

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
-Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Walter L. Heindel-

**Bronchialkarzinom- Screening mittels Niedrigdosis- CT:
eine Perspektive für die Zukunft?
Prävalenz- und Inzidenzerggebnisse einer Machbarkeitsstudie an
817 asymptomatischen starken Rauchern.**

INAUGURAL- DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der medizinischen Fakultät der Universität Münster

vorgelegt von
Weber, Anushe Helena
aus Bochum
2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
-Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Walter L. Heindel-

**Bronchialkarzinom- Screening mittels Niedrigdosis- CT:
eine Perspektive für die Zukunft?
Prävalenz- und Inzidenzerggebnisse einer Machbarkeitsstudie an
817 asymptomatischen starken Rauchern.**

INAUGURAL- DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der medizinischen Fakultät der Universität Münster

vorgelegt von
Weber, Anushe Helena
aus Bochum
2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms- Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Diederich

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. D. Wormanns

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel-
Referent: Prof. Dr. med. S. Diederich
Koreferent: Priv.- Doz. Dr. med. D. Wormanns

Zusammenfassung

Bronchialkarzinom- Screening mittels Niedrigdosis- CT: eine Perspektive für die Zukunft?
Prävalenz- und Inzidenzresultate einer Machbarkeitsstudie an
817 asymptomatischen starken Rauchern
Anushe Helena Weber

Hintergrund: Das Bronchialkarzinom ist der weltweit am häufigsten zum Tode führende maligne Tumor. Die Prognose ist mit einer Gesamt-5- Jahres- Überlebensrate von ca. 15% seit vielen Jahren unverändert schlecht, allerdings sind große Unterschiede zwischen den jeweiligen Tumorstadien zu bezeichnen: im Stadium I kann eine 5- Jahres- Überlebensrate von bis zu 70% erzielt werden. Krankheitssymptome fehlen jedoch gerade in den Frühstadien, sodass eine frühzeitige Diagnose des Bronchialkarzinoms häufig nicht gelingt. Durch Screeninguntersuchungen an asymptomatischen Risikopatienten kann eine rechtzeitige Diagnose des Bronchialkarzinoms ermöglicht werden. Mit der Niedrigdosis- CT steht ein diagnostisches Verfahren zur Verfügung, welches eine hohe Sensitivität für sehr kleine Lungenrundherde mit einer geringen Strahlenbelastung verbindet.

Material und Methoden: Im Rahmen der Bronchialkarzinom- Screening- Studie der Universität Münster wurden über einen Zeitraum von 7 Jahren insgesamt 817 asymptomatische starke Raucher mit Hilfe der Niedrigdosis- CT untersucht. Zunächst wurden in einer Pilotphase sämtliche weichteildichte Lungenherde der Probanden ermittelt. Anschließend diente ein auf Größe, Dichte und Wachstumstendenz der Herde basierender diagnostischer Algorithmus der nicht- invasiven Kontrolle und Dignitätseinschätzung der Läsionen. Aus den Biopsien der malignitätssuspekten Herde errechnete sich die Bronchialkarzinomprävalenz und –inzidenz sowie der Anteil an unnötigen invasiven Eingriffen. Es wurden Tumorgöße, Stadium, Histologie und Resektionsrate der jeweiligen Läsionen bestimmt und miteinander verglichen. Karzinome, welche sich zwischen den Kontrollintervallen durch das Auftreten von Krankheitssymptomen manifestierten, wurden als Intervallkarzinome erfasst.

Ergebnisse: Bei 46,3% der Probanden fand sich ein weichteildichter Lungenrundherd, die Prävalenz des Bronchialkarzinoms betrug 1,3%. Insgesamt wurden bei 668 der ursprünglich 817 Probanden 1735 Kontrolluntersuchungen durchgeführt, als Bronchialkarzinominzidenz errechnete sich dabei ein Wert von 0,86%. 75% und 70% der Karzinome in der Prävalenz- und Inzidenzphase befanden sich in den prognostisch günstigen Tumorstadien I und II, 92% und 80% der Tumoren konnten reseziert werden. Die durchschnittliche Tumorgöße maß 23,8 mm in der Prävalenzphase sowie 16,5 mm in der Inzidenzphase. Unter den 165 im 2. Studienteil neu aufgetretenen Herdbefunden <10mm befand sich lediglich 1 Bronchialkarzinom, dahingegen stellten jedoch 86% der wachstumsprogredienten Läsionen einen malignen Prozeß dar. Der Anteil an Intervallkarzinomen betrug 33%- hier lag eine deutlich schlechtere Stadienverteilung vor (2 kleinzellige Karzinome sowie 2 hiläre und ein endobronchiales Karzinom jeweils im Stadium III). Insgesamt wurden 28 Biopsien durchgeführt, von denen 6 (21,4%) zu der Diagnose eines benignen Befundes führten und somit unnötige invasive Eingriffe darstellten.

Schlussfolgerung: Der Anteil an weichteildichten Lungenrundherden ist bei starken Rauchern sehr hoch, in den meisten Fällen handelt es sich dabei um benigne Läsionen (hier 96%). Die im Rahmen der Studie diagnostizierten Bronchialkarzinome befanden sich in deutlich günstigeren Tumorstadien und konnten weitaus häufiger einer radikalen Operation zugeführt werden, als bei üblicherweise erst nach Auftreten von Krankheitssymptomen diagnostizierten Tumoren. Der niedrige Anteil an Intervallkarzinomen und an unnötigen invasiven Eingriffen spricht für den der Studie zugrunde liegenden diagnostischen Algorithmus. Dabei ist der Anteil an Bronchialkarzinomen insbesondere unter der wachstumsprogredienten Herden hoch. Grenzen der Computertomographie bestehen in der Diagnostik von rein endobronchialen und hilären Raumforderungen.

Eine Aussage über die Tumormortalität kann mit Hilfe dieses Studiendesigns nicht getroffen werden. In Zukunft scheinen zweiarmlige, randomisierte Studien sinnvoll, um den Nachweis einer Senkung der Bronchialkarzinommortalität durch Screeninguntersuchungen zu erbringen.

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2006

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
I. Einleitung	3
1.1. Thematik.....	3
1.2. Das Bronchialkarzinom: Epidemiologie und Klinik	5
1.2.1. Epidemiologie.....	5
1.2.2. Risikofaktoren.....	7
1.2.3. Zigarettenrauch.....	8
1.2.4. Geschlechtsbedingte Risikounterschiede.....	10
1.2.5. Pathologie und Klinik	11
1.2.6. Stadieneinteilung und Überlebensraten	14
1.2.7. Symptomatik.....	17
1.2.8. Therapie	20
1.3. Frühere Screening- Projekte	22
1.4. Warum Niedrigdosis-CT?	25
1.4.1. Technische Grundlagen der Computertomographie	26
1.4.2. Spezifität und Sensitivität	29
1.4.3. Überlegungen zur Strahlenbelastung	32
II. Zielsetzung	36
III. Material und Methoden	37
3.1. Vorüberlegung zu Screeninguntersuchungen.....	37
3.2. Die Bronchialkarzinom- Screening Studie der Universität Münster: Studienaufbau, Durchführung und Algorithmus	39
3.2.1. Studienpopulation	39
3.2.2. CT- Technologie	41
3.2.3. Befundungsparameter	42
3.2.4. Diagnostischer Algorithmus	43
IV. Ergebnisse	47
4.1. Studienpopulation und Risikofaktoren	47
4.2. Ergebnisse der Erstuntersuchung (Prävalenzuntersuchung) und der ersten beiden jährlichen Nachfolgeuntersuchungen	48
4.3. Ergebnisse der Nachfolgeuntersuchungen (Inzidenzphase)	56
4.3.1. Studienpopulation	56
4.3.2. Verlauf der in der Erstuntersuchung ermittelten Befunde	57

4.3.3.	Größenprogrediente Läsionen.....	58
4.3.4.	Neu aufgetretene Rundherde	59
4.3.5.	Durch Kontrolluntersuchungen diagnostizierte Bronchialkarzinome.....	61
4.3.6.	Intervallkarzinome	64
4.3.7.	Zusammenfassung	66
4.3.8.	Weitere Befunde	67
V.	Diskussion.....	69
5.1.	Diskussion der Studienergebnisse und Vergleich zu ähnlich konzipierten aktuellen Studien.....	69
5.1.1.	Diskussion der Studienergebnisse	70
5.1.2.	Vergleich mit Ergebnissen ähnlich konzipierter aktueller Studien.....	76
5.2.	Problematik der Mortalitätssenkung.....	83
5.2.1.	Vorüberlegungen	83
5.2.2.	Problematik der Mortalitätssenkung in früheren Screeningprojekten	84
5.2.3.	Wie homogen sind randomisierte Versuchsgruppen tatsächlich?.....	91
5.2.4.	Wie aussagekräftig ist in diesem Fall die Mortalität als Bewertungskriterium eines Screeningverfahrens?	92
5.2.5.	Geplante randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)	94
5.3.	Rechtliche Aspekte.....	95
5.4.	Kosten.....	96
5.5.	Risiken.....	98
5.6.	Grenzen	99
VI.	Ausblick	102
VII.	Zusammenfassung.....	105
VIII.	Literaturverzeichnis	108
IX.	Anhang.....	121
	Abbildungsverzeichnis	121
	Abkürzungsverzeichnis	122
	Danksagung	125
	Lebenslauf	126

I. Einleitung

1.1. *Thematik*

Das Bronchialkarzinom mit seinen vier häufigsten histologischen Ausprägungsformen Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, kleinzelliges und großzelliges Karzinom ist der am häufigsten zum Tode führende maligne Tumor:

Allein im Jahre 2000 forderte es weltweit 1,3 Millionen Todesfälle, 85% davon bei derzeitigen oder ehemaligen starken Rauchern (25,66).

Die Prognose des Bronchialkarzinoms ist mit einer Gesamt-5-Jahres Überlebensrate von unter 15% seit 30 Jahren unverändert schlecht (94), allerdings sind diesbezüglich besonders für die Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome große Unterschiede zwischen den jeweiligen Tumorstadien zu bezeichnen: Im Stadium I kann eine 5- Jahres Überlebensrate von nahezu 70% erreicht werden, während die Prognose im Stadium IV mit einer 5- Jahres Überlebensrate von lediglich 5% praktisch immer infaust ist (21,78).

Derzeit befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung allerdings nur 20- 25% aller Patienten in den prognostisch günstigeren Stadien I und II, im Gegensatz zu 50% der Patienten, deren Erkrankung bereits bis zum metastasierten und damit inoperablen Stadium IV fortgeschritten ist (21). Die dringende Notwendigkeit der möglichst frühzeitigen Diagnostik dieses Tumors liegt auf der Hand.

Frühere Screening- Projekte mittels konventionellem Röntgen bzw. sputumzytologischer Untersuchungen konnten keine Erfolge in der Bekämpfung des Bronchialkarzinoms verzeichnen und führten dazu, dass generelle Empfehlungen hinsichtlich des Screenings zurückgenommen wurden.

Inzwischen werden neben der mangelnden Spezifität und Sensitivität der angewandten Testverfahren insbesondere auch die Studiendesigns der Projekte kritisiert, sodass seit einigen Jahren von vielen Studiengruppen erneut Machbarkeitsstudien zum Bronchialkarzinom- Screening durchgeführt werden.

Am Institut für klinische Radiologie der Universität Münster wurden über einen Zeitraum von 7 Jahren Screening- Untersuchungen an asymptomatischen starken Rauchern mittels Niedrigdosis- Computertomographie durchgeführt- einem Verfahren, welches sich durch eine weitaus bessere Sensitivität für kleine Lungenrundherde auszeichnet als das konventionelle Röntgen.

Jene Studie „Bronchialkarzinomscreening bei asymptomatischen starken Rauchern mittels Niedrigdosis- Computertomographie“ soll Gegenstand dieser Arbeit sein.

1.2. Das Bronchialkarzinom: Epidemiologie und Klinik

1.2.1. Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom fordert unter allen malignen Tumoren die meisten Todesopfer: 1,3 Millionen Menschen erlagen offiziell weltweit allein im Jahre 2000 dieser Tumorerkrankung, geschätzt werden allerdings bis zu 2 Millionen Todesfälle (21,23,25).

In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts starben jährlich durchschnittlich 170.000 Menschen in den USA und 174.000 in Europa, rund 37.000 davon in Deutschland (37648 im Jahre 1999) am Bronchialkarzinom (1,21,23,54,138). Dies ist zum einen auf die hohe Zahl an jährlichen Neuerkrankungen (s.u.) und zum anderen auf die extrem schlechte Prognose des Bronchialkarzinoms zurückzuführen: die Gesamt- 5-Jahres Überlebensrate ist seit etwa 30 Jahren unverändert (94) und beträgt weniger als 15% (78).

