

Früherfassung des Bronchuskarzinoms – Chancen und Risiken

T. D. Szucs^{a,b}, M. Schwenkglens^b, G. Cathomas^a, H. Geschwindner^a, F. Gutzwiller^a

Einleitung

Der Lungenkrebs weist die höchste Krebsmortalität der westlichen Welt auf und verursacht weltweit mehr Todesfälle als alle Malignome von Kolon, Brust und Prostata zusammen [1]. In der Schweiz verursachte er 1995 18% aller Krebstodesfälle. Während 1985 die altersadaptierte Mortalitätsrate pro 100000 Einwohner bei Männern 72,9 und bei den Frauen 9,5 betrug, stieg sie bis 1995 bei den Frauen auf 13,2 an. Bei den Männern wurde eine leichte Reduktion auf 53,6 festgestellt [2]. Der Lungenkrebs ist eine der wenigen Krebserkrankungen, bei denen wir in den letzten Jahren eine eindeutige Zunahme der Mortalität gesehen haben.

Die Prognose des Bronchuskarzinoms hängt weitgehend vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Verschiedene Studien legten nahe, dass Patienten mit asymptomatischen, in Screeningprogrammen oder zufällig entdeckten Bronchuskarzinomen eine deutlich bessere Überlebensrate als Patienten mit symptomatischer Erkrankung haben [3–6]. Erste Resultate der Studien, bei denen mittels Computertomographie der Lungen (CT) Frühstadien gesucht wurden, zeigten, dass in über 80% operable Krebsstadien gefunden wurden [7–11]. Dies ist im Vergleich zu den üblicherweise in der ärztlichen Praxis gesehenen 15% operablen Stadien eine deutliche Verbesserung.

In Anbetracht dieser Eigenschaften des CT-Screenings müssen die Resultate früherer Studien diskutiert werden, um die weiterhin skeptische Haltung gegenüber einem umfassenderen Früherfassungsprogramm zu verstehen.

Studien des National Cancer Institute der USA

In den siebziger und frühen achtziger Jahren wurden drei grosse Screeningstudien durch das National Cancer Institute (NCI) der USA durchgeführt, die über 30000 Personen einschlossen. Ziel dieser Studien war, zu prüfen, ob regelmä-

sige Untersuchungen mit Thoraxröntgenbildern mit oder ohne zusätzliche zytologische Untersuchungen des Sputums die Lungenkrebsmortalität reduzieren können. Ein derartiger Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden [12–15]. Nachfolgende Analysen zeigten, dass die Sensitivität der Untersuchungsmethoden sehr niedrig war (20% für die Sputumzytologie, 40% für das Thoraxröntgenbild) und dass in der Kontrollgruppe eine erhebliche «Kontamination» durch Intervalluntersuchungen stattfand. Dies verminderte die statistische Aussagekraft der Resultate wesentlich [16–19].

Trotzdem haben diese Studien in den folgenden zwanzig Jahren weitere Bemühungen zur Früherfassung des Lungenkrebses deutlich gebremst.

Die Beobachtung, dass trotz einer häufigen Erfassung von Frühstadien und verbessertem Überleben die Mortalität nicht beeinflussbar war, erforderte plausible Erklärungen. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene Biases im Bereich der gescreenten Populationen diskutiert [20].

- *Lead-time bias* bedeutet, dass die Diagnose zwar früher gestellt wird, der Endpunkt und der Krankheitsverlauf jedoch unbeeinflusst bleiben.
- *Length-time bias* bedeutet, dass gehäuft langsam wachsende Tumore diagnostiziert werden, was ebenfalls zu einer scheinbaren Lebensverlängerung führt.
- *Overdiagnosis bias* ist das Extrem des «length-time bias». Der Begriff impliziert, dass man einen Krebs diagnostiziert und behandelt, welcher für das Überleben des Patienten nicht relevant ist. Im Fall des Prostatakarzinoms wird dieser Bias z. B. sehr kontrovers diskutiert. Beim Bronchuskarzinom bekommt man aus der täglichen klinischen Erfahrung den Eindruck, dass eine Überdiagnose kaum vorkommt. Zudem wurde bereits mehrfach gezeigt, dass praktisch alle unbehandelten Bronchuskarzinome innerhalb kurzer Zeit zum Tod führen [21–24].

a Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich

b European Center of Pharmaceutical Medicine, Universitätskliniken, Basel

Interessenkonflikte: keine

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs
MBA MPH
Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich
Sumatrastrasse 30
CH-8006 Zürich
Tel. 01 634 74 04
Fax 01 634 74 08

E-Mail:
Thomas.Szucs@ifspm.unizh.ch

Neuere Untersuchungsmethoden

Mit dem konventionellen Thoraxröntgenbild werden kleinere Rundherde sehr oft verpasst [25]. Die CT, welche eine deutlich höhere Sensitivität zur Erfassung kleiner Befunde aufweist [7, 10, 26, 27], bietet sich als alternative Früherfassungsmethode an. Erste Resultate grosser Studien zeigen, dass Bronchuskarzinome in einem deutlich früheren Stadium erfasst und dass dadurch signifikant mehr Patienten einer potentiell kurativen Behandlung zugeführt werden können [8, 10, 11, 28–30]. Erste Follow-up-Analysen legen eine deutliche Verbesserung der kurzfristigen Überlebensraten nahe [11].

Sowohl in Europa als auch in den USA sind randomisierte Studien geplant, deren Resultate aber erst in 13–15 Jahren zur Verfügung stehen werden.

Durch ein Pooling der Daten der beteiligten Zentren könnten jedoch innerhalb nützlicher Zeit aussagekräftige Resultate über das CT-Screening gewonnen werden.

Aus den Studien des NCI der USA ist hervorgegangen, dass die Sputumzytologie eine relativ tiefe Sensitivität für frühe Karzinome der zentralen Bronchien aufweist. Bei positiver Sputumzytologie waren bis zu fünf Bronchoskopien notwendig, um frühe Läsionen zu entdecken [31, 32]. Die Autofluoreszenzbronchoskopie erwies sich im Vergleich zur konventionellen Weisslichtbronchoskopie als zuverlässigere Methode mit einer wesentlich höheren Sensitivität für frühe neoplastische oder präneoplastische Läsionen der zentralen Bronchien [33–36]. Wegen des Aufwandes eignet sich diese Methode jedoch nicht als primäre Screeningmethode, sondern als Bestätigungsmethode bei positiver Sputumzytologie.

Um die Sensitivität der Sputumzytologie zu erhöhen, wurden verschiedene Marker [37–39] und eine automatisierte Sputumanalyse [40–43] entwickelt. Durch die Automatisierung kann eine grosse Anzahl Sputumproben mit geringem Aufwand verarbeitet und vorgescannt werden, was für eine Früherfassung im grösseren Rahmen relevant sein kann.

Kosten

Gemäss eigenen Berechnungen auf Basis der ELCAP [7] und unpublizierten Daten muss mit Kosten um Fr. 15 000.– pro gewonnenem Lebensjahr gerechnet werden, wenn acht Bronchuskarzinome auf 1000 untersuchte Personen (85% davon im Stadium I) diagnostiziert werden. Alle diese Zahlen bleiben allerdings vorläufig, solange die Kernfrage nach einer effektiven Le-

bensverlängerung durch das Screening nicht endgültig geklärt ist. Erste Zahlen wurden jedoch letztes Jahr publiziert und wiesen USD 2500 pro gerettetes Lebensjahr auf [29].

Prävention versus Früherfassung

Zweifelsohne ist Prävention im Vergleich zur Früherfassung die weitaus bessere Methode zur Reduktion der Bronchuskarzinommortalität. Diesbezügliche Anstrengungen sind klar zu unterstützen. Man muss jedoch bedenken, dass selbst die erfolgreichsten Rauchentwöhnungsprogramme maximal eine 1-Jahres-Abstinenzrate von 30% erreichen [44–47]. Bronchuskarzinome werden häufig bei ehemaligen Rauchern diagnostiziert, weil die Inzidenz an Bronchuskarzinomen mit einer zeitlichen Latenz von etwa 20–30 Jahren dem Rauchverhalten der Bevölkerung folgt [47, 48].

