

Thorax I: Früherkennung des Lungenkarzinoms mit Niedrigdosis-CT

Früherkennung des Lungenkarzinoms bei starken Rauchern



S. Diederich

**Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Marien Hospital Düsseldorf**

stefan.diederich@vkkd-kliniken.de

Ist Lungenkrebs ein

gesellschaftliches und ökonomisches Problem ?

ca. 1,6 Millionen Todesfälle / Jahr geschätzt weltweit

ca. 270.000 Todesfälle / Jahr in der EU

(Quelle: Eurostat Pressemitteilung 27/2016, 03.02.2016)

> 45.000 Todesfälle / Jahr in Deutschland

(incl. Larynx, Trachea. Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes
(<http://www.gbe-bund.de>))

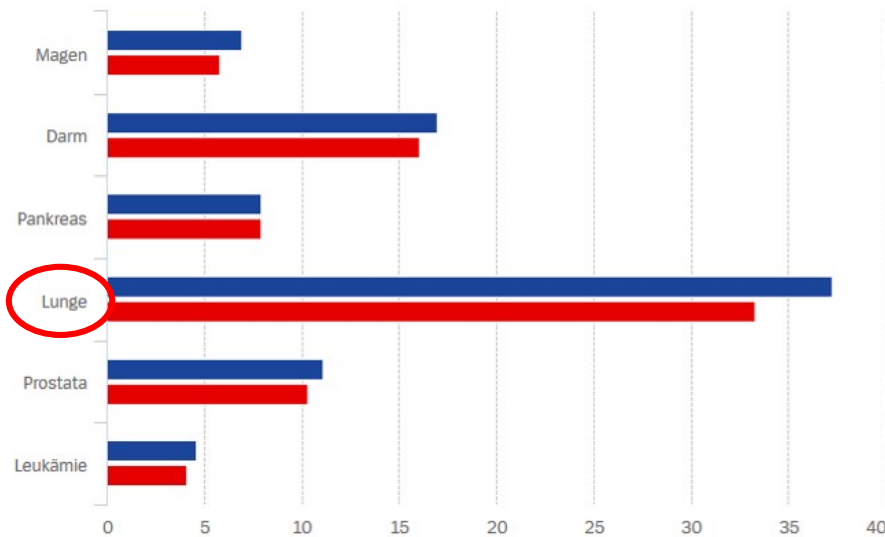
80 - 90% Zigarettenraucher

(Rest Radon, Asbest, Chrom, Arsen, Nickel,, ?)

Krebstodesfälle in Deutschland 2012 und 2017

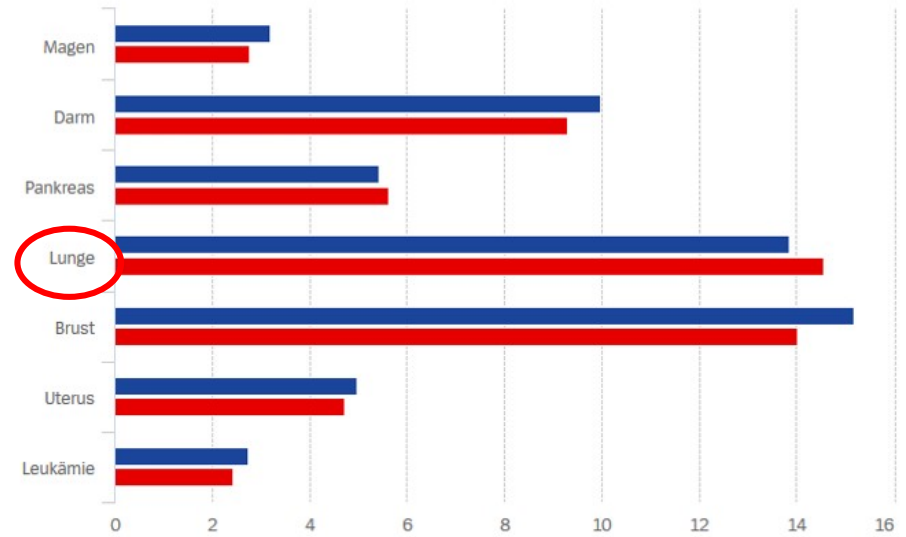
Wie viele Männer sterben an Krebs

Sterberate pro 100.000 nach Krebsart und Jahr (2012 blau, 2017 rot)