Im Jahre 2004 bildete das Bronchialkarzinom in den USA mit 93.110 Neuerkrankungen bei Männern (dies sind 13,3% aller bösartiger Neoplasien bei Männern) und 80.660 Neuerkrankungen bei Frauen (12%) nach dem Prostata- bzw. Mamma- Karzinom die zweithäufigste Tumorart. In bezug auf die Mortalitäten forderte es bei Männern 91.930 und bei Frauen 68.510 Todesfälle (31,6% und 25%, respektive) und ist somit bei beiden Geschlechtern für die meisten tumorbedingten Todesfälle verantwortlich (2). (Tabellen 1 und 2)

Tabelle 1- Krebsneuerkrankungen USA, 2004

	Männer	Frauen	Gesamt
Lunge	93.110	80.660	173.770
Mamma	1.450	215.990	217.440
Prostata	230.110	-	230.110
Colorektal	73.620	73.320	146.940
Gesamt	699.560	668.470	1.368.030

Nach: American Cancer society, Cancer facts and figures 2004 (2)

Tabelle 2- Krebstodesfälle USA, 2004

	Männer	Frauen	Gesamt
Lunge	91.930	68.510	160.440
Mamma	470	40.110	40.580
Prostata	29.900	-	29.900
Colorektal	28.320	28.410	56.730
Gesamt	290.890	272.810	563.700

Nach: American Cancer society, Cancer facts and figures 2004 (2)

Insgesamt sterben in den USA somit jährlich mehr Menschen am Bronchialkarzinom als an Mamma-, Prostata- und kolorektalen Karzinomen zusammen (1,2).

In Deutschland liegt eine etwas andere statistische Verteilung vor:

Im Jahre 2000 erkrankten 31.819 Männer und 10.434 Frauen an Lungenkrebs; dies sind 16% und 5,4% aller Krebsneuerkrankungen. Damit ist in Deutschland das Bronchialkarzinom bei Männern nach dem Prostatakarzinom und den kolorektalen Karzinomen die dritthäufigste neu aufgetretene Tumorentität, bei Frauen liegt es nach dem Mammakarzinom und kolorektalen Karzinomen ebenfalls an 3. Stelle. (Tabelle 3)

Ebenso wie in den USA verursacht das Bronchialkarzinom bei Männern die meisten tumorbedingten Todesfälle: 29.144 Patienten verstarben im Jahre 2000 (26,8%). Bei Frauen liegt die Anzahl der durch das Bronchialkarzinom hervorgerufenen Todesfälle mit 9.846 (9,8%) hinter der des Mamma- und kolorektalen Karzinoms an dritter Stelle (61). (Tabelle 4)

Tabelle 3- Krebsneuerkrankungen Deutschland, 2000

	Männer	Frauen	Gesamt
Lunge	31.819	10.434	42.253
Mamma	Keine Angabe	47.517	47.517
Prostata	40.670	-	40.670
Kolorektal	32.602	34.175	66.777
Gesamt	200.018	194.662	394.680

Aus: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends Saarbrücken 2004 (61)

Tabelle 4- Krebstodesfälle Deutschland, 2000

	Männer	Frauen	Gesamt
Lunge	29.144	9.846	38.900
Mamma	Keine Angabe	17.814	17.814
Prostata	11.107	-	11.107
Kolorektal	13.658	15.329	28.987
Gesamt	108.835	100.349	209.184

Aus: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends Saarbrücken 2004 (61)

Die altersstandardisierten Inzidenzraten betragen für das Jahr 2000 bei Frauen 24,8/100.000/Jahr, bei Männern 79,3/100.000/Jahr; die Mortalitätsraten liegen für Frauen bei 23,4/100.000/Jahr und für Männer bei 72,6/100.000/Jahr. Im EU- Vergleich liegen die Inzidenzen sowohl für Frauen als auch für Männer im mittleren Bereich (61).

Das Bronchialkarzinom erreichte bei Männern seine höchste Inzidenz in den 70er bis 80er Jahren des letzten Jahrhunderts, seitdem ist es rückläufig und wurde im Jahre 1998 erstmals vom Prostatakarzinom als seitdem häufigste Tumorerkrankung abgelöst (61,97). Allerdings wird in Zukunft ein erneuter Anstieg an Bronchialkarzinomen infolge beruflicher Asbestexposition erwartet. Für Frauen ist ein stetiger Anstieg der Inzidenzraten zu bezeichnen.

Auch die Tumormortalitäten haben sich im Laufe der letzten Jahrzehnte verändert: in den Jahren 1973- 1986 sind die Mortalitätsraten für Männer um 11% gesunken, bei Frauen um 33% gestiegen (109, s.u.).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt für Männer und Frauen bei 67 und 68 Jahren (61).

1.2.2. Risikofaktoren

Im Gegensatz zu vielen anderen malignen Tumoren existiert für das Bronchialkarzinom eine Reihe von Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, an diesem Tumor zu erkranken, einhergehen. Neben Kanzerogenen wie Asbest, Radon, Nickel, Chrom, Arsen und polyzyklischen Kohlenwasserstoffen besteht der Hauptrisikofaktor im Zigarettenrauch (21,23,24): etwa 87% der am Bronchialkarzinom Erkrankten sind derzeitige oder ehemalige Raucher (23,25,125; s.u.). Auch auf dem Boden vorbestehender narbiger Veränderungen, z.B. durch eine Lungenfibrose, können Bronchialkarzinome entstehen: von diesen sog. Narbenkarzinomen (vornehmlich Adenokarzinome)

sind auch Nichtraucher, oft Frauen, betroffen (24,125). Eine koexistente chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) stellt ebenfalls einen Indikator für erhöhtes Lungenkrebsrisiko dar, insbesondere wenn deutliche Zeichen einer Obstruktion (Reduktion der FEV₁) vorhanden sind (23).

Es gilt als gesichert, dass zwischen den jeweiligen Risikofaktoren ein synergistischer Effekt besteht und dass sich das Risiko bei Vorhandensein mehrerer dieser Faktoren potenziert (21,61).

1.2.3. Zigarettenrauch

Wie bereits erwähnt, stellt Zigarettenrauch den Hauptrisikofaktor in bezug auf das Bronchialkarzinom dar; das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, ist bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern mehr als 20-fach erhöht (125).

Dieses Risiko ist von der Dosis des Kanzerogens abhängig (s.u.) und auch für Passivraucher erhöht (61,109). Dabei wirken sich neben der Dauer der Rauchgewohnheit und der Anzahl täglich gerauchter Zigaretten sowie dem Alter bei Rauchbeginn auch Zigarettenmarke (Teergehalt, s.u.), Inhalationstiefe und das Verwenden von Filtern auf das individuelle Risiko aus (21,135).

Obwohl das Adenokarzinom sowohl für Raucher als auch für Nichtraucher die insgesamt häufigste Tumorentität darstellt, kann dennoch bei Rauchern ein signifikanter Anstieg des Risikos für kleinzellige und Plattenepithelkarzinome sowie eine Reduktion der Häufigkeit von Adenokarzinomen beobachtet werden (97,125,135).

Im Vergleich zu Nichtrauchern geben Zang et al. ein bis zu 20-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Kreyberg I – Bronchialkarzinomen¹ an, die Wahrscheinlichkeit, einen Kreyberg II- Tumor zu entwickeln, ist „lediglich“ 6-7 mal höher als bei Nichtrauchern (135).

Bemerkenswert ist dabei die hohe Anzahl an Bronchialkarzinomen, die ausschließlich durch Zigarettenrauch verursacht werden: Shopland et al. (109) berechnen, dass 90% aller in den USA durch das Bronchialkarzinom verursachten Todesfälle bei Männern und 78% aller dieser Todesfälle bei Frauen allein durch Zigarettenrauch hervorgerufen werden; für Männer und Frauen gemeinsam stellt das Rauchen bei 86,1% der bronchialkarzinom- bedingten Todesfälle die alleinige Ursache dar.

¹ Kreyberg I: kleinzelliges, großzelliges und Plattenepithelkarzinom

Kreyberg II: Adenokarzinom

Insgesamt werden etwa 30% aller tumorbedingten Todesfälle (45% beim Mann, 21% bei der Frau) ausschließlich durch Zigarettenrauch bedingt- besonders häufig betroffene Organsysteme sind, neben der Lunge Larynx, Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus, Harnblase, Nieren, Pankreas, Zervix uteri und Magen (109). In diese Berechnung einbezogen sind jährlich 14.000 Todesfälle, die durch den Rauch von Zigarren und Pfeifen entstehen sowie ca. 5000 Todesfälle bei Passivrauchern (109)- 3000 davon durch das Bronchialkarzinom (2).

Diese Zahlen muten besonders besorgniserregend an, bedenkt man, dass weltweit etwa 1,2 Milliarden Menschen durchschnittlich 14 Zigaretten pro Tag rauchen (2). In Deutschland rauchen 22% aller Frauen und 36% aller Männer über dem 15. Lebensjahr; mehr als 20 Zigaretten pro Tag werden von 2% der Frauen und 6% der Männer geraucht (117).

Das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, bleibt auch noch lange Zeit nach Aufgabe des Rauchens erhöht (94,109,125). Risch et al. (97) berechnen für Männer ein gegenüber Nierauchern immer noch 8-faches Erkrankungsrisiko 2-10 Jahre nach Aufgabe der Rauchgewohnheit (2,2-faches Risiko nach über 10 Jahren), für Frauen ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit nach 2-10 Jahren ebenfalls rund 8 mal höher als bei Nierauchern, nach über 10 Jahren allerdings liegt die Odds Ratio nur noch bei 1,20 (95% KI 0,56- 2,53) (97,125).

Laut Shopland et al. beträgt das Risiko, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, 10 Jahre nach Beginn der Abstinenz immer noch 30-50% des ursprünglichen Erkrankungsrisikos, und selbst nach 16 Jahren ist ein geringfügig erhöhtes Risiko gegenüber Nierauchern zu verzeichnen (109). Sollte also der unwahrscheinliche Fall eintreten, dass das Rauchen durch Präventionsmaßnahmen und Aufklärung zu einem Laster der Vergangenheit würde, so bliebe doch die enorm hohe Zahl an ehemaligen Rauchern, von denen auch in weiter Zukunft ein großer Teil am Bronchialkarzinom erkranken wird. Allein in den USA wird die Zahl an ehemaligen Rauchern auf 45 Mio. (2) – 92 Mio. (66) geschätzt, und es wird vermutlich 20-30 Jahre dauern, bis sich Präventionsmaßnahmen tatsächlich durch eine Senkung der Mortalität bemerkbar machen (109).

Wie bereits erwähnt, ist das Risiko, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, dosisabhängig und wird stark durch den Teergehalt der jeweiligen Zigarettenmarke beeinflusst. Ein gängiges Maß zur Quantifizierung dieser Dosis ist die Bezeichnung „Packungsjahr“ („Pack Year“, PY); es errechnet sich durch Multiplikation der Anzahl täglich gerauchter Zigarettenpackungen mit der Anzahl an Lebensjahren, in denen diese bestimmte Menge konsumiert wurde. Für eine Person, die 10 Jahre täglich eine Packung Zigaretten raucht, wären dies 10 PY (135).

Zang et al. konnten bei konstant gehaltenen Werten für PY, Filterbenutzung und andere Faktoren eine nahezu lineare Dosis- Wirkungs- Beziehung zwischen Teergehalt und Lungenkrebsrisiko ermitteln, die Odds Ratio von Kreyberg I- Tumoren ist dabei 3-5 mal höher als die von Tumoren der Klasse Kreyberg II.

Darüber hinaus ist es möglich, das Karzinomrisiko durch Verminderung der Teerbelastung zu senken: aus einer Reduktion des Teergehaltes um 10 mg/Zigarette resultiert bei Langzeitrauchern (>30 PY) eine Reduktion des Karzinomrisikos für alle Tumorentitäten um 15-20% (135).

1.2.4. Geschlechtsbedingte Risikounterschiede

Erstaunlicherweise bestehen große Unterschiede bezüglich des Risikos zwischen Männern und Frauen.