Offene Fragen

Es kann kaum bezweifelt werden, dass das CT sensitiver als das konventionelle Thoraxbild ist und dass die Autofluoreszenzbronchoskopie sensitiver als die Weisslichtbronchoskopie ist. Die Frage stellt sich jedoch, wie, wo und wann diese Methoden eingesetzt werden sollen. Um ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis zu erreichen, muss die zu untersuchende Risikopopulation exakt definiert werden. Nach der Analyse der verschiedenen, gegenwärtig laufenden Studien sollte dieses Problem in der nächsten Zukunft beantwortet werden können.

Bei der Früherfassung mit der CT muss auch das Problem falsch positiver Befunde [30] noch weiter untersucht werden. Es ist erforderlich, neben den bestehenden radiologischen Kriterien weitere Parameter (Biomarker) zu definieren, welche es erlauben, gutartige von bösartigen Veränderungen mit grösserer Treffsicherheit zu unterscheiden. Dasselbe gilt für die zentralen endobronchialen Läsionen, bei denen die CT keine zuverlässige Früherfassungsmethode darstellt. Zuverlässige Serum- oder Sputummarker könnten als Screeningmethode dienen, um die Kandidaten für endoskopische Abklärungen zu selektionieren.

Das optimale Zeitintervall zwischen zwei Screeninguntersuchungen ist bisher ebenfalls nicht bekannt. Zu berücksichtigen ist hier die kumulierte Strahlenbelastung der CT, welche trotz der niedrigen Exposition einer Einzeluntersuchung (3–5 normale Thoraxbilder) mit den Jahren zum Risikofaktor wird [49, 50].

Zusammenfassung und Ausblick

Die momentan zur Verfügung stehenden neuen Technologien sind vielversprechend, um eine sinnvolle Früherfassung des Bronchuskarzinoms durchzuführen. Viele Studien sind weltweit im Gange, die in wenigen Jahren Antworten zu den heute noch offenen Fragen liefern werden. Eine routinemässige Durchführung der Früherfassung kann heute noch nicht empfohlen werden. Der Nihilismus, welcher sich nach der Publikation der negativen Ergebnisse der NCI-Studien breitgemacht hat, sollte jedoch einem kritischen Optimismus Platz machen.

Literatur

- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52(1):23-47.
- Bundesamt für Statistik BSG. Krebssterblichkeit in der Schweiz. 1997. Basel, Pharma Information. Das Gesundheitswesen in der Schweiz.
- Bechtel JJ, Kelley WR, Petty TL, Patz DS, Saccmanno G. Outcome of 51 patients with roentgenographically occult lung cancer detected by sputum cytologic testing: a community hospital program. *Arch Intern Med* 1994;154(9):975-80.
- Naruke T, Kuroishi T, Suzuki T, Ikeda S. Comparative study of survival of screen-detected compared with symptom-detected lung cancer cases. Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Semin Surg Oncol* 1993;9(2):80-4.
- Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, Naito T, Takahashi H, Kamma H, et al. Outcome of patients with lung cancer detected by mass screening versus presentation with symptoms. *Anticancer Res* 1997;17(3C):2293-6.
- Shimizu N, Ando A, Teramoto S, Moritani Y, Nishii K. Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms. *J Surg Oncol* 1992;50(1):7-11.
- 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. *Lancet* 1999;354(9173):99-105.
- Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(4):508-13.
- Diederich S, Wormanns D, Lenzen H, Semik M, Thomas M, Peters PE. Screening for asymptomatic early bronchogenic carcinoma with low dose CT of the chest. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2483-4.
- Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201(3):798-802.
- Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002;20(4):911-20.
- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86(1):44-53.
- Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population. The John Hopkins Study. *Chest* 1986;89 Supplement(4):324S-325S.
- 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.
- Marcus PM, Bergstrahl EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(16):1308-16.
- Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest* 1995;107(6 Suppl):270S-279S.
- Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 1997;111(3):754-68.
- Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer re-examined. A reinterpretation of the Mayo Lung Project randomized trial on lung cancer screening. *Chest* 1993;103(4 Suppl):337S-341S.
- Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer* 1993;72(5):1573-80.
- Patz EF, Jr., Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343(22):1627-33.
- Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. *Chest* 1992;101:1013-8.
- McGarry RC, Song G, des Rosiers P, Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002;121(4):1155-8.
- Bogart JA, Scalzetti E, Dexter E. Early stage medically inoperable non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:81-8.
- Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Comparison between screen-detected and symptom-detected cases. The Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Cancer* 1992;69(3):685-92.
- Quekel LGBA, Kessels AGH, Goei R, van Engelshoven JMA. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999;115:720-4.
- Altorki N, Kent M, Pasmantier M. Detection of early-stage lung cancer: computed tomographic scan or chest radiograph? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(6):1053-7.