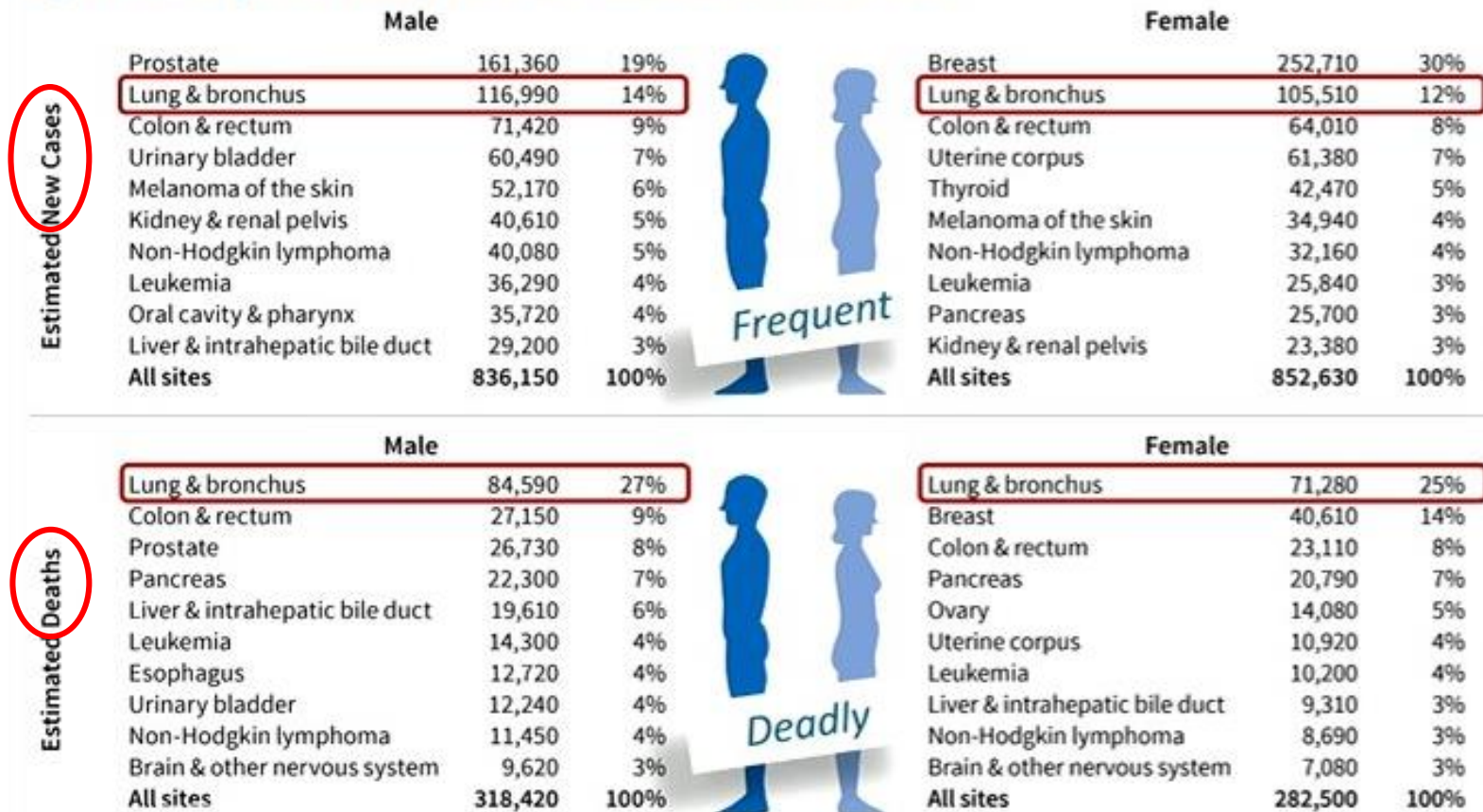
Wie viele Frauen sterben an Krebs

Sterberate pro 100.000 nach Krebsart und Jahr (2012 blau, 2017 rot)



Krebstodesfälle USA

Figure 3. Leading Sites of New Cancer Cases and Deaths – 2017 Estimates



Estimates are rounded to the nearest 10, and cases exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

Kosten / Nutzen Lungenkrebsscreening /-therapie

Nivolumab (Opdivo®)

Checkpoint-Inhibitor Infusion

3.105 Euro alle 2 Wochen

= 80.740 Euro / Jahr

<https://www.medizinfuchs.de>

Osimertinib (Tagrisso®)

EGFR-TKI der „dritten Generation“

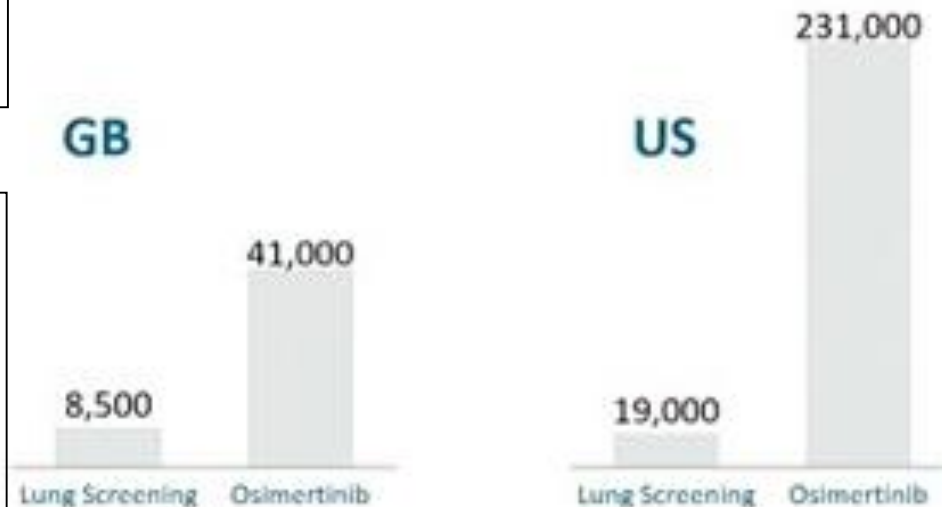
30 Filmtabletten (N1) = 7122 €

1 Tbl. / Tag: 237,40 €

= 86.651 Euro / Jahr

<https://www.medizinfuchs.de>

Costs per incremental
“Quality-adjusted Life Year saved”



Wu B, et al. JTO 2017;
Pyenson BS et al. Am Health Drug Benefits 2014,
Bertranou E et al. J Med Econ 2017

Lungenkrebs - Prognose

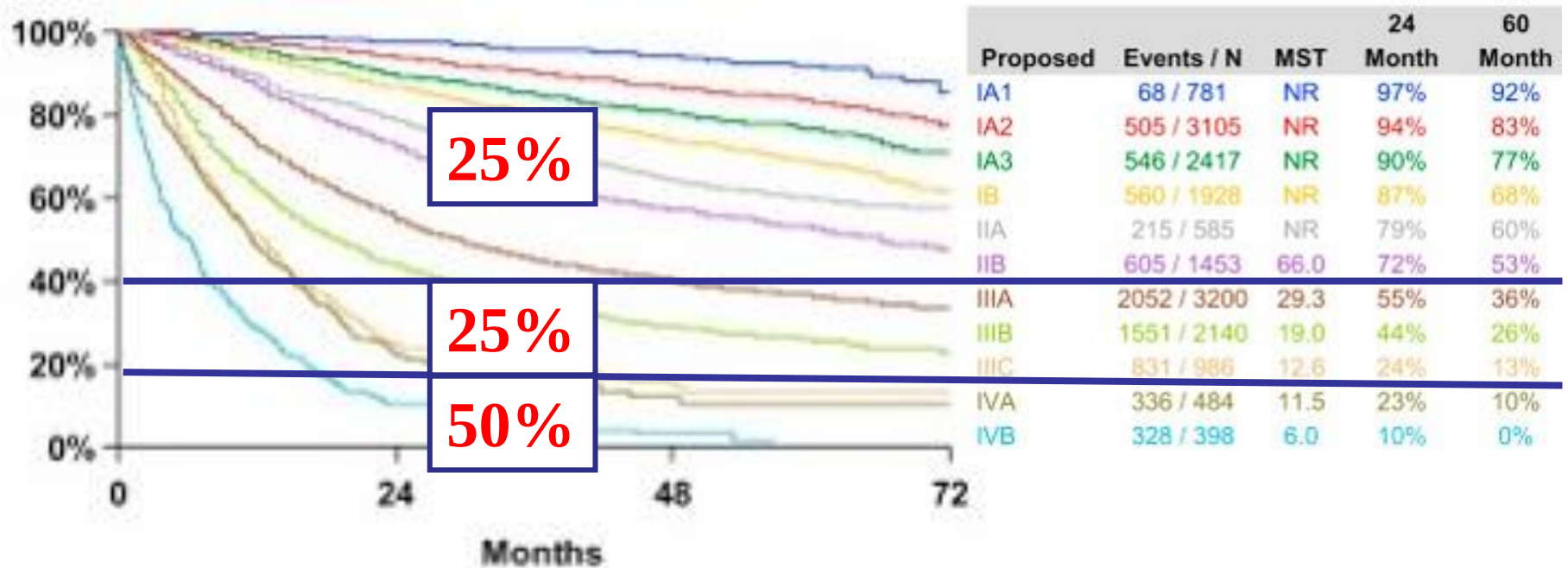
Lungenkrebs 2014	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	34.560	19.280
Sterbefälle	29.560	15.524
relative 5-Jahres-Überlebensrate	15%	20%
relative 10-Jahres-Überlebensrate	11%	16%

Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Prognose v. a. abhängig von:

- Histologie (v.a. 80% NSCLC vs 20% SCLC)**
- Stadium**
- Grading**

Stadien-abhängiges Überleben beim NSCLC



Goldstraw et al. 2016 The IASLC Lung Cancer Staging Project:
Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings..... JTO 11: 39-51

Welche Möglichkeiten zur Früherkennung gibt es?