Das relative Risiko des Bronchialkarzinoms steigt bei Frauen seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts kontinuierlich an, während es bei Männern nach einem Peak in den 60ern wieder abnimmt. Seit den frühen 1980er Jahren übertrifft das Erkrankungsrisiko der Frauen das der Männer (97,109). Auch das Sterberisiko ist für Frauen etwa 1,8mal höher als für Männer (97). Dieses steigende Risiko wird durch die in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts nach Wegfall sozialer Normen zunehmende Prävalenz von Raucherinnen und deren ebenfalls steigenden Zigarettenkonsum zu erklären versucht (97,109,135). Das erhöhte Lungenkrebsrisiko bei Frauen betrifft alle Tumorentitäten (insbesondere das kleinzellige Karzinom, dessen relative Häufigkeit sich bei Frauen im Gegensatz zu Männern in den Jahren 1974-1985 nahezu vervierfacht hat) und bleibt auch bei variierenden Teerbelastungen und Packungsjahren bestehen- bei steigender Teerexposition nimmt diese Risikodifferenz sogar noch zu (135). Allerdings beginnen Frauen durchschnittlich 2-3 Jahre später mit dem Rauchen als Männer (ca. 20. vs. 17. Lebensjahr), rauchen weniger Zigaretten pro Tag (21 vs. 27) sowie Marken mit geringerem Teergehalt (15 vs. 18 mg/Zigarette) und verwenden häufiger Filter- für das dennoch höhere Erkrankungsrisiko von Frauen konnte bislang keine biologische Erklärung gefunden werden. In jedem Fall ist es höher, als es sich allein durch die Änderung der Rauchgewohnheiten der letzten Jahrzehnte erklären ließe (97,125,135,136). Man vermutet, dass bei Frauen eventuell eine höhere Empfindlichkeit und Anfälligkeit in bezug auf die das Bronchialkarzinom auslösenden Faktoren vorliegt, oder dass Hormone, Schwangerschaften und Ernährung einen bisher unbekanntem Einfluss auf das Risiko ausüben (97,125,135). Nicht zuletzt wurde bei Frauen auch eine niedrigere Reliabilität in der Beantwortung der Fragebögen festgestellt (135).

1.2.5. Pathologie und Klinik

Unter dem Begriff „Bronchialkarzinom“ wird eine Vielzahl von Tumoren zusammengefasst, welche aus dem respiratorischen Epithel der Lungenschleimhaut hervorgehen.

Die histologische Einteilung dieser Neoplasien erfolgt auf der Grundlage einer von der WHO im Jahre 1981 veröffentlichten Klassifikation (42, 74), welche 1999 in einer erneuerten, revidierten Fassung herausgegeben wurde. (Tabelle 5)

Dabei ist die exakte histologische Klassifizierung des Tumors nicht nur von rein wissenschaftlichem Interesse- der histologische Typus des Bronchialkarzinoms bestimmt maßgeblich Prognose und Therapie der Erkrankung (3).

Tabelle 5- Auszüge histologische Klassifizierung des Bronchialkarzinoms nach WHO 1999 (7).

I	Plattenepithelkarzinom Papillär Klarzellig Kleinzellig Basaloid
II	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
III	Adenokarzinom azinär papillär bronchoalveolär (mucinös/ nicht mucinös/ Mischformen) solide AC mit Schleimbildung Mischtypen
IV	Großzelliges Bronchialkarzinom
V	Adenosquamöses Karzinom
VI	Pleomorphe oder sarkomatoide Karzinome
VII	Karzinomide Typische Karzinomide Atypische Karzinomide
VIII	Bronchialdrüsenkarzinom adenoidzystisch mukoepidermoid andere
IX	Sonstige

Nach: Brambilla E, Travis WD, et al. (7)

Unter den zahlreichen Typen und Subtypen, die in dieser Klassifikation aufgeführt werden, sind vier histologische Tumorarten von besonderer Häufigkeit und somit von besonderem klinischen Interesse: Das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das kleinzellige sowie das großzellige Bronchialkarzinom machen in ihrer Gesamtheit bis zu 90% aller Bronchialkarzinome aus (42,74). (Tabelle 6). Im folgenden sollen diese vier Tumorentitäten näher charakterisiert werden:

Das kleinzellige Bronchialkarzinom, mit einer Inzidenz von rund 15,9% bei Männern und 12,8% bei Frauen die dritthäufigste Tumorentität, stellt mit einer 5-Jahresüberlebensrate von lediglich 5% die prognostisch ungünstigste Form aller Bronchialkarzinome dar. Es zeichnet sich durch ein schnelles und aggressives Wachstum aus und neigt zu frühzeitiger hämatogener und lymphogener Metastasierung (74). Histogenetisch bestehen Beziehungen zu den neuroendokrinen Tumoren; klinisch weist das kleinzellige Bronchialkarzinom somit gelegentlich durch ektope Hormonbildung verursachte Paraneoplasien auf (z.B. ACTH- Produktion mit resultierender Cushing-Symptomatik, s.u.). Kleinzellige Bronchialkarzinome befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nahezu immer im bereits metastasierten und somit inoperablen Stadium (3), sodass die Therapie dieser Neoplasieform in der primären systemischen Chemotherapie, ggf. mit Bestrahlung der Lunge, besteht (42). Es gibt allerdings auch vielversprechende Ansätze, das kleinzellige Karzinom primär zu operieren; in Frage kommen Patienten mit lokal begrenzten, undifferenzierten kleinzelligen Karzinomen im Stadium T1 N0: hier konnte eine Verlängerung des 5-Jahres Überlebens festgestellt werden (108).

Das Plattenepithelkarzinom entsteht typischerweise im Bereich der großen Bronchien (Haupt-/ Lobär- und Segmentbronchien). Oft geht diesem Tumor eine durch Zigarettenrauch verursachte Metaplasie voraus, welche dann über das Stadium des Carcinoma in situ in das invasive Karzinom übergeht. Durch die oftmals endobronchiale Lokalisation gelangen Tumorzellen in relativ frühen Stadien in das Sputum der Patienten und können so prinzipiell nachgewiesen werden. Das endobronchiale Wachstum begünstigt allerdings auch die Entstehung von Obstruktionen und somit von Atelektasen und Pneumonien und erschwert darüber hinaus zum Teil die radiologische Diagnostik durch den fehlenden Kontrast zwischen weichteildichtem Tumor- und belüfteten Lungengewebe (s.u.). Das Plattenepithelkarzinom wächst vorerst bis zu einer relativ großen Tumorausdehnung lokal, und auch die Metastasierung bleibt zunächst oft auf die regionalen Lymphknoten begrenzt, sodass sich dieser Tumor im Anfangsstadium gut zur operativen Entfernung eignet.

Plattenepithelkarzinome repräsentieren heute mit ca. 38,8% bei Männern und 19,1% bei Frauen die insgesamt zweithäufigste Form des Bronchialkarzinoms, die 5-Jahres Überlebensrate beträgt rund 15%.

Adenokarzinome stellen mit rund 48% aller Bronchialkarzinome (36,1% bei Männern, 60,9% bei Frauen) die häufigste und mit einer Gesamt-5-Jahres Überlebensrate von 17% die prognostische günstigste Tumorform dar.

Sie entstehen meist in der Lungenperipherie im Bereich kleinerer Bronchiolen (74). Durch diese periphere Lokalisation gelangen Tumorzellen erst sehr spät in die großen Bronchien, und ein Nachweis per Sputumzytologie gestaltet sich schwierig. Die Lage innerhalb belüfteten Lungengewebes erleichtert allerdings oftmals die radiologische Diagnostik.

Ebenso wie Plattenepithelkarzinome metastasieren Adenokarzinome zunächst in die regionalen Lymphknoten, gelangen dann allerdings frühzeitiger über den hämatogenen Weg in entfernte Organe wie Leber, Gehirn, Skelett oder Nebennieren (3,74). Auch maligne Pleuraergüsse sind durch die periphere, oftmals subpleurale Lokalisation nicht selten (74).

Durch eine meist periphere Lokalisation zeichnen sich auch die großzelligen Bronchialkarzinome aus (42), die mit einer Inzidenz von 7% bei Männer und 4,6% bei Frauen die seltenste dieser vier Tumorentitäten darstellen. In der Zytologie dieser Tumoren herrschen undifferenzierte Zellen vor; man vermutet, dass es sich bei dieser Tumorform um anaplastische Adenokarzinome handelt (74). Dennoch werden sie separat von diesen klassifiziert, da sie klinisch durch einen aggressiveren Verlauf imponieren- die Gesamt-5-Jahres Überlebensrate beträgt lediglich 11%. (Tabelle 6)

Tabelle 6- Häufigkeiten und Überlebensraten der einzelnen Tumorentitäten

Histologie	Häufigkeit % (Männer)	Häufigkeit % (Frauen)	Gesamt 5-Jahres ÜR %
Adenokarzinom	36,1	60,9	17
Plattenepithelkarzinom	38,8	19,1	15
Kleinzelliges Karzinom	15,9	12,8	5
Großzelliges Karzinom	7,0	4,6	11

Nach: Sobue T., et al. Trends of Lung Cancer by Histological Type. Jpn J Cancer Res 1999; 90: 6-15

Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome, die zusammengenommen den größten Anteil aller Bronchialkarzinome ausmachen (23), werden in ihrer Gesamtheit als „Nicht- Kleinzellige- Bronchialkarzinome“ zusammengefasst; sie zeichnen sich im Gegensatz zu den kleinzelligen Tumoren durch langsames Wachstum, spätere und vornehmlich lymphogene Metastasierung sowie, daraus resultierend, durch eine entscheidend bessere Prognose aus, welche allerdings mit fortschreitendem Tumorstadium drastisch abnimmt (23; s.u.).

Diese stadienabhängigen Unterschiede im 5-Jahres-Überleben sind beim kleinzelligen Bronchialkarzinom weniger deutlich ausgeprägt (21).

1.2.6. Stadieneinteilung und Überlebensraten

Bisher wurden in dieser Arbeit zur Spezifizierung der Krankheitsprognosen meist die Gesamt-5-Jahres-Überlebensraten zitiert: ein Wert, der sich ergibt, wenn alle Tumorstadien gleichermaßen in die Berechnung einbezogen werden. Dieser Gesamtwert ist naturgemäß wenig aussagekräftig in Bezug auf die jeweilige Prognose der einzelnen Krankheitsstadien.

Aus diesem Grund wird der Tumor eines jeden individuellen Patienten gemäß strikten, international festgelegten Richtlinien einem bestimmten Stadium zugeordnet („Staging“), welches zusammen mit der histologischen Tumorentität ausschlaggebend für Prognose und Therapie der Erkrankung ist.

Die Durchführung dieses Stagings erfolgt bei allen bösartigen Tumoren gleichermaßen nach dem TNM- Schema, welches jede Neoplasie in bezug auf die Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), die Anzahl bzw. Lokalisation der befallenen Lymphknoten (N-Status) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Status) charakterisiert. Unterschieden wird des weiteren zwischen pathologischem (hier wird der zuvor operativ entfernte Tumor bzw. eine Gewebeprobe histopathologisch untersucht und klassifiziert) und klinischem Staging (das Tumorstadium wird allein durch klinische Ausprägungen und Besonderheiten definiert- vergrößerte Lymphknoten zum Beispiel werden als Metastasen gewertet). Da die genauen Inhalte dieser Einteilung für jeden beschriebenen Tumor unterschiedlich festgelegt sind, werden sie an dieser Stelle exemplarisch für das Bronchialkarzinom in Tabelle 7 aufgeführt.