- 27 Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351(9111):1242-5.
- 28 Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84(1):25-32.
- 29 Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest* 2003;124:614-21.
- 30 Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Eguchi K, Naruke T, Nagai K, et al. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. *Radiology* 1999;212(1):61-6.
- 31 Sanderson DR, Fontana RS, Woolner LB, Bernatz PE, Payne WS. Bronchoscopic localization of radiographically occult lung cancer. *Chest* 1974;65(6):608-12.
- 32 Woolner LB, Fontana RS, Bernatz PE. Early bronchogenic carcinoma. Problems in detection, localization, and treatment. *Surg Clin North Am* 1973;53(4):761-8.
- 33 Sutedja TG, Codrington H, Risse EK, Breuer RH, van Mourik JC, Golding RP, et al. Autofluorescence bronchoscopy improves staging of radiographically occult lung cancer and has an impact on therapeutic strategy. *Chest* 2001;120(4):1327-32.
- 34 Venmans BJ, van Boxem TJ, Smit EF, Postmus PE, Sutedja TG. Bronchial intraepithelial neoplastic lesions in head and neck cancer patients: results of autofluorescence bronchoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(7 Pt 1):635-8.
- 35 Venmans BJW, van Boxem AJM, Smit EF, Postmus PE, Sutedja TG. Clinically relevant information obtained by performing autofluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 2000;7:118-21.
- 36 Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998;113(3):696-702.
- 37 Mulshine JL, Scott F. Molecular markers in early cancer detection. New screening tools. *Chest* 1995;107(6 Suppl):280S-286S.
- 38 Strauss GM, Skarin AT. Use of tumor markers in lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8(3):507-32.
- 39 Tockman MS. Advances in sputum analysis for screening and early detection of lung cancer. *Cancer Control* 2000;7(1):19-24.
- 40 Hoda RS, Saccomanno G, Schreiber K, Decker D, Koss LG. Automated sputum screening with PAPNET system: a study of 122 cases. *Hum Pathol* 1996;27(7):656-9.
- 41 Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A, Kohler CH, Nielsen L, Topalidis TH, et al. Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur Respir J* 2001;18(6):942-50.
- 42 Auffermann W, Bocking A. Early detection of precancerous lesions in dysplasias of the lung by rapid DNA image cytometry. *Anal Quant Cytol Histol* 1985;7(3):218-26.
- 43 Marek W, Krampe S, Dickgreber NJ, Nielsen L, Muti A, Khanavkar B, et al. Automatisierte quantitative Image-Zytometrie bronchialer Spülflüssigkeiten bei Verdacht auf broncho-pulmonale Tumoren: Vergleich mit Zytologie, Histologie und klinischer Diagnose. *Pneumologie* 1999;53:583-95.
- 44 Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, Hatsukami DK, Heatley SA, Lichtenstein E, et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 1999;28(2):113-8.
- 45 Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346(7):506-12.
- 46 Frishman WH, Ky T, Ismail A. Tobacco smoking, nicotine, and nicotine and non-nicotine replacement therapies. *Heart Dis* 2001;3(6):365-77.
- 47 Sobue T, Yamaguchi N, Suzuki T, Fujimoto I, Matsuda M, Doi O, et al. Lung cancer incidence rate for male ex-smokers according to age at cessation of smoking. *Jpn J Cancer Res* 1993;84(6):601-7.
- 48 US Department of Health and Human Services PHS CfDCCoosah. A report of the surgeon general: the health benefits of smoking cessation. DHHS Publication Nr (CDC) 90-8416 1990; (90-8416).
- 49 Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *Am J Roentgenol* 2002;178(5):1053-7.
- 50 Lenzen H, Roos N, Diederich S, Meier N. Dosimetry for low-dose computed tomography of the chest. *Radiologie* 1996;36:483-8.