand/rrespiratory/phasen07.html>  
Eingesehen am 19.09.2015

### **Abbildung 2 Anatomie der Lunge**

[http://www.physiologie-online.com/ana\\_site/organe-bronchien.html](http://www.physiologie-online.com/ana_site/organe-bronchien.html)  
Eingesehen am 19.09.2015

### **Abbildung 3 Blutgefäße der Lunge**

[http://www.physiologie-online.com/ana\\_site/brust09.html](http://www.physiologie-online.com/ana_site/brust09.html)  
Eingesehen am 19.09.2015

### **Abbildung 4 PA Aufnahme der Lunge**

Aus der Sammlung des LKH Graz mit freundlicher Genehmigung von ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast

### **Abbildung 5 Einteilung der Lungenkarzinome**

<http://learnoncology.ca/wordpress/modules/oncology-modules/lung-cancer/>  
Eingesehen am 19.09.2015

### **Abbildung 6 Stadien NSCLC**

<http://www.bronchialkarzinom-aktuell.de/index.php?id=98>  
Eingesehen am 19.09.2015

### **Abbildung 7 Algorithmus mit PET**

<http://www.handbuch-lungenkrebs.de/printable/43/43211/index.html>  
Eingesehen am 19.09.2015

### **Abbildung 8 Algorithmus ohne PET**

<http://www.handbuch-lungenkrebs.de/printable/43/43211/index.html>  
Eingesehen am 19.09.2015

### **5.3 Tabellenquellen**

**Tabelle 3Karnofsky Index:**

<https://de.wikipedia.org/wiki/Karnofsky-Index>

Eingesehen am 19.09.2015