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom erfolgt darüber hinaus eine eher klinisch orientierte zusätzliche Einteilung in die Stadien „limited disease“ (betrifft ca. 30% der Patienten; Erkrankung auf eine Thoraxhälfte und regionale Lymphknoten begrenzt) und „extended disease“ (bei 70% der Patienten ist diese Begrenzung nicht mehr vorhanden). (42)

Tabelle 7 – TNM- Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Primary tumor (T)

- TX primary tumor can not be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
- T0 No evidence of primary tumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor \leq 3cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (ie, not the main bronchus)
- T2 Tumor with any of the following features of size or extent:
> 3cm in greatest dimension
Involves main bronchus, \geq 2cm distal to the carina
Invades the visceral pleura
Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
- T3 Tumor of any size that directly invades any of the following: chest wall, diaphragm, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus < 2 cm distal to the carina, but without involvement of the carina; or associated with atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung
- T4 Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, esophagus, vertebral body, carina; or tumor with malignant pleural or pericardial effusion or with satellite tumor nodule(s) within the ipsilateral primary- tumor lobe of the lung

Regional lymph nodes (N)

- NX Regional lymph nodes can not be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis to ipsilateral peribronchial and/ or ipsilateral hilar lymph nodes, and intrapulmonary nodes involved by direct extension of the primary tumor
- N2 Metastasis to ipsilateral mediastinal and/ or subcarinal lymph nodes
- N3 Metastasis to contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph nodes

Distant metastasis (M)

- MX Presence of distant metastasis cannot be assessed
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis present

Nach: Mountain CF, revisions in the international system for staging lung cancer (78)

Anhand dieser TNM- Klassifikation werden anschließend die Tumorstadien definiert, welche wiederum mit einer bestimmten Prognose bzw. 5-Jahres-Überlebensrate einhergehen. (Tabelle 8)

Tabelle 8- Tumorstadien und Überlebensraten der Nicht- kleinzelligen Karzinome

Stadium	TNM- Klassifizierung	5- Jahres ÜR %
0	Carcinoma in situ	
IA	T1N0M0	67%
IB	T2N0M0	57%
IIA	T1N1M0	55%
IIB	T2N1M0	39%
	T3N0M0	38%
IIIA	T3N1M0	25%
	T1N2M0	23%
	T2N2M0	23%
	T3N2M0	23%
IIIB	T4N0M0	7% *
	T4N1M0	7% *
	T4N2M0	7% *
	T1N3M0	3% *
	T2N3M0	3% *
	T3N3M0	3% *
	T4N3M0	3% *
IV	Jedes T,N, M1	1% *

Nach: Mountain CF (78); * = nur klinisches Staging erfolgt

Bei der Betrachtung dieser stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebensraten wird deutlich, dass es für die Prognose der Erkrankung und somit für die Heilungs- bzw. Überlebenschancen der Patienten von absoluter Wichtigkeit ist, das Bronchialkarzinom in einem möglichst frühen Stadium zu diagnostizieren: Die Überlebensraten nehmen mit fortschreitendem Tumorstadium stetig ab.

Während die 5-Jahres-Überlebensrate für Bronchialkarzinome im Stadium IA noch nahezu 70% beträgt (einige Autoren berichten sogar von 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 90% (21,78)), sinkt diese bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen in ipsilateralen peribronchialen bzw. hilären Lymphknoten (N1) bereits auf 40-55%, bei kontralateralen Lymphknotenfiliae (N3) ist lediglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 3% zu bezeichnen.

Sind Fernmetastasen vorhanden (Stadium IV), überlebt nur noch einer von hundert Patienten die ersten fünf Jahre seiner Tumorerkrankung (78).

Leider treten in den frühen, prognostisch günstigeren Tumorstadien in der Regel keine klinischen Symptome auf, sodass bei den meisten Patienten (85-95% (42)) die Krankheit erst diagnostiziert wird, wenn Fernmetastasen oder lokale Infiltrationen von Umgebungsstrukturen Beschwerden hervorrufen (3,21).

Folgende Symptome werden beim Bronchialkarzinom beobachtet:

1.2.7. Symptomatik

Allein die Lokalisation, später auch das Wachstum eines zentral oder endobronchial gelegenen Primärtumors führt zu Beschwerden wie Husten, Hämoptysen, Stridor, Dyspnoe und postobstruktiven Pneumonien; peripher gelegene Tumoren verursachen häufig starke Schmerzen durch Infiltration der Pleura oder der Brustwand sowie ebenfalls Husten und in diesem Fall eher restriktiv als obstruktiv bedingte Dyspnoen.

Aus lokaler Infiltration von benachbarten Strukturen resultieren Symptome wie Dyspnoe und Dysphagie durch Kompression der Trachea bzw. des Ösophagus, Heiserkeit durch Schädigung des N. laryngeus recurrens, Zwerchfellhochstand und Atembeschwerden durch Läsionen des N. phrenicus sowie die entsprechenden motorischen und sensiblen Ausfälle durch Schädigung des Plexus brachialis. Des weiteren kommt es gelegentlich zu dem aus einer Infiltration des Halssympathikus (insbesondere des unteren Halsganglions) resultierenden Horner- Syndrom (Trias: Miosis, Ptosis, Enophthalmus) und zum sogenannten Pancoast- Syndrom.

Dieses tritt gehäuft bei in den Lungenspitzen lokalisierten Tumoren auf (Sulcus- superior Tumoren) und ruft durch Destruktion der Brustwand mitsamt der Rippen, Muskulatur und Weichteile sowie der unteren Hals- bzw. oberen Thorakalnerven unstillbare Schmerzen in Schulter und Rücken hervor.

Infiltrationen der folgenden Strukturen bedingen weitere Symptome:

Mediastinale Gefäße- obere Einflußstauung; Pericard und Herzwand- Tamponaden, Arrhythmien und Herzversagen; lymphatische Gefäße- Pleuraergüsse; Wirbelsäule und Rippen- Knochenschmerzen und pathologische Frakturen. Oftmals sind diese Symptome die ersten Anzeichen der Tumorerkrankung.

Auch auf dem hämatogenen Wege entstandene Fernmetastasen sind beim Bronchialkarzinom häufig, besonders oft betroffene Organsysteme sind Gehirn (Schwindel, Übelkeit, Lähmungen, Krampfanfälle...), Skelett (pathologische Frakturen, spinale Kompressionssyndrome...), Knochenmark (z.B. Panzytopenie), Leber und Nebennieren (den Organausfällen entsprechende Symptomatik, Cholestase) sowie die kontralaterale Lunge.

Ebenfalls häufig kommt es beim Bronchialkarzinom zur Ausbildung verschiedener paraneoplastischer Syndrome:

Generelle systemische Symptome wie Anorexie und daraus resultierende Kachexie, Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß und ein geschwächtes Immunsystem treten sehr häufig (über 30% der Patienten) und bei allen histologischen Tumorentitäten auf.

Endokrine paraneoplastische Syndrome werden bei ca. 12% aller Patienten beobachtet. Sie umfassen u.a. aus ektooper PTH- Produktion resultierende Hypercalciämien und Hypophosphatämien, Hyponatriämien im Rahmen einer inadäquaten ADH- Sekretion oder durch ektope ACTH- Bildung verursachte Elektrolytstörungen (Hypernatriämie und Hypokaliämie). Seltener bildet sich unter dem Einfluß der ektooper ACTH- Produktion das Vollbild eines endogenen Cushing- Syndroms aus, bei dem es neben oben genannten Elektrolytveränderungen unter anderem auch zu Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels sowie zur Ausbildung von Osteoporose, arterieller Hypertonie und gastrointestinaler Ulzera kommt. Die endokrinen paraneoplastischen Syndrome gehen meist mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom einher.

Weitere Paraneoplasien betreffen das Skelettsystem (z.B. die pulmonale hypertrophe Osteoarthropathie, die hauptsächlich beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und bei 1-10% der Patienten vorkommt) und das zentrale und periphere Nervensystem (selten (1%) das mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom einhergehende Lambert- Eaton- Syndrom sowie periphere Neuropathien).

Auch zerebelläre und kortikale Degenerationen und Polymyositiden werden durch das Bronchialkarzinom hervorgerufen (alle Tumorentitäten)- ebenso wie hämatologische Veränderungen und Störungen des Blutgerinnungssystems (1-8% der Patienten, z.B. venöse Thrombophlebitiden (Trousseau- Syndrom), nicht bakterielle thrombotische Endokarditiden, disseminierte intravasale Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie, Anämie, Granulozytose und Leukoerythroblastose).

Cutane (Polyneuropathien, Dermatomyositis, Acanthosis nigricans) sowie renale Manifestationen (nephrotisches Syndrom oder Glomerulonephritiden) finden sich bei weniger als 1% aller Patienten und sind somit extrem selten. (3,7,21,23,24,42)

Wird von den oben genannten Symptomen auch nur eines klinisch evident, so bestehen für den Patienten nur noch in den wenigsten Fällen realistische Heilungschancen. Das Fehlen eben dieser Symptome in den Frühstadien der Erkrankung macht es allerdings oft unmöglich, das Bronchialkarzinom rechtzeitig zu diagnostizieren.

Allein Früherkennungsuntersuchungen bei zu dem Zeitpunkt noch asymptomatischen Risikopatienten (starke Raucher, s.o.) ermöglichen es, die Diagnose in einem lokal begrenzten, operablen und somit für den Patienten prognostisch günstigen Stadium zu stellen.

1.2.8. Therapie

Auch in Hinsicht auf die Therapiekonzepte hat sich die oben beschriebene Trennung zwischen kleinzelligen und nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinomen bewährt, wobei die jeweilige Therapieform allerdings nicht nur durch die histologische Tumorentität bestimmt wird: Krankheitsstadium, vor allem aber auch Alter (signifikant bessere Überlebensraten konnten für Patienten < 65. Lebensjahr festgestellt werden (127)), Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen der Patienten beeinflussen maßgeblich die Wahl der Therapie (3,42).

Generell besteht Konsens darüber, dass die chirurgische Resektion des Bronchialkarzinoms immer dann als Therapie der Wahl anzustreben ist, wenn die Möglichkeit besteht, den Tumor im Ganzen und ohne Rückstände zu entfernen (3,42,127).

Dies ist allerdings nicht immer der Fall (beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wegen der oben beschriebenen frühzeitigen Fernmetastasierung nahezu nie) und stark vom Tumorstadium abhängig. So werden in der Regel Tumoren im Stadium I und II primär und ausschließlich operiert; neoadjuvante Chemotherapie wird zusätzlich eingesetzt beim Stadium IIIA mit minimalem (d.h. nur einen Lymphknoten betreffenden) und eventuell auch weiter fortgeschrittenem N2- Status. Postoperative Radiotherapie wird durchgeführt bei Tumoren mit Invasion der Brustwand und bei Sulcus-superior (Pancoast-) Tumoren nach Resektion der betroffenen Lunge und des entsprechenden Brustwandanteils sowie bei Patienten im Stadium IIIA, bei denen auf neoadjuvante Chemotherapie verzichtet wird. Ebenfalls operiert werden Tumoren des Stadiums IIIB, die eine Beteiligung der Carina, allerdings keinen N2- Status aufweisen (T4 N1); hier wird die Trachea zum Teil mitreseziert und mit dem kontralateralen Hauptbronchus anastomosiert².

Kurative Radiotherapie ist bei „inoperablen“ Patienten (z.B. bei Vorhandensein schwerer kardiopulmonaler Erkrankungen, die einen derartigen operativen Eingriff unmöglich machen) im Stadium I und II potentiell möglich; im Tumorstadium IV wird Radiotherapie als palliative Maßnahme eingesetzt. Alle Patienten erhalten darüber hinaus Bestrahlungen des Schädels bei Hirnmetastasen, der Wirbelsäule bei spinalen Kompressionssyndromen und der entsprechenden Organe und Gewebe bei anderen symptomatischen Auswirkungen des Tumors, z.B. Atemwegsobstruktionen oder Nervenlähmungen. (3,42)

² Für andere Autoren stellt ein Tumor mit einer Lokalisation von < 2 cm distal der Carina eine Kontraindikation der Operation dar; sie empfehlen primäre, potentiell kurative Radiotherapie (42)

In mehreren Studien konnte bei Patienten, deren Tumor operativ entfernt wurde, im Vergleich zu Patienten des gleichen Tumorstadiums ohne die entsprechende Operation eine signifikante Verbesserung des Überlebens nachgewiesen werden (5-Jahres-Überlebensraten im Stadium I mit Operation: ca. 70%, ohne Operation: ca. 10% sowie für alle Stadien T1, T2 M0 52- 62% und 0-8%, respektive (31)).

Auch die Wahl des Operationsverfahrens ist für die Prognose des Bronchialkarzinoms ausschlaggebend: wann immer der kardiopulmonale Status des Patienten es zulässt, sollte eine möglichst großzügige Resektion des Tumors erfolgen. Signifikant bessere Überlebensraten konnten nach Pneumonektomien im Vergleich zu (Bi-) Lobektomien oder Segment- und Wedge-Resektionen erzielt werden; die letzteren Verfahren gehen mit erhöhter Rezidiv- Gefahr einher und sind Patienten in schlechtem kardiopulmonalen Zustand vorbehalten (104). Bei Sleeve-Resektionen proximaler Bronchi allerdings können den Pneumonektomien ähnliche Langzeitergebnisse erreicht werden, die (post-) operative Morbidität und Mortalität sind reduziert, und die Funktion der Lunge bleibt erhalten (104)³.