- Sputum-Diagnostik
- Röntgen-Thorax
- Natives Niedrigdosis-CT
- ((„Liquid biopsy“, exhalierte Atemluft, Fluoreszenz-Bronchoskopie,...))

Studien zum Screening mit RöThorax und/oder Sputum-Zytologie

Studien bei > 36.000 Rauchern in den 1970'er Jahren

- **USA National lung cancer trial: >30.000 Raucher**
(Johns Hopkins, Mayo Clinic, Memorial Sloan Kettering)
Frost 1983 ARRS 130: 549, Fontana 1984 ARRS 130: 561, Melamed 1984 Chest 86: 44
- **Studie in der Tschechoslovakei: > 6.000 Raucher**
Kubik & Polak 1986, Cancer 57: 2428
- Höhere Detektionsrate von Lungenkarzinomen durch Screening
- Keine Reduktion der Mortalität durch Screening
- Keine Empfehlung für Screening mit RöThorax oder Sputumzytologie
Eddy 1989, Ann Int Med 111: 232

PLCO trial

(Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial)

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

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

Bezüglich Lungenkarzinom:

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

RöTho p.a. 1 x im Jahr

- **Kontrollarm: „usual medical care“**

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

PLCO trial

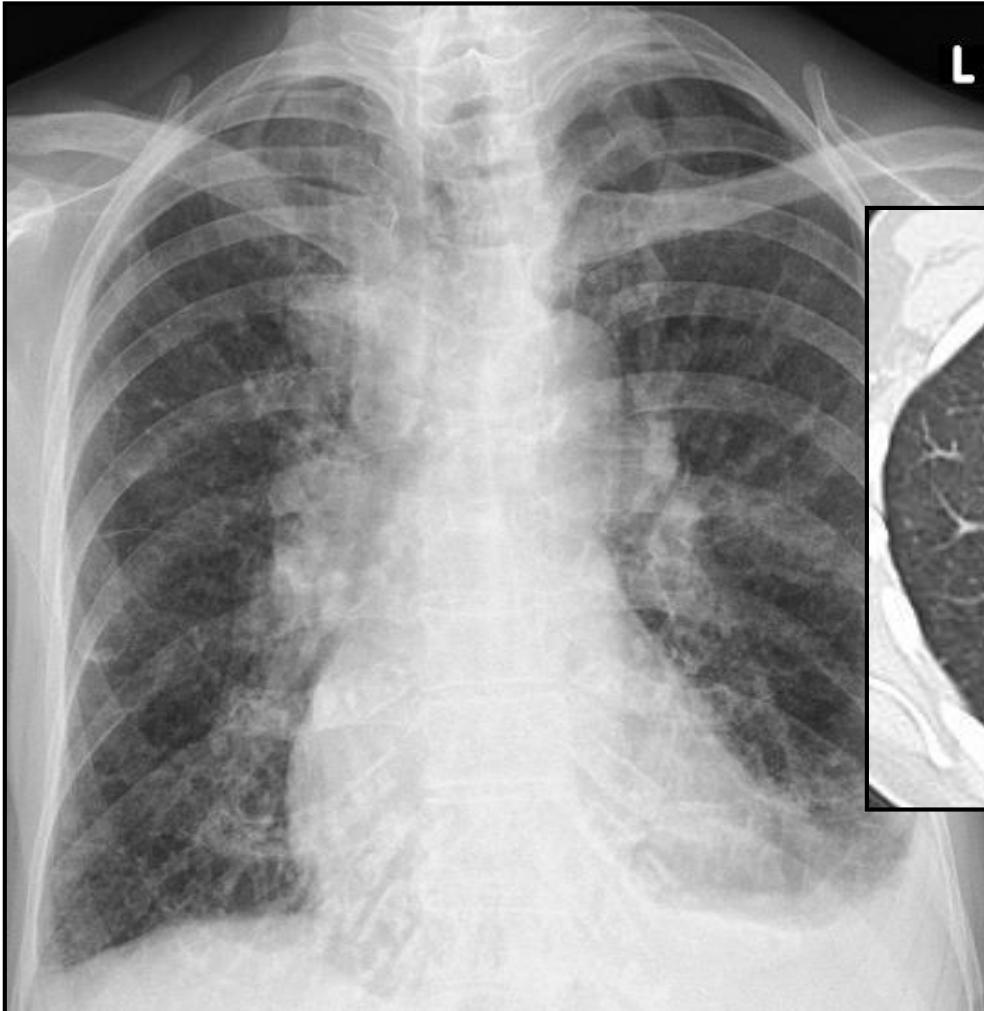
(Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial)

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

Keine statistisch signifikanten Unterschiede !

Oken et al. 2011 JAMA 306: 1865-1873

Röntgen-Thorax



Computertomographie



- hoch sensitiv für kleine Lungenrundherde
 - relativ hohe Strahlenexposition
 - wenig spezifisch für DD benigne - maligne
- Niedrigdosis-CT
- diagnostische Algorithmen möglichst nicht-invasiv

(„proof of principle“, diagnostische Algorithmen)

ALCA, Japan

Kaneko 1996, Radiology 201: 798

Shinshu Universität, Matsumoto, Japan

Sone 1998; Lancet 351: 1242

ELCAP, New York; USA

Henschke 1999, Lancet 354: 99

Münster, Deutschland

Diederich 2002, Radiology 222: 773

Mayo Clinic, USA

Swensen 2002, Am J Respir Crit Care Med 165: 508

Hitachi, Japan

Nawa 2002, Chest 122: 15

Helsinki, Finnland

Tiitola 2002, Lung Cancer 35: 17

Mailand, Italien

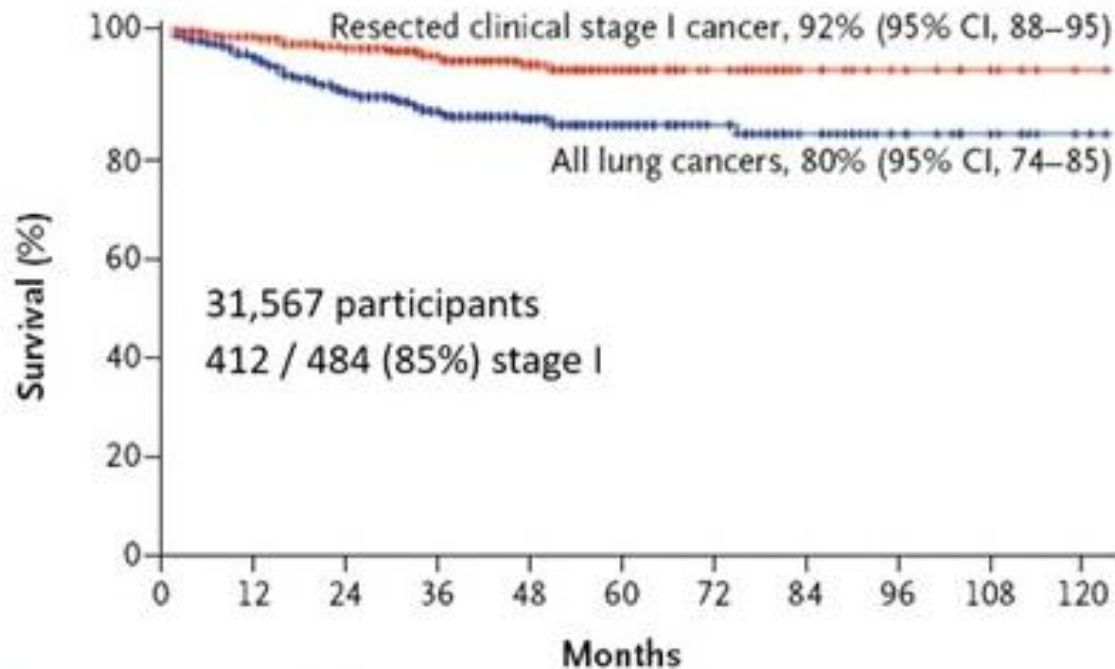
Pastorino 2003, Lancet 362: 593

- **Rundherdgröße**
- **Follow-up**

und viele mehr !!!!

Einarmige, nicht-randomisierte Studie

Early Lung Cancer Action Project



Cancer rate

• Baseline	1.3%
• Follow-up	0.27%
• Interval	0.016%

I-ELCAP investigators. N Engl J Med 2006; 355: 1763

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

NLST (National Lung Screening Trial)

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

53.454 Teilnehmer

NLST (National Lung Screening Trial)