Komplikationen können naturgemäß bei jedem Operationsverfahren auftreten. Shah et al. (104) berichten von einer Gesamtmortalität von 3,2% für den operativen Eingriff sowie die ersten 30 postoperativen Tage (4,03% für Lobektomien und 1,6% für Pneumonektomien). Ernsthafte Komplikationen wie respiratorische Insuffizienz, Lungenembolien, Empyeme, Wundinfektionen, Arrhythmien, Stimmbandlähmungen und Pneumonien traten bei 6,7% der restlichen Patienten auf.

Kontraindikationen für eine operative Therapie des Bronchialkarzinoms stellen Fernmetastasen sowie Filiae der kontralateralen Lunge, obere Einflusstauung, Stimmband- und N. phrenicus Paresen, maligne Pleuraergüsse, Pericardtamponaden, bilaterale endobronchiale Tumoren, Befall der supraclaviculären sowie der kontralateralen mediastinalen Lymphknoten und direkte Infiltration der Aorta und der Herzwand dar (3,42). Auch darf der Patient innerhalb der letzten 3 Monate keinen Myokardinfarkt erlitten haben (relative Kontraindikation bei einem Myokardinfarkt vor mehr als 6 Monaten), weder eine pulmonale Hypertonie noch eine CO₂ - Retention dürfen bestehen, und der Patient muss über eine FEV₁ von mindestens 1,1-2,4l/s, besser aber von > 2,5l/s verfügen, sodass nach Entfernung der Lunge oder des Lungenabschnitts noch eine FEV₁ von 1,3- 1,5 l/s erzielt werden kann (42).

³ Diese Ansicht wird nicht von allen Autoren geteilt, Read et al. (95) z.B. kamen zu dem Ergebnis, dass das Ausmaß der Resektion das Überleben der Patienten nicht beeinflusst.

1.3. Frühere Screening- Projekte

Die in den vorherigen Kapiteln aufgeführten Fakten und Zahlen bezüglich der seit Jahren stetig steigenden Inzidenzen und Mortalitäten, des starken kanzerogenen Potentials von Zigarettenrauch sowie insbesondere der stadienabhängigen prognostischen Unterschiede im 5-Jahresüberleben des Bronchialkarzinoms veranschaulichen die Möglichkeit und Notwendigkeit, durch frühzeitige Diagnostik dieses Tumors die Prognose der Patienten zu verbessern. Eben diese frühzeitige Diagnostik gelingt allerdings aufgrund der mangelnden Symptomatik zu Krankheitsbeginn nur in Ausnahmefällen- sie ließe sich jedoch erheblich verbessern, würde man flächendeckend besonders risikobelastete Patienten (z.B. starke Raucher) auf das Vorhandensein eines Krebsfrühstadiums untersuchen.

Dieses sogenannte „Screening“ von starken Rauchern wurde bis zum Jahre 1980 auch praktiziert: die American Cancer Society (ACS) empfahl allen starken Rauchern eine jährliche Röntgenuntersuchung des Thorax.

Die Ergebnisse mehrerer prospektiver Studien in den 1970er Jahren, die sich mit der Effektivität des Screenings beim Bronchialkarzinom befassten und von denen keine einzige eine tatsächliche Senkung der Mortalität nachweisen konnte, führten jedoch dazu, dass die ACS ihre Empfehlung zurücknahm, und das Screening wurde eingestellt (119). Seitdem (1980- 1996) ist die Inzidenz des Bronchialkarzinoms um 51% gestiegen, die Mortalität um 57% (bei Frauen sogar um 144%) (119).

Sechs nicht- randomisierte Studien wurden in den 1950er –1970er Jahren durchgeführt- vier davon unkontrolliert (Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project (1951), Veterans Administration Trial (1958), Tokyo Metropolitan Government Study (1953), South London Lung Cancer Study (1955)), zwei kontrolliert (North London Lung Cancer Study (1959), Erfurt County Germany Study (1972)).

Die Philadelphia sowie die Veteranen- Studie konnten keinen Vorteil durch das Screening erzielen, die Überlebensraten waren enttäuschend niedrig. Dies liegt allerdings vermutlich an dem für die Studie ausgewählten Patientenkollektiv: es handelte sich vornehmlich um ältere Patienten mit oftmals kardialen und alkoholbedingten Begleiterkrankungen, deren Tumoren nur in wenigen Fällen, dann allerdings mit sehr hoher perioperativer Mortalität, reseziert wurden.

Alle weiteren Studien konnten deutliche Verbesserungen durch das Screening aufweisen; es zeigten sich größere Anteile an frühen Tumorstadien, häufiger gut resezierbare Tumoren sowie eindeutig bessere Überlebensraten der Patienten. Eine Senkung der Mortalität konnte jedoch in keiner der Studien erzielt werden (92,119).

Es folgten in den 1970er Jahren vier große randomisierte kontrollierte Studien. Drei davon (das Memorial- Sloan Kettering Lung Project, das Johns Hopkins Lung Project und das Mayo Lung Project) wurden vom National Cancer Institute finanziert- sie untersuchten an insgesamt > 30000 Probanden (alle männlich, starke Raucher und > 45 Jahre alt) den Stellenwert regelmäßiger röntgenologischer bzw. sputumzytologischer Untersuchungen. Eine weitere Studie wurde in der damaligen Tschechoslowakei durchgeführt (23,24,92,118,119).

Das Design der Memorial- Sloan Kettering Studie (10.040 Probanden) sowie der Johns Hopkins Studie (10.387 Probanden) war lediglich darauf ausgelegt, den Effekt einer zytologischen Untersuchung des Sputums zusätzlich zu regelmäßigen Röntgenuntersuchungen zu ermitteln. Der Versuchsaufbau beider Studien war identisch: die Probanden wurden per Randomisierung in zwei Gruppen eingeteilt- eine Gruppe erhielt nach initialem Röntgen des Thorax in 2 Ebenen (Prävalenzuntersuchung) jährlich eine weitere Röntgenuntersuchung. Die andere Gruppe wurde in der Prävalenzuntersuchung mittels Röntgen und Sputumzytologie untersucht, anschließend erhielten die Probanden einmal jährlich eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie alle 4 Monate eine zytologische Untersuchung des Sputums.

Die Prävalenzuntersuchung der Memorial- Sloan Kettering Studie ermittelte 23 Bronchialkarzinome in der Gruppe, deren Probanden lediglich geröntgt wurden, in der anderen Gruppe fanden sich 30 Bronchialkarzinome, 9 davon wurden allein durch die Sputumuntersuchung diagnostiziert. Im Verlauf der Studie traten in der „Röntgengruppe“ weitere 121 Bronchialkarzinome auf, in der anderen Gruppe zusätzliche 114 Karzinome. Insgesamt sind dies in jeder Gruppe 144 Karzinome; das Röntgen ermittelte 41% davon, die Sputumzytologie 19%, beide Verfahren zugleich 10% .

Bei 30% aller Karzinome handelte es sich um Intervallkarzinome, sie manifestierten sich also zwischen den jeweiligen Untersuchungen durch Krankheitssymptome. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 35% in beiden Gruppen. Man kam zu der Schlussfolgerung, dass die Sputumuntersuchungen zu keinem zusätzlichen Effekt führten (32,44,75,92,118,119).

Zu dem gleichen Ergebnis- kein Benefit durch zusätzliche Sputumuntersuchungen- kam auch die Johns Hopkins Studie; hier wurden 5161 Probanden in die „Röntgengruppe“ und 5226 Probanden in die andere Gruppe randomisiert. In der Röntgengruppe traten 202 Karzinome auf, 194 Bronchialkarzinome wurden in der anderen Gruppe diagnostiziert.

Bei 50% aller dieser Tumore handelte es sich um Intervallkarzinome (27,92,118,119).

Das Design der Mayo Studie schließlich erlaubt es, Aussagen über die Effektivität des Screening mit Thoraxübersichtsaufnahmen zu machen. 10.933 Probanden (allesamt ambulante Patienten der Mayo- Klinik) unterzogen sich einer Prävalenzuntersuchung mittels Röntgen des Thorax sowie Sputumzytologie. Hier fanden sich 91 Bronchialkarzinome (0,83%), von denen später 54% reseziert wurden; die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei rund 40%. Die übrigen Probanden wurden wiederum in 2 Gruppen randomisiert: 4618 Probanden in eine Studiengruppe, deren Teilnehmer alle 4 Monate röntgenologisch und zytologisch untersucht wurden, 4593 Probanden in eine Kontrollgruppe. Diesen Probanden wurde die damals übliche Empfehlung, sich einmal jährlich einer röntgenologischen sowie zytologischen Untersuchung zu unterziehen, ausgesprochen, ohne aber im weiteren Verlauf der Studie nochmals gezielt darauf hinzuweisen.

In der Studiengruppe fanden sich nach Ende der Studienzeit 206 Bronchialkarzinome (38% im Stadium I, 46% resezierbar, 5-Jahres-Überlebensrate 33%), in der Kontrollgruppe 160 Tumore (25% im Stadium I, 32% resezierbar, 5-Jahres-Überlebensrate 15%). Die Bronchialkarzinom-inzidenz in der Studiengruppe war somit um 29% höher als in der Kontrollgruppe.

Trotz der besseren Ergebnisse der Studiengruppe in Hinsicht auf Stadienverteilung und Überlebensraten gab es dennoch in dieser Gruppe mehr tumorbedingte Todesfälle: 122 im Vergleich zu 115 in der Kontrollgruppe; die Mortalität ist demnach um 6% höher in der Gruppe, deren Probanden sich regelmäßigen Untersuchungen unterzogen (34,79,92,118,119).

Im Rahmen der tschechischen Studie nahmen 6364 männliche Probanden im Alter von 40-64 Jahren an der Prävalenzuntersuchung (Röntgen und Sputumzytologie) teil. Bei 18 Probanden fanden sich Bronchialkarzinome, und sie wurden von der weiteren Durchführung der Studie ausgeschlossen. Die restlichen Probanden wurden wiederum in 2 Gruppen randomisiert: die Teilnehmer der Studiengruppe (3172 Probanden) erhielten über einen Zeitraum von 3 Jahren Röntgen- und Sputumuntersuchungen in 6- monatlichen Abständen, die der Kontrollgruppe (3174 Probanden) wurden 3 Jahre lang überhaupt nicht untersucht.

Es folgte ein ebenfalls etwa 3-jähriger Zeitraum, in dem nun die Teilnehmer beider Gruppen gleichermaßen eine jährliche Röntgenuntersuchung erhielten. In der ersten Hälfte der Studie fanden sich 36 Bronchialkarzinome in der Studiengruppe (72% durch das Screeningprogramm diagnostiziert, 28% fielen durch Symptome auf; 54% im Stadium I und II, 25% konnten reseziert

werden, 5-Jahres-Überlebensrate 25%, insgesamt 28 Todesfälle) sowie 19 Karzinome in der Kontrollgruppe (alle fielen durch Symptome auf bzw. wurden per Autopsie gesichert; 21% im Stadium I und II, 16% wurden reseziert, 3-Jahres-Überlebensrate 0%, 18 Todesfälle).

Im zweiten Teil der Studie fanden sich in der Studiengruppe 35 Bronchialkarzinome, die durch die Screeninguntersuchungen gesichert werden konnten sowie 37 weitere Intervallkarzinome (Kontrollgruppe: 38 durch Screening entdeckte Tumore, 25 Intervallkarzinome).

Insgesamt verstarben während der Studienzeit 85 Patienten in der Studiengruppe und 67 in der Kontrollgruppe.

Im ersten Studienabschnitt lag die Lungenkrebsmortalität in der Studiengruppe um 50% höher als in der Kontrollgruppe; auf die gesamte Studienzeit bezogen war sie um 27% höher in der Gruppe, deren Teilnehmer sich regelmäßig untersuchen ließen (63,92,118,119).

Diese auf den ersten Blick ernüchternden Ergebnisse (nicht nur war es misslungen, eine Senkung der Lungenkrebsmortalität durch das Screening zu erzielen- die Untersuchungen schienen den Patienten sogar zu schaden) führten dazu, dass Screeninguntersuchungen in Bezug auf das Bronchialkarzinom für lange Zeit in Verruf gerieten und eingestellt wurden.

1.4. Warum Niedrigdosis-CT?

Von den groß angelegten prospektiven randomisierten Studien, die in den 1970er Jahren zur Früherkennung des Bronchialkarzinoms durchgeführt wurden, konnte keine eine tatsächliche Senkung der Mortalität nachweisen. Die Gründe dafür liegen eventuell an im Nachhinein festgestellten unzureichenden Studiendesigns, deren Potentiale keine statistischen Aussagen in Bezug auf die Mortalitätssenkung zulassen (24,119). Dieser Fragestellung wird im Diskussionsteil der Arbeit nachgegangen.

Fakt ist allerdings, dass Spezifität und Sensitivität einer konventionellen Röntgenaufnahme in Bezug auf (eventuell nur wenige Millimeter große) Lungenrundherde sehr gering sind (s.u.). Mit Einführung der Computertomographie und insbesondere der Spiral-CT hingegen steht nun ein diagnostisches Instrument mit sehr guter Sensitivität für eben diese Lungenrundherde zur Verfügung (16,21). Die Strahlenbelastung für den Patienten ist allerdings bei

Standarduntersuchungsprotokollen zu hoch (bis 27mSv), als dass man sie – was im Rahmen eines Screeningprojektes der Fall wäre- einer großen Zahl eigentlich gesunder Menschen zumuten sollte. Studien konnten jedoch zeigen, dass eine erhebliche Reduktion der Strahlendosis (auf 0,6 -1,1 mSv) vorgenommen werden kann, ohne dass die Sensitivität für kleine Lungenrundherde wesentlich abnimmt (37,99).

Die Niedrigdosis- Computertomographie stellt somit ein vielversprechendes, sensitives und sicheres Verfahren zum Bronchialkarzinom- Screening dar.

1.4.1. Technische Grundlagen der Computertomographie

Die Computertomographie ist ein radiologisches Verfahren, welches überlagerungsfreie Transversalschnittbilder von hoher Kontrastauflösung als Schwächungs- bzw. Dichtebilder wiedergibt. Dabei dreht sich ein zumeist mechanisch miteinander verbundenes System aus Röntgenröhre und Detektoren kreisförmig um das zu untersuchende Objekt. Die Detektoren, ungefähr 100mal sensitiver als ein normaler Röntgenfilm, messen die nach Durchstrahlung des Objektes verbleibende Strahlenintensität, welche naturgemäß von der relativen Röntgendichte der jeweiligen Organe und Gewebe abhängt, und setzen sie in verstärkte elektrische Signale um. Zwei grundsätzlich verschiedene Scannertypen von Einzeilen- Computertomographen werden unterschieden:

1. Computertomographen mit drehender Röhre und feststehendem Detektorenkranz.
2. Rotationsscanner mit sich drehenden Detektoren. Röhre und Detektoren sind wie oben beschrieben miteinander verbunden und beschreiben eine Kreisbahn um den unbewegten Patienten. Detektorenfächer besitzen zwischen 700 und 1000 Detektoren und erreichen Scanzeiten von 0,7-1 Sekunde. Nach der Aufnahme fährt der Tisch den Patienten zur nächsten Schichtebene.

Weitere Bestandteile der Untersuchungseinheit sind neben dem Patientenlagerungstisch:

- das Bedienpult, in das Patientendaten, Funktionseinstellungen und Steuerungsbefehle eingegeben werden können
- ein Hochspannungsgenerator
- ein in der Horizontalachse zur Anfertigung schräger Schichten kippbarer Stahlrahmen (Gantry), in dem sich Lichtvisier, Röntgenröhre und Detektoren befinden und durch dessen Öffnung der Tisch geschoben wird. Als Röntgenröhren dienen Drehanodenröhren mit hoher Dosisleistung und einer Anodenbelastung von rund 150 kW. Mit zwei Brennfleckgrößen erreichen sie kurze Aufnahmezeiten; die Röhrenspannung beträgt 120-150kV, der Röhrenstrom liegt meist zwischen 10 und 150 mA. Die Detektoren bestehen in der Regel aus Kristallszintillatoren oder aus Hochdruckionisationskammern, in denen die Röntgenstrahlen ein Edelgas, meist Xenon, ionisieren und so elektrische Signale erzeugen.
- Der eigentliche Computer, der schließlich alle Vorgänge steuert, Messdaten bzw. bereits logarithmierte und digitalisierte Rohdaten erfasst und speichert sowie mittels Bildwiedergabeeinrichtungen Bildrekonstruktion und –verarbeitung realisiert.
- Mit Hilfe einer Laserkamera können die digitalisierten Daten auf einen Röntgenfilm abgebildet werden (hard copy).

Zur Bildberechnung wird das Querschnittsbild in kleine Quadranten aufgeteilt (Bildelemente oder sog. Pixel (= picture elements)), deren Größe abhängig von der Größe des Objektbereiches ist. Die Dicke der jeweiligen Transversalschicht wird von der Breite des gebündelten Röntgenstrahls bestimmt und kann von 1- ca. 12mm variiert werden.

Schichtdicke und Größe der Pixel bestimmen das Auflösungsvermögen: Eine abnehmende Pixelgröße bedingt eine Verbesserung der Ortsauflösung bei Verringerung der Kontrastauflösung (der kleinste noch erkennbare Dichteunterschied zwischen einem Objektdetail und seiner Umgebung). Eine sehr gering gewählte Schichtdicke dagegen beeinflusst das Signal- Rausch-Verhältnis ungünstig, und die Kontrastauflösung verschlechtert sich.

Wird die Größe eines Pixels mit der gewählten Schichtdicke multipliziert, errechnet sich als resultierende Größe ein Volumenelement (sog. Voxel).

Voxel= Pixel x Schichtdicke

Für jedes einzelne Voxel wird der oben beschriebene Schwächungswert berechnet und vom Computer nach Logarithmierung und Digitalisierung nach einer gewissen Latenzzeit (Bildrekonstruktionszeit) über verschiedene Graustufen bildhaft angeordnet.

Bei der Bildrekonstruktion entspricht jedes Bildelement einem Volumenelement, und der Grauwert jedes Pixels repräsentiert den Absorptionswert des jeweiligen Voxels. Dieser Absorptionswert wird in sog. Hounsfield- Einheiten (HE; nach dem Erfinder der CT) angegeben. Willkürlich wurde der Dichtewert von Wasser als Referenzwert auf 0 HE und der von Luft auf -1000 HE festgelegt. Knochenkompakta erreicht Werte von bis zu 3000 HE. Jeder Dichtewert dieser ca. 4000 HE umfassenden Skala kann prinzipiell in Zahlenwerten ausgedrückt und anschließend in Graustufen umgesetzt werden- das menschliche Auge würde sie jedoch nicht voneinander differenzieren können, ist es dem Betrachter doch lediglich möglich, zwischen max. 20 Graustufen und 30- 40 Farbstufen zu unterscheiden. Er würde beispielsweise den diagnostisch wichtigen Weichteilbereich nur als eine einzige Graustufe erkennen.

Um auch feinere Dichteunterschiede kontrastreich darstellen zu können, wurde die sog. Fenstertechnik eingeführt, in der ein willkürlich einstellbarer Dichtebereich auf die verschiedenen Graustufen aufgespreizt wird. Im Fall der Thorax- Computertomographie unterscheidet man zwischen Lungenfenstern (Fensterlage um -700 HE), Weichteilfenstern (um 0 HE) und Knochenfenstern (um 400 HE). Die jeweiligen Strukturen werden in der Beschreibung im Vergleich miteinander als iso-, hypo- oder hyperdens charakterisiert.

Eine weitere Erhöhung des Dichtunterschiedes in den Weichteilen kann durch Anwendung von unterschiedlichen Kontrastmitteln erreicht werden; man unterscheidet zwischen wasserlöslichen (meist organische Verbindungen der Trijodbenzoesäure, die sich gut zur intravasalen Applikation eignen und die relativ schnell, meist über die Niere, ausgeschieden werden) und nicht-wasserlöslichen Kontrastmitteln (meist Bariumsulfat, z.B. zur Darstellung des Gastrointestinaltraktes).

Selbstverständlich kann es auch bei der CT zu Entstehung von Artefakten kommen, z.B. bei extremen Absorptionsunterschieden bei metalledichten Fremdkörpern oder an Luft/ Weichteil-Knochengrenzen (Dichtesprungartefakte). Ringartefakte entstehen durch fehlenden Abgleich unterschiedlich empfindlicher Detektoren; sie sind durch regelmäßige Kalibrierungen zu vermeiden.

Bewegungsartefakte werden durch Bewegungen der Patienten (z.B. Atemexkursionen) oder der Organe (Peristaltik, Gefäßpulsationen, usw.) hervorgerufen.

Der Partialvolumeneffekt ist weniger ein Artefakt als eine methodenbedingte Ungenauigkeit der Darstellung, wenn in einem Voxel Strukturen unterschiedlicher Dichte gemessen werden, als Dichtewert aber der Mittelwert angezeigt wird.

Zusätzliche Funktionen wie z.B. nachträgliche Distanzbestimmungen, Vergrößerungen, Winkelmessungen und Flächen- sowie Volumenbestimmungen in bestimmten Regionen (regions of interest =ROI), dreidimensionale Darstellungen der erfassten Strukturen, die Bestimmung des Mineralsalzgehaltes in Knochen sowie die Beurteilung der regionalen Hirndurchblutung nach Xenon- Inhalation können ebenfalls im Rahmen der computertomographischen Diagnostik durchgeführt werden.

Die „Spiral-CT“ ermöglicht die Datenerfassung bei kontinuierlicher Rotation des Röhren-Detektorsystems und gleichzeitigem Tischvorschub. Innerhalb kürzester Zeit kann auf diese Weise z.B. eine CT- Aufnahme des Thorax während eines Atemstillstandes angefertigt werden. Die durch Atemexkursionen verursachten Bewegungsartefakte können so vermieden, ebenso wie seltener wichtige Strukturen durch Atembewegungen verfehlt werden. Durch den Einsatz von überlappender Bildrekonstruktion lassen sich auch sehr kleine Rundherde von nur wenigen Millimetern relativ sicher erkennen.

Die Strahlenbelastung der jeweiligen untersuchten Körperschicht beträgt bei der CT 10-20 mGy, die Oberflächendosis erhöht sich jedoch bei mehreren Schichten durch die Streustrahlung benachbarter Schichten. (18,36,68,69,84)

Eine weitere Verbesserung der Technologie wurde durch die Entwicklung von sog. Mehrzeilenscannern erzielt: auf diesen Sachverhalt wird in Kapitel V- Ausblick- eingegangen.

1.4.2. Spezifität und Sensitivität

Ein wichtiges Kriterium für die Bewertung von Screening- Tests ist die Validität. Sie beinhaltet die Begriffe Spezifität und Sensitivität sowie positiver und negativer Vorhersagewert.

Unter der Sensitivität eines Test versteht man sein Vermögen, Kranke innerhalb der Studienpopulation auch wirklich als solche zu identifizieren.

Die Spezifität beschreibt die Eigenschaft des Testverfahrens, Gesunde auch korrekterweise als gesund einzuordnen. Ist ein Untersuchungsverfahren zu wenig empfindlich, entgehen dem Untersucher zu viele Krankheitsfälle, und die Zahl der Falsch- negativen Testpersonen steigt.

Bei mangelnder Spezifität werden gesunde Probanden fälschlich als krank identifiziert, und diese sog. Falsch- positiven Personen werden unnötig beunruhigt und zur weiteren (eventuell invasiven) diagnostischen Abklärung überwiesen.

Der positive (negative) Vorhersagewert gibt den Prozentsatz an Probanden mit richtig positivem (richtig negativem) Test von allen Probanden mit positivem (negativem) Testergebnis an; er definiert die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Testperson mit positivem (negativem) Ergebnis auch wirklich krank (gesund) ist.

Diese Validitätsparameter, insbesondere die Sensitivität, sind für konventionelle Röntgenaufnahmen im Bezug auf kleine Lungenrundherde gering.

Strauss gibt eine Sensitivität von 54,3- 84,3% an, die Spezifität liegt bei 90,2- 99,6%, positiver und negativer Vorhersagewert betragen 5,8- 47,3% und 99,8- 99,9%, respektive (118). Die Sensitivität ist naturgemäß abhängig von der Größe des Lungenrundherdes. So werden weichteildichte Herde mit einem Durchmesser von < 6mm nur in Ausnahmefällen auf Röntgenübersichtsaufnahmen erkannt, bei einer Größe von 6- 10mm wurde eine Sensitivität von rund 50% ermittelt (24). Auch Rundherde, deren Durchmesser größer als 10mm ist, werden auf konventionellen Röntgenaufnahmen aufgrund von Überlagerungsphänomenen durch ossäre und weichteildichte Strukturen häufig übersehen: Studien von Sone und Austin ermittelten die durchschnittliche Größe nicht diagnostizierter Lungenrundherde in Röntgenübersichtsaufnahmen- sie betrug bis zu 34mm (5) und 35mm (113).