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

Mortalitätsreduktion am LK durch NDCT: 20%

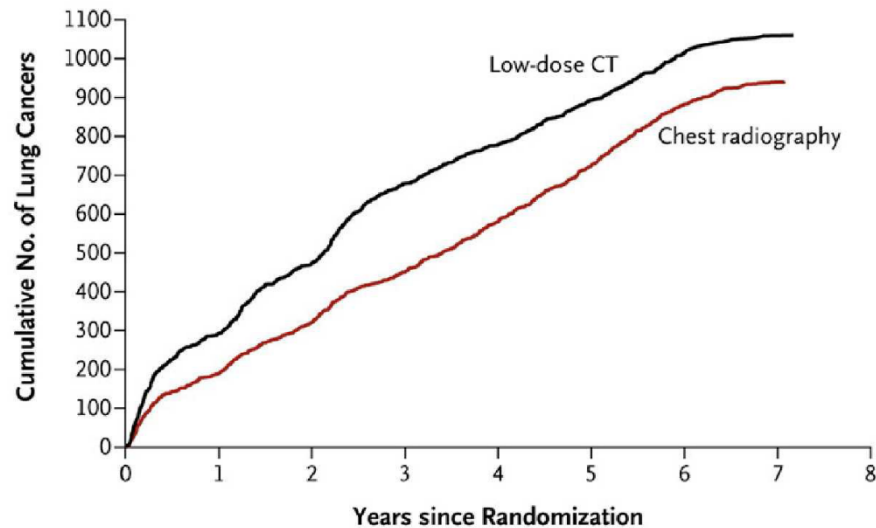
Mortalitätsreduktion alle Ursachen: 7%

NEJM 2011; 365: 395-409

NEJM 2011; 365: 395-409

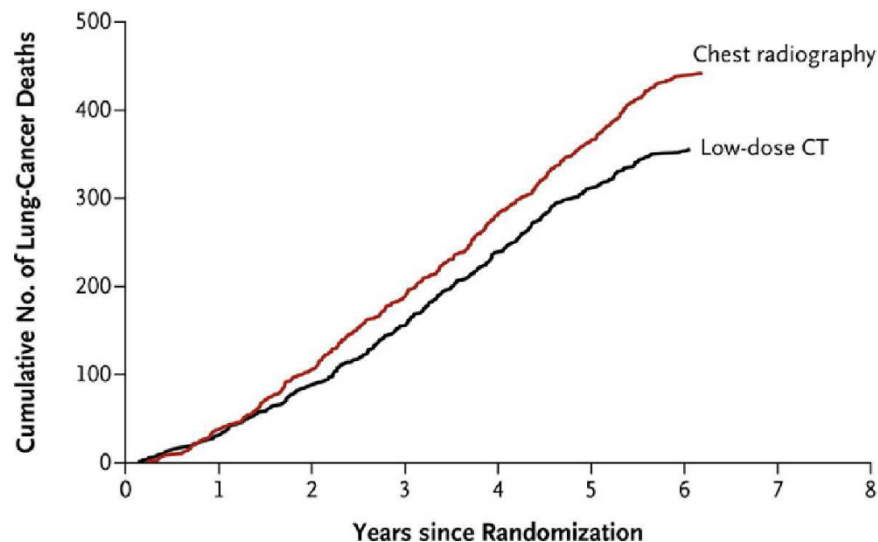
A. Mehr Lungenkarzinome gefunden

A Lung Cancer



B. 20% weniger Todesfälle am Lungenkarzinom

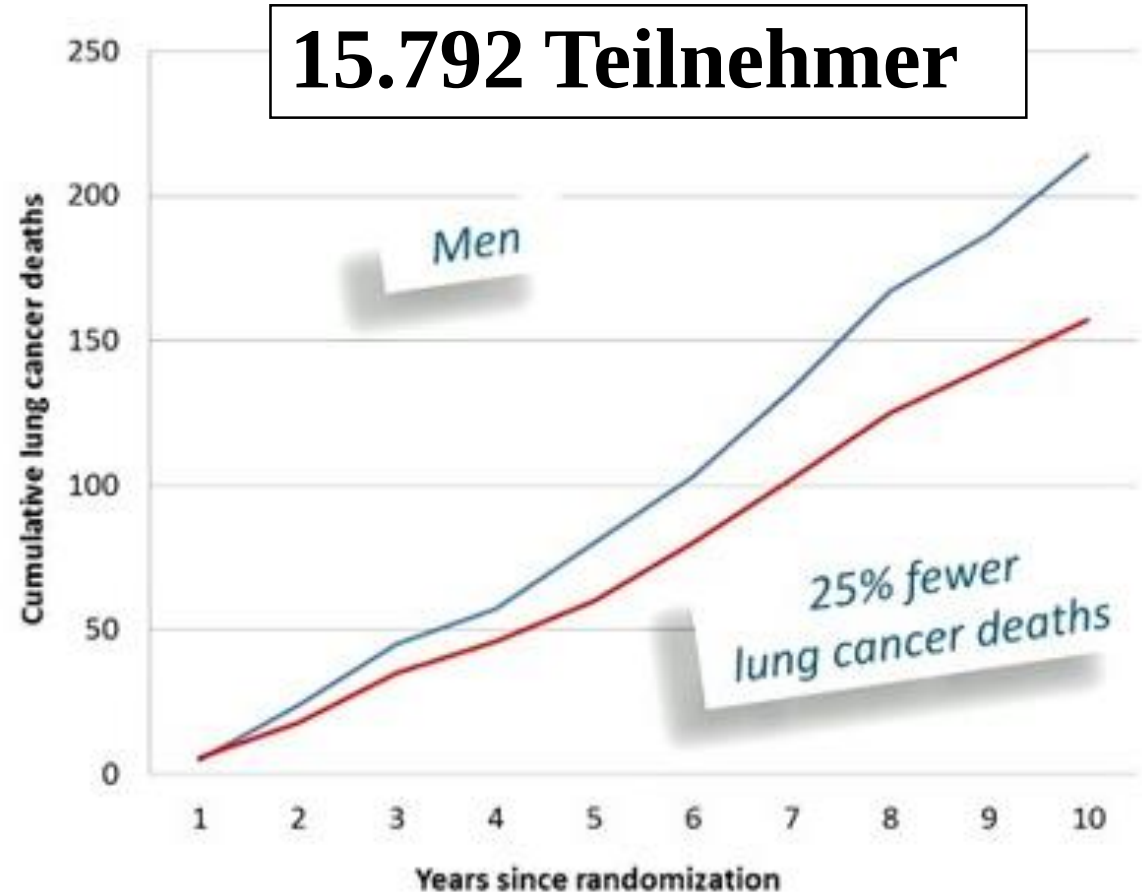
B Death from Lung Cancer



Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

NELSON Cumulative deaths

Control arm:
214 lung cancer deaths
Screen arm:
157 lung cancer deaths



De Koning H et al. IASLC 2018, Toronto

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

NELSON

Effect of Screening

Lung cancer mortality rate ratio (95% CI)	Year 8	Year 9	Year 10
MALES	0.75 P=0.015 (0.59-0.95)	0.76 P=0.012 (0.60-0.95)	0.74 P=0.003 (0.60-0.91)
FEMALES	0.39 P=0.0037 (0.18-0.78)	0.47 P=0.0069 (0.25-0.84)	0.61 P=0.0543 (0.35-1.04)

Randomization:
23-12-2003 to
06-07-2006

Follow-up:
23-12-2003 to
31-12-2015

Follow-up 94%
complete year 10

De Koning H et al. IASLC 2018, Toronto

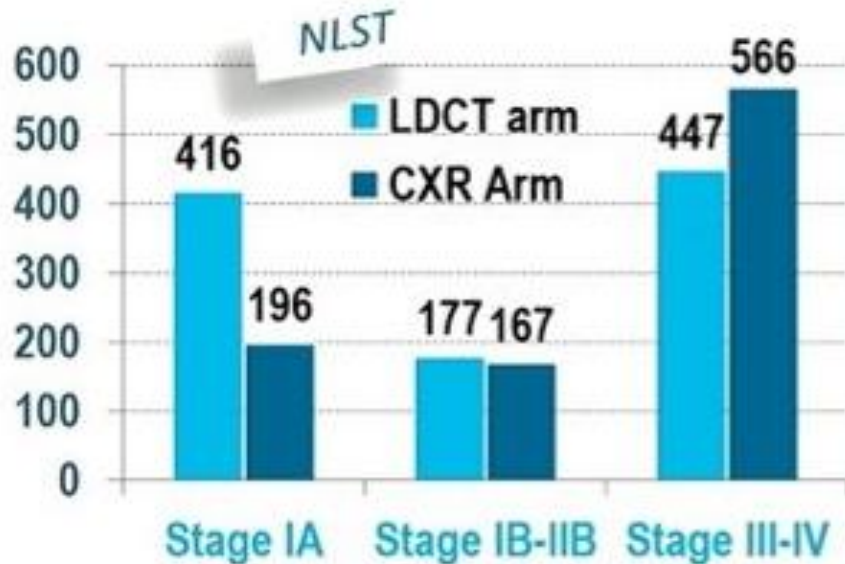
Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Pooled Analysis of DANTE and MILD Results in 2017

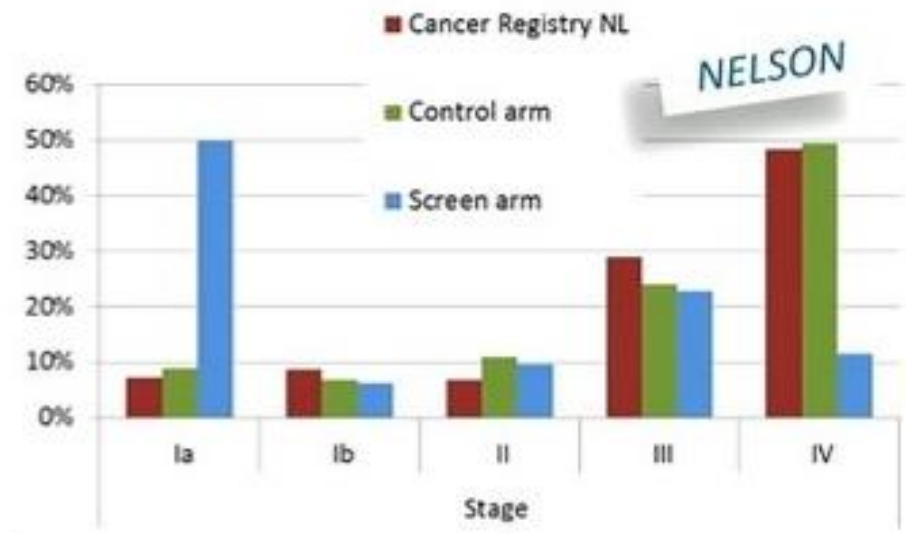
	<i>Median follow-up 8.2 y</i>		LDCT arm	Control Arm
Participants			3640	2909
Person-years			30 480	22 157
Lung cancer diagnosed			192	105
Stage IA or IB cancer			96 (50%)	22 (21%)
Overall mortality rates/100k PY			925	1074
Lung-cancer specific mortality rates/100k PY			299	357