Kaneko et al. verglichen die Fähigkeit der Rundherd- Erkennung mittels konventionellem Röntgen (nur 4 von 15 Rundherden wurden ermittelt) und Niedrigdosis- Spiral- CT (sämtliche Herde wurden diagnostiziert) (59).

Mit der Computertomographie steht somit ein diagnostisches Verfahren zur Verfügung, dessen Sensitivität in Bezug auf Lungenrundherde aufgrund der überlagerungsfreien Querschnittbilder und des hohen Kontrastes zwischen lufthaltigem Lungenparenchym und weichteildichtem Tumorgewebe wesentlich höher ist und auch lediglich 1-2mm große Herde darstellen kann (14,88). Sone et al. geben in einer Studie vom Jahre 1997 für die konventionelle CT eine Sensitivität von 83% an, die Spezifität betrug 97% (114).

Durch die Technologie der Spiral- CT kann die Sensitivität weiter gesteigert werden.

Eine Studie von Diederich et al. verglich an einem Patientengut von 20 Patienten mit pulmonal metastasiertem Primärtumor die Treffsicherheit der helikalen CT mit den Ergebnissen der anschließend durchgeführten operativen Resektion und histologischen Klassifizierung der Filiae.

Die Sensitivität für pulmonale Rundherde lag deutlich höher als in ähnlichen Studien mit sequentieller CT und erreichte 100% für Herde > 10mm, 95% für Herde >5mm und 66% für Herde, deren Durchmesser 5mm oder weniger betragen (16).

Hauptursachen für die relativ unbefriedigende Sensitivität bei der Diagnostik sehr kleiner Herde stellen Fehleinschätzungen in der Abgrenzung eines tatsächlichen Herdes von Gefäßquerschnitten sowie Ermüdungserscheinungen der Begutachter dar. Diese Ermüdungserscheinungen lassen sich jedoch durch eine Zweitbefundung durch den selben oder einen anderen Radiologen verringern. Ebenso kann eine Verbesserung der Sensitivität durch die Befundung am Monitor in Ergänzung zur Hard-copy-Begutachtung erzielt werden; ideal sind Modalitäten wie z.B. der Einzelbild- und Cine-Mode-Modus (103,123). Diese Tatsachen wurden bei der Durchführung der Bildbefundung im Rahmen der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie in Münster berücksichtigt (s. Kapitel III, Material und Methoden).

Auch weitere Autoren betonen die Überlegenheit der Sensitivität helikaler CT-Techniken im Vergleich zu konventionellen, sequentiellen CT-Untersuchungen bei gleicher Schichtdicke (12,96), wobei sich die Anzahl diagnostizierter Rundherde durch überlappend rekonstruierte Aufnahmemodi weiter steigern lässt. Hier werden auch Läsionen von geringerem Durchmesser als die Schichtdicke häufiger und sicherer erkannt (11,15).

Die o.g. Aussagen beziehen sich allerdings auf intrapulmonal raumfordernd wachsende Tumoren. Die Sensitivität für rein endobronchiale Tumoren dürfte auch mit Hilfe der helikalen CT-Technologie aufgrund des oben beschriebenen Partialvolumeneffektes deutlich geringer sein (24).

Ebenso problematisch ist die exakte artdiagnostische Zuordnung des Lungenrundherdes, da diese für den betroffenen Patienten mit enormen Konsequenzen verbunden sein kann. Denkbar sind neben dem Bronchialkarzinom weitere maligne Läsionen wie Karzinoide und Metastasen sowie eine Vielzahl benigner Veränderungen (Granulome, Hamartome, intrapulmonale Lymphknoten, fokale Infektionen, usw.). Diese benignen Veränderungen sind in der Tat auch bei starken Rauchern sehr häufig und liegen in 90-95% einem diagnostizierten Lungenrundherd zugrunde (20). Um dem Patienten unnötige invasive diagnostische Verfahren bei eigentlich benignen Läsionen zu ersparen, ist demnach die korrekte Dignitätszuordnung des Rundherdes von großer Wichtigkeit. Als wichtigster Hinweis auf Benignität gilt neben dem (jedoch seltenen) Vorhandensein von Fett der Nachweis typischer Verkalkungen (schollig beim Hamartom, schalenförmig beim Granulom), die zwar auch beim Bronchialkarzinom vorkommen, dort jedoch anders konfiguriert sind (meist inhomogen und z.B. exzentrisch oder stippchenförmig)(24).

Des Weiteren korreliert häufig die Größe einer Läsion mit ihrer Dignität (14,80). Kim et al. ermittelten in einer Studie bei Patienten mit bereits gesichertem resezierbarem Bronchialkarzinom bei zusätzlich diagnostizierten Lungenrundherden einen Anteil an malignen Läsionen von 50% bei Herden, die 10 mm und größer waren. Dagegen fanden sich bösartige Befunde bei Herden von weniger als 5mm Größe lediglich in 3% der Fälle (60).

Ebenso kann die Fähigkeit, Kontrastmittel anzureichern, einen Hinweis auf die Dignität der Läsion liefern. Swensen et al. untersuchten die Kontrastmittelanreicherung von Lungenrundherden und ermittelten, dass ein Enhancement von $>15\text{HE}$ in standardisierten Injektionsprotokollen als diagnostisches Kriterium mit einer Sensitivität von 98% bei einer Spezifität von 58% genutzt werden kann (120).

Auch die Beobachtung eines Herdes im zeitlichen Verlauf kann wichtige Hinweise auf die Dignität der Läsion geben, da maligne Tumoren meist ein mit Hilfe der CT gut zu dokumentierendes (133) Wachstum aufweisen. Eine Größenkonstanz über einen Zeitraum von 2 Jahren gilt als Hinweis für die Benignität eines Rundherdes. Es besteht allerdings die Gefahr, dass der Tumor im Kontrollintervall zur Ausbildung von Metastasen führt (132,133,134) und somit die Prognose des betroffenen Patienten erheblich verschlechtert.

Zur nicht- invasiven Dignitätszuordnung sind somit strikte diagnostische Algorithmen erforderlich; viele basieren lediglich auf Größe und Dichte der jeweiligen Läsion und beinhalten davon abhängige weitere diagnostische Schritte (19). Der Algorithmus der hier beschriebenen Bronchialkarzinom- Screening Studie der Universität Münster wird im Kapitel III, Material und Methoden, erläutert.

1.4.3. Überlegungen zur Strahlenbelastung

Zur Beurteilung der Auswirkungen einer Strahlenexposition auf den Organismus wurde das Prinzip der „effektiven Äquivalentdosis“ entwickelt, in welche unter anderem die Art der Strahlung und die jeweils exponierten Organe mit entsprechender Strahlenempfindlichkeit einbezogen werden (19,24). Sie wird in der Einheit „Sievert“ angegeben und ermöglicht es, die entsprechende Exposition des Gesamtorganismus zu errechnen. Man geht davon aus, dass die gleiche Äquivalentdosis unabhängig von der Art der Strahlung mit der gleichen Wahrscheinlichkeit zur Induktion eines malignen Tumors führt (24).

Die effektive Äquivalentdosis einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen wird mit Werten von 0,08- 0,25 mSv angegeben; das Risiko für Frauen ist dabei wegen der strahlensensiblen Mamma stets höher als bei Männern (19,69).

Die Exposition bei computertomographischen Standardprotokollen (120-140 kV, 100-630 mAs) liegt zwischen 3 und 27 mSv, bei einigen Untersuchungen muss mit Organdosen bis 70 mSv gerechnet werden (19,38,49,58,67,69,76,83,128). Diese Werte erscheinen im Vergleich zu der jährlichen Exposition aus natürlichen Strahlenquellen in Deutschland sehr hoch (kosmische Strahlung, terrestrische Strahlung, orale Aufnahme und Inhalation von Radon und seinen Zerfallsprodukten bedingen in Deutschland eine Exposition von im Mittel 2,1 mSv pro Jahr (8,19))- zu hoch, als dass sie im Rahmen eines Screeningprojektes gegenüber einer Vielzahl eigentlich gesunder Probanden zu verantworten wäre.

Durch im Algorithmus vorgesehene Wiederholungsuntersuchungen würde sich die Exposition weiter vervielfachen. Derartige Projekte sind somit nur denkbar, wenn es gelingt, die Strahlenbelastung des vorgesehenen Untersuchungsprotokolls zu senken.

Eine Reduktion der Strahlendosis in der Computertomographie führt durch das erhöhte Bildrauschen zunächst zu einer Verschlechterung der Niedrigkontrastauflösung. Betroffen sind also insbesondere Strukturen von geringeren Absorptionsunterschieden. Das Lungengewebe allerdings weist zwischen weichteildichten Lungenrundherden und lufthaltigem Lungenparenchym hohe Dichteunterschiede auf, sodass auch bei erheblicher Reduktion der Strahlendosis (bis auf 0,3 mSv bei Männern und 0,55 mSv bei Frauen (18,19,24)) eine zuverlässige Diagnostik der Rundherde erfolgen kann (37,99).

Diederich et al. (17) berechneten für ein Niedrigdosis- CT-Protokoll (120kV, 25mAs, Pitch 2, s.u.) die Anzahl richtig positiver Befunde für Lungenrundherde von >10 mm (100%), >5 mm (92%) und ≤ 5 mm (67%).

Die Strahlenexposition lässt sich durch Verwendung von Halbleiterdetektoren weiter senken (98).

Das Hauptrisiko der Strahlenexposition besteht in der Induktion maligner Tumoren. Die daraus resultierende Mortalität steht einer potentiellen Senkung der Mortalität durch Screeninguntersuchungen entgegen (24). Genaue Aussagen über die tatsächliche Wahrscheinlichkeit der Tumorentwicklung durch Röntgenstrahlen liegen allerdings nicht vor- Abschätzungen der International Commission on Radiological Protection (ICRP), einer

Unterorganisation der UNO, beruhen auf Ereignissen, bei denen die Strahlenexpositionen sehr viel höher lagen und z.T. durch andere Strahlenarten hervorgerufen wurden (z.B. Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki).

Die ICRP ermittelte bezüglich der Krebsentstehung durch Strahlung ein Risiko von 5%/Sv. Die einmalige Exposition von 100 Individuen mit einer Dosis von 1 Sv würde demnach bei 5 Personen ein malignes Leiden hervorrufen (21,55). Bei Kindern ist ein höheres Risiko zu erwarten (15%/ Sv bis zum 10. Lebensjahr), ältere Menschen wären weniger betroffen (3%/ Sv). Ob dem allerdings tatsächlich so ist, kann nicht sicher bewiesen werden.

Sowohl ein geringeres Risiko (nur gering geschädigte Zellen) als auch ein höheres Risiko (weniger letal geschädigte Zellen) sind durch die im Vergleich zu den der ICRP vorliegenden Ereignissen geringeren Strahlenexpositionen denkbar (24).

Wird eine lineare Dosis- Wirkungs- Beziehung angenommen (57), würde nach der 5%/Sv- Regel die Strahlenbelastung durch ein Niedrigdosis- CT Protokoll (also etwa 1mSv) bei 5 von 100.000 exponierten Probanden ein Malignom auslösen.

Die Frage, in wie weit sich die Strahlenbelastung bei der helikalen CT- Technik von der bei sequentiellen Techniken unterscheidet, wird im übrigen kontrovers diskutiert: es gibt Angaben, in denen die Belastung als gleichwertig aufgefasst wird, andere Meinungen dotieren eine 1,1- 1,3fach höhere Belastung (45).

Zur tatsächlichen Reduktion der Dosis bei der CT gibt es verschiedene Möglichkeiten.

Diederich et al. variierten in einer Studie (18) mehrere Kombinationen aus folgenden Ansätzen:

- Reduktion des Röhrenstroms (mAs). Die Strahlenqualität wird nicht verändert, lediglich die Anzahl der Röntgenquanten nimmt ab. Es resultiert allerdings das oben beschriebene vermehrte Bildrauschen. (Mayo et al. konnten ebenfalls nachweisen, dass trotz zweifacher Reduktion des Röhrenstroms noch ausreichende Bildqualitäten zur Diagnostik auch sehr kleiner Lungenrundherde erreicht werden. (70))

- Erhöhung des Pitch- Faktors. Jener beschreibt das Verhältnis zwischen Tischvorschub pro Röhrenumdrehung und Schichtkollimation (dies ist die Breite des gebündelten Röntgenstrahls, der den Patienten durchdringt). Bei schnellerem Tischvorschub wird die Expositionszeit verkürzt, und aus einer Erhöhung von Pitch1 auf Pitch2 beispielsweise resultiert bei gleicher Schichtdicke eine Halbierung der Strahlenbelastung.