Infante M et al. Eur J Cancer Prev 2017; 26: 324-329

Änderung der Stadienverteilung durch Screening



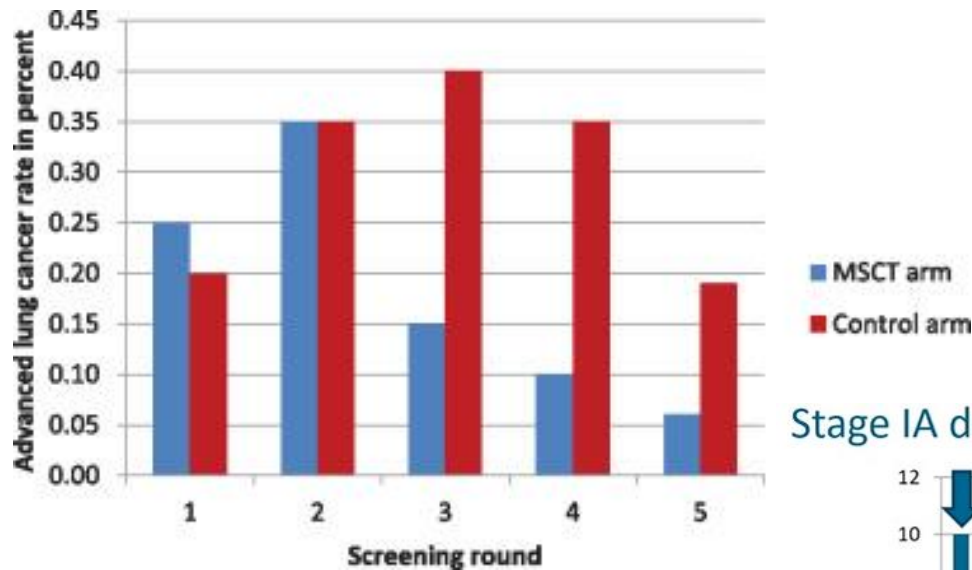
NLST research team.
N Engl J Med 2011; 365: 395



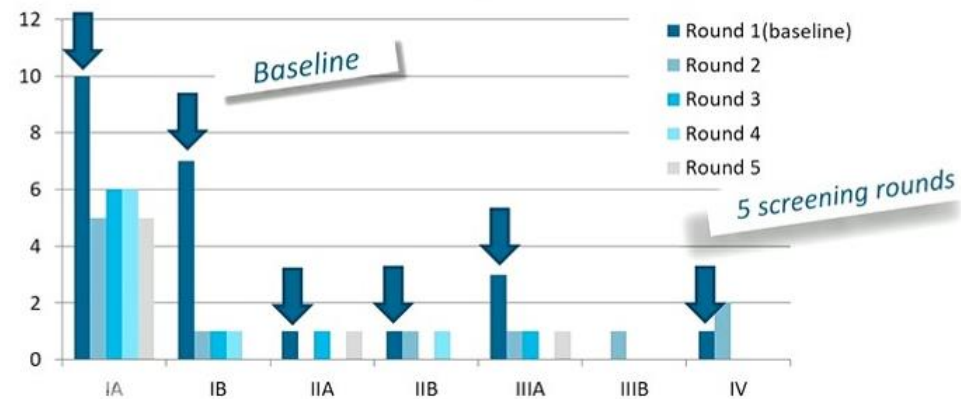
Yousaf-Khan et al., in preparation

NELSON

Änderung der Stadienverteilung durch längeres Screening



Stage IA detection stable, $\geq$ IB sporadic after baseline



Becker N et al. JTO 2015; 10: 890

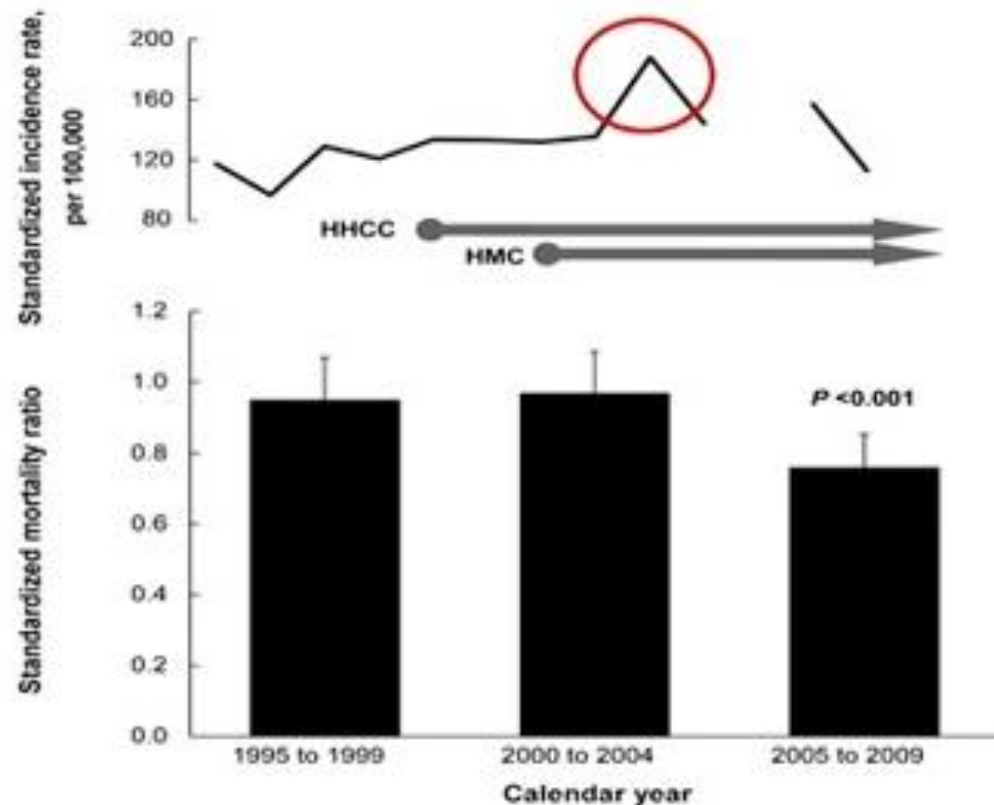
Senkung der Lungenkrebs-Mortalität durch Screening ?

Lung Cancer Screening

Hitachi District

Results

- Increasing incidence during first years of screening
- Identical mortality before and during implementation of screening
- Reduced mortality as screening is established