Auch eine Verminderung der Röhrenspannung ist prinzipiell denkbar- dies führt allerdings auch zu einer Veränderung der Strahlenqualität (weichere Strahlung) und somit zu verstärkten Expositionen an der Hautoberfläche (18,19).

II. Zielsetzung

Im Rahmen der Bronchialkarzinom- Screening- Studie der Universität Münster wurden über einen Zeitraum von 7 Jahren asymptomatische starke Raucher mittels Niedrigdosis- CT auf das Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms untersucht.

Ziel der Prävalenzphase war es, zunächst die genaue Prävalenz an weichteildichten Lungenrundherden bei starken Rauchern zu errechnen. Mittels eines auf Größe, Dichte, Morphologie und Wachstumsverhalten basierenden nicht- invasiven Algorithmus wurden die diagnostizierten Rundherde während der Inzidenzphase über mehrere Jahre kontrolliert, um den Anteil an größenregredienten, -konstanten, -progredienten und neu aufgetretenen Läsionen zu ermitteln. Malignitätssuspekte Herde wurden sowohl in der Prävalenz- als auch in der Inzidenzphase der Studie biopsiert und so der jeweilige Anteil an Bronchialkarzinomen (Prävalenz und Inzidenz) und die Anzahl an unnötigen invasiven diagnostischen Eingriffen bei eigentlich benignen Läsionen ermittelt. Die Bronchialkarzinome der Prävalenz- und Inzidenzphase wurden hinsichtlich Größe, Stadium, Histologie und Resektabilität verglichen.

Bronchialkarzinome, welche sich zwischen den Kontrollintervallen durch das Auftreten von Krankheitssymptomen manifestierten, wurden als Intervallkarzinome erfasst und ebenfalls hinsichtlich Stadienverteilung, Resektionsraten und histologischer Verteilung mit den durch Screeninguntersuchungen diagnostizierten Karzinomen verglichen.

Die Aufgabe des Doktoranden bestand dabei im wesentlichen darin, die zur Auswertung der Studienergebnisse benötigten Daten aus Medosssystem und institutseigener Datenbank zu einer umfassenden Datei zusammenzuführen. Dabei wurde zum Zeitpunkt des Studienendes für jeden Probanden das Alter bei Studienbeginn, der jeweilige Untersuchungszeitraum zwischen erstem und letztem CT, die Gesamtzahl an Untersuchungen und sämtliche diagnostizierte Rundherde erfasst. Anschließend wurde jeder in der Studie ermittelte Lungenrundherd hinsichtlich Größe, Dichte (kalk- oder weichteildicht) und Verlauf (progredient, regredient, zurückgebildet, unverändert, neu aufgetreten) eingeordnet und die Anzahl, Stadienverteilung, Größe, Histologie und Resektabilität der diagnostizierten Bronchialkarzinome ermittelt. Probanden, welche nicht zu Nachuntersuchungen ihrer kontrollbedürftigen Herde erschienen waren, wurden telefonisch kontaktiert, um, wenn möglich, Termine für eine abschließende Untersuchung zu vergeben oder den Gesundheitszustand der Patienten zu erfragen.

III. Material und Methoden

3.1. Vorüberlegung zu Screeninguntersuchungen

Bei Screeninguntersuchungen handelt es sich um (zumeist) groß angelegte Projekte, deren Ziel in der Verbesserung der Gesundheit sowohl des einzelnen Patienten als auch der gesamten Bevölkerung besteht. Sie fallen in den Bereich der Krankheitsprävention- genauer in den Bereich der Sekundärprävention, deren Aufgabe es ist, im Rahmen von Früherkennungsmaßnahmen Krankheiten in der präklinischen (also noch asymptomatischen) Phase zu diagnostizieren. Untersucht werden demnach freiwillige Probanden, die zwar zum Zeitpunkt der Untersuchung symptomfrei, also subjektiv gesund sind, bei denen allerdings aufgrund eines gewissen Risikoprofils der Verdacht besteht, dass sie an der entsprechenden Krankheit leiden könnten.

In wieweit eine Krankheit im Frühstadium erkannt werden kann, hängt zum einen von Art und Güte des angewandten Testverfahrens ab- zum anderen aber auch davon, ob für die betreffende Krankheit überhaupt ein solches Frühstadium existiert. Es bestehen also Einschränkungen sowohl für die Durchführung und Methodik der Untersuchungen als auch für die Auswahl der in Frage kommenden Krankheitsbilder.

Bereits im Jahre 1968 wurden zu dieser Problematik von Wilson und Jungner in ihrer WHO-Schrift zehn Bedingungen definiert, die bei Screeninguntersuchungen erfüllt sein müssen (131) und die bis zum heutigen Zeitpunkt als Grundlage für die Anforderungen dienen, welche die Reichsversicherungsordnung an Screeningprogramme stellt, damit sie auf Bevölkerungsebene durchgeführt werden können.

Diese zehn Punkte lauten wie folgt:

1. „Bei dem untersuchten Krankheitsbild muss es sich um ein wichtiges Gesundheitsproblem handeln.“ *Dies trifft in bezug auf das Bronchialkarzinom voll und ganz zu- die hohen Prävalenzen, Inzidenzen und Mortalitäten (s. Kapitel 1.2.1 und 1.2.6.) machen es weltweit zu einem der bedeutsamsten Krankheitsbilder.*
2. „Für die entdeckten Patienten muss die Möglichkeit der effektiven Therapie dieser Erkrankung bestehen.“ *Diese wurde in Kapitel 1.2.8. erläutert.*

3. „Möglichkeiten für weitere diagnostische Abklärung und Behandlung müssen vorhanden sein.“ *Diese sind zum Beispiel kontrastmittelunterstützte CT-Untersuchungen mit geringerer Schichtdicke oder diagnostische Probenentnahmen aus verdächtigen Arealen.*
4. „Es muss ein diagnostizierbares Frühstadium der betreffenden Krankheit existieren.“ *Auch dies trifft zu: wird das Bronchialkarzinom in einem frühen Stadium diagnostiziert, sind die Heilungschancen sehr gut (s. Kapitel 1.2.6.)*
5. „Es müssen adäquate Tests oder Untersuchungsverfahren zur Verfügung stehen.“ *Die Niedrigdosiscomputertomographie stellt aus den in Kapitel 1.4. genannten Gründen ein sehr valides Testverfahren in bezug auf das Bronchialkarzinom dar.*
6. „Das Testverfahren muss für die Bevölkerung akzeptabel sein.“ *Ein Kritikpunkt gegen die Computertomographie als diagnostisches Verfahren für Screening- Untersuchungen ist die relativ hohe Strahlenbelastung, der meist gesunde Probanden ausgesetzt werden. Diese kann allerdings deutlich reduziert werden, ohne dass die Bildqualität bedeutend abnimmt.*
7. „Der natürliche Verlauf der Erkrankung, d.h. die Entwicklung vom latenten zum manifesten Stadium, sollte hinreichend bekannt sein.“ *Dies ist der Fall; s. Kapitel 1.2.5., 1.2.6. und 1.2.7.*
8. „Es muss eindeutig definiert sein, wer als Patient behandelt werden soll.“ *Die Einschlusskriterien für die Studie der Uniklinik Münster werden in Kapitel 3.2. dargestellt. Sinnvoll ist in jedem Fall die Auswahl einer Patientenpopulation, in der etwa prädisponierende Risikofaktoren vorhanden sind, oder deren Probanden in den Altersgipfel der Erkrankung fallen.*
9. „Die Kosten sowohl der Diagnostik als auch der anschließenden Therapie der Erkrankung sollten in Relation zu den insgesamt für die medizinische Versorgung aufgewandten Kosten gesetzt werden.“ *Auch dieser Aspekt wird im Kapitel V, Diskussion behandelt.*
10. „Screeninguntersuchungen sollten einen kontinuierlichen Prozess darstellen.“

Das Bronchialkarzinom stellt somit aus den oben genannten Gründen ein für Screeninguntersuchungen gut geeignetes Krankheitsbild dar: es handelt sich um ein globales gesundheitliches Problem, und es existiert ein gut therapierbares, jedoch meist symptomloses Frühstadium, das mit Hilfe der Filteruntersuchungen frühzeitig diagnostiziert werden könnte (s.o.).

Auch die Niedrigdosis- Computertomographie wird den Anforderungen gerecht: sie verbindet eine hohe Spezifität und Sensitivität in Bezug auf kleine Lungenrundherde mit einer relativ geringen Strahlenexposition für die untersuchten Probanden. Sie stellt somit derzeit den einzigen praktikablen Ansatz zum Bronchialkarzinomscreening dar (24).

Der Nachweis eines Lungenrundherdes erlaubt allerdings meist noch keine Rückschlüsse über die genaue Dignität der Läsion (s. Kapitel 1.4.2.). Weitere Testverfahren wie kontrastmittelunterstützte Computertomographie, MRT, PET oder Biopsien zur Verifizierung der diagnostizierten Läsionen sind bei dem zu erwartenden hohen Anteil benigner Veränderungen (Granulome, Hamartome, etc.) primär nicht durchführbar.

Es gilt also, einen möglichst nicht- invasiven Algorithmus zur Dignitätsbestimmung zu definieren. Wie in Kapitel 1.4.2. bereits erwähnt, eignen sich zu dem Zweck insbesondere die Charakterisierung von Morphologie, Größe und Dichte des Herdes sowie dessen zeitliche Beobachtung in Hinsicht auf eine eventuelle Wachstumsprogredienz (24).

Henschke et al. schlagen ein Paradigma vor, welches invasive Diagnostik wie Biopsien oder Resektionen nur bei weichteildichten Rundherden über 10mm Größe oder bei nachgewiesenem Wachstum beinhaltet (48).

Dies sind die Parameter (Morphologie, Größe, Dichte und Wachstum der Läsionen), welche auch dem Algorithmus der Bronchialkarzinom- Studie der Uniklinik Münster zu Grunde liegen.

3.2. Die Bronchialkarzinom- Screening Studie der Universität Münster: Studienaufbau, Durchführung und Algorithmus

3.2.1. Studienpopulation

Im Rahmen der von der deutschen Krebshilfe mitfinanzierten Bronchialkarzinom- Screening Studie der Universität Münster wurden in den Jahren 1995-2002 insgesamt 817 freiwillige Probanden mittels Niedrigdosis- Computertomographie auf das Vorhandensein von Lungenläsionen untersucht.

Die Erstuntersuchungen fanden im Zeitraum von 1995-1999 statt, die sich anschließenden Nachfolgeuntersuchungen wurden bis zum Jahr 2002 durchgeführt.

Bei den Probanden handelte es sich ausnahmslos um freiwillige, zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung asymptomatische starke Raucherinnen und Raucher (≥ 20 Packungsjahre), die in Anlehnung an weitere Bronchialkarzinom- Screening Studien mindestens 40 Jahre alt sein mussten (25,34,35,75,115). Die Größe der Studienpopulation wurde aufgrund der Annahme definiert, dass das Bronchialkarzinom mit einer Prävalenz von ca. 1% auftritt und dass sich pulmonale Rundherde mit einer Prävalenz von etwa 30% in einem Kollektiv starker Raucher der o.g. Alterskategorie nachweisen lassen (25,34,35,75).

Die Studie wurde zum einen durch Ankündigungen und Aushänge in den jeweils relevanten Instituten und Kliniken der Universität Münster (z.B. Klinik für Innere Medizin/ Pulmologie, Klinik für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie sowie in der Klinik für Allgemeinchirurgie) publik gemacht, zum anderen fanden Aufrufe in lokalen Medien statt (Zeitungen, Radio, TV). Eine Telefonnummer, unter der sich die Probanden melden bzw. Termine für die Untersuchungen vereinbaren konnten, wurde speziell zu diesem Zweck eingerichtet.

Vor der ersten Niedrigdosis- CT- Untersuchung musste jeder Proband einen standardisierten Fragebogen ausfüllen, in welchem er über persönliche Daten (Name, Adresse, Geschlecht und Geburtsdatum), Rauchergeschichte (wie viele Packungsjahre), andere das Bronchialkarzinom betreffende Risikofaktoren (Exposition durch Asbest, Radon, Arsen, Chrom, Nickel oder Senfgase) und Vorerkrankungen Auskunft gab.

Als weiteres Einschlusskriterium neben Alter und Packungsjahren galt die Fähigkeit, den Atem für ca. 25 Sekunden anhalten zu können, um die CT- Untersuchung der Lunge im