Nawa T et al. Lung Cancer 2012; 78: 225-228

Selektion nach Lungenkrebs-Risiko

Effectiveness of Inclusion Criteria

Better selection yields more cancers

NLST

Age 55-74, ≥ 30 PY 0.6% / year

- 4% cancers after 6.5 years

NELSON

Age 50-75, ≥ 15 PY 0.3% / year

- 2.6% cancers after 8 years

PANCAN II

PLCO_{m2011} 1.3% / year

- Minimum risk 2% over 6 years
- 6.5% cancers after 5 years

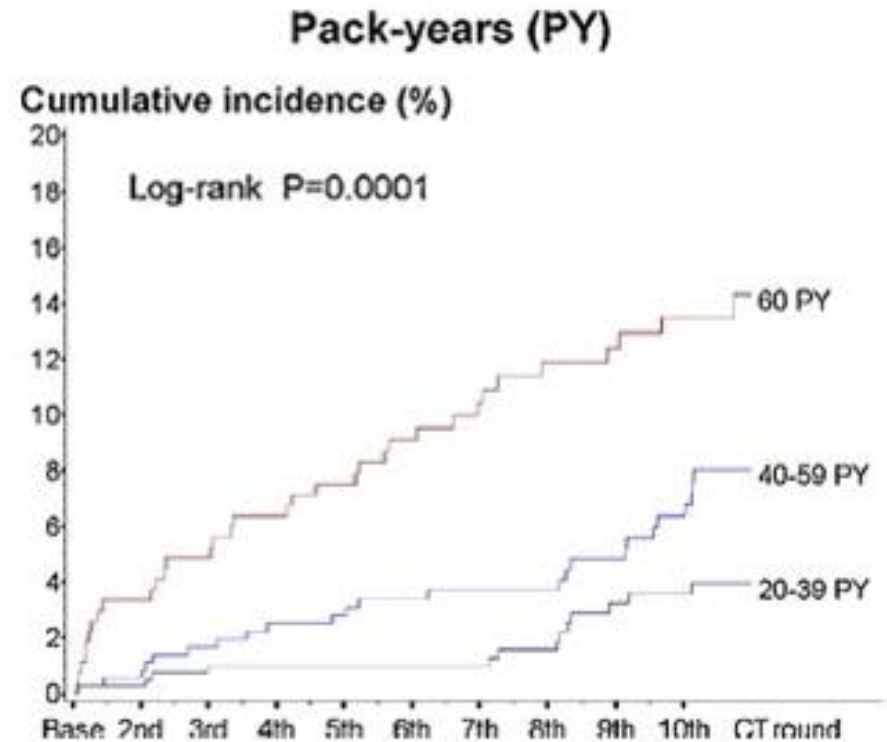
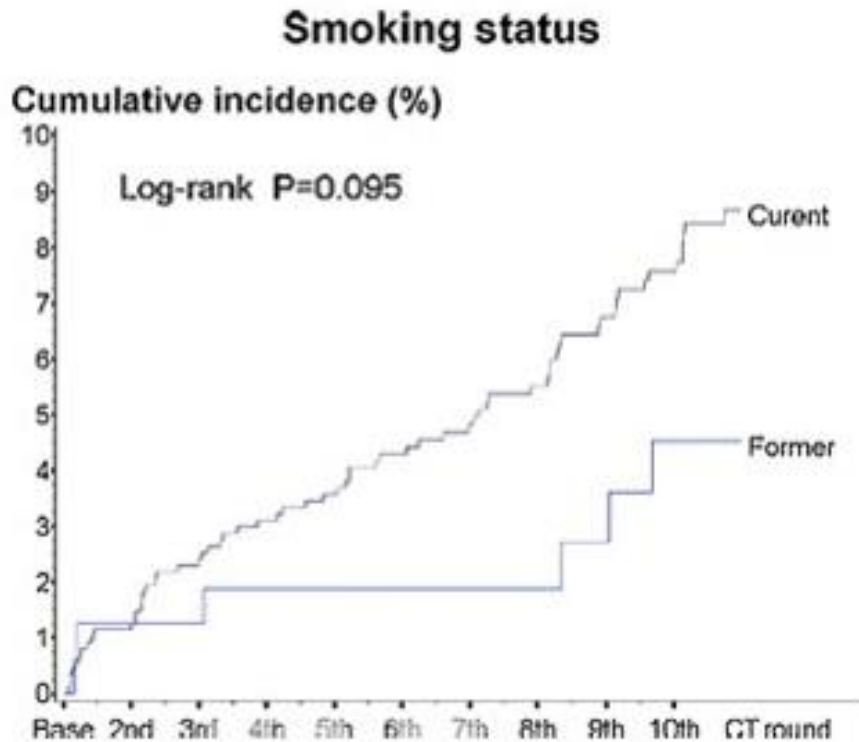
UKLS

LLP_{v2} 1.7% / year

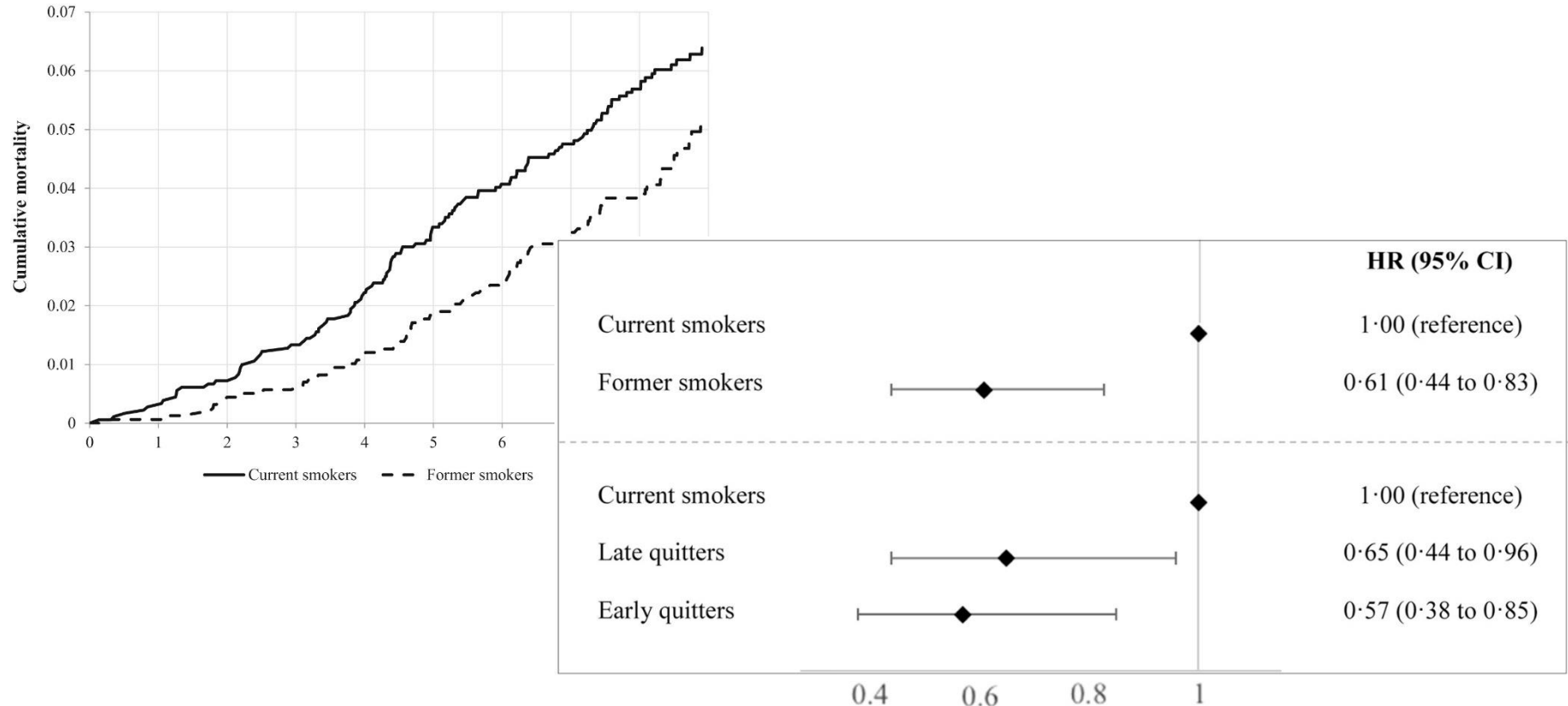
- Minimum risk 5% over 5 years
- 1.7% cancers after 1 year

Higher cancer yield with
risk prediction models

Nikotin-Entwöhnung



Nikotin-Entwöhnung



Stopping Smoking Reduces Mortality in Low-Dose Computed Tomography Screening Participants. Pastorino et al. 2016 JTO, 11: 693-699

aktuelle Empfehlungen von Fachgesellschaften

- **Rauchprävention/-entwöhnung**
- **empfohlen, wenn NLST-Kriterien erfüllt**
- **Qualitätssicherung („best practice“, “settings that can deliver the comprehensive care provided to NLST participants“)**
- **American College of Radiology (ACR)**
- **American Lung Association (ALA)**
- **American College of Chest Physicians (ACCP)**
- **American Association for Thoracic Surgery (AATS)**
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**
- **Österreichische Röntgengesellschaft (ÖRG)**
- **Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)**
-

Empfehlung der DRG und DGP

**Niedrigdosis-CT bei asymptomatischen Rauchern
(nach RöV verboten !) medizinisch vertretbar wenn:**

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

Qualitätskontrolle:

- Aufklärungsgespräch
- Untersuchungstechnik
- Strahlenexposition
- Auswertung
- Empfehlungen

European Union (EU) position statement

- **LD-CT only evidence-based method for mortality reduction !**
- **Planning for low-dose CT screening should be started throughout Europe !**
- **Expand lung cancer screening to all regions within Europe until 2021 !**
- **validated risk stratification (screen only individuals with high risk)**
- **participant information**
- **smoking cessation**
- **management of solid nodules with volumetry and volume-doubling time**
- **National quality assurance boards (technical standards, volumetry, diagnostic criteria, radiation exposure)**
- **Management of lung nodules by lung cancer multidisciplinary teams**

[Home](#)[About ESTI](#)[Membership](#)[Meetings](#)[Education](#)[Diploma](#)[LCS Project](#)[Links](#)[Contact](#)**d) Curriculum vitae**

A one-page curriculum vitae (CV) has to be provided.

e) ESTI and ESR membership

Applicants have to be active full or corresponding radiologist members in good standing of ESTI and ESR, in the year(s) of application and examination.

f) Attendance at a series of six (6) webinars

You have to attend six (6) LCS webinars. Details are available on the [ESTI LCS webinar page](#).

g) Attendance at workshops on how to use CAD and AI software

Organised on occasion of ECR or at ESTI annual meetings. These workshops will be organised in collaboration with the industry but driven by members of the ESTI LCS working group.

(It may be possible to register at national workshops depending on CAD and AI software availability at national sites).

A certificate of attendance of at least one (1) workshop has to be provided. Details are available on the [ESTI workshop page](#).

h) Attendance at workshops on lung nodule diagnosis and management

Organised on occasion of ECR or at ESTI annual meetings. Casebased analysis on dedicated workstations.

A certificate of attendance of at least one (1) workshop has to be provided. Details are available on the [ESTI workshop page](#).

1. Webinar 9-2019

1. Workshop ECR 2020

STEP 3 – (Case-based) Examination

Once met the requirements from Step 2, the candidate can apply for the examination and will undergo a final LCS certification test. The examination takes place twice a year, once at the ESTI annual meeting and once during ECR.

The LCS certification test consists of a written component only. Each candidate will be examined by ESTI qualified examiners.

Written examination

The written examination will be run using a qualified software like the EDIR software or similar:

- 60 cases of lung nodule assessment and management
- Candidates knowledge will be tested in all aspects relevant to nodule assessment and lung cancer screening
- To obtain certification, a passmark of 90% is required

Lungenkrebsfrüherkennung in Deutschland ?

Erweitertes Vorsorgeangebot zur Früherkennung von Lungenkrebs der Berufsgenossenschaften (seit 2017)

- ≥ 55 Jahre
- ≥ 10 Jahre lang beruflich asbeststaubgefährdet
(Beginn der Asbeststaubgefährdung vor 1985) oder
anerkannte BK-Nr. 4103
- Nikotinkonsum ≥ 30 Packungsjahren

Deutschland

Perspektive Lungenkrebsfrüherkennung

- **bis 31.12.2018 RöV:**
- **Strahlenexposition asymptomat. Personen illegal !**
- **Körperverletzung mit Strafandrohung**
- **Ausnahme: Mammographie-Screening 50-69 Jahre**

Deutschland

Perspektive Lungenkrebsfrüherkennung

**Seit 1.1.2019 Strahlenschutzgesetz
(ersetzt RöV und StrSchV)**

- **„individuelle Früherkennung“**
- **trotzdem keine „Freigabe zur Direktvermarktung“**

Deutschland

Perspektive Lungenkrebsfrüherkennung

Rechtsverordnung:

1. nur asymptomatische Patienten mit charakteristischem Erkrankungsrisiko
2. Früherkennungsuntersuchung durch wissenschaftlich anerkanntes Verfahren
3. schwere Krankheit kann im Frühstadium diagnostiziert werden
4. frühzeitige Diagnose verspricht eine wirksamere Therapie

Zulassung bedarf wissenschaftlicher Bewertung

1. Bundesamt für Strahlenschutz
2. Risiko-/ Nutzen-Abwägung

Radiologe braucht besondere Genehmigung

1. nur nach Rechtsverordnung
2. nur mit einer besonderen Genehmigung (analog zu Mammographie-Screening)
3. Qualitätssicherung und –kontrolle (z. B. Erfordernis der Doppelbefundung)
4. Genehmigung für einen Zeitraum von höchstens fünf Jahren

Deutschland

Perspektive Lungenkrebsfrüherkennung

14.11.2018: Fachgespräch beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)

2019: Sachverständigengruppe → Vorbereitung Stellungnahme BfS

2020 geplant: Empfehlung BfS für Bundesumweltministerium

2021 geplant: Rechtsverordnung durch BMU

danach Prüfung durch GBA (bis 18 Monate)

ab 2022: Beginn Screening an zertifizierten Lungenkrebszentren ?

Deutschland

Perspektive Lungenkrebsfrüherkennung

Mögliche konkrete Umsetzung

- **Programm: angelehnt an Mammographie-Screening**
- **Auswahl der Probanden und Zuweisung: Pneumologen**
- **Zertifizierte Radiologen + QS-Programm zur Durchführung**
- **Zentrale Befundung**
- **Abklärung nur an Lungenkrebszentren**

Thorax I: Früherkennung des Lungenkarzinoms mit Niedrigdosis-CT

**Vielen Dank für
die
Aufmerksamkeit !**



S. Diederich

**Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Marien Hospital Düsseldorf**

stefan.diederich@vkkd-kliniken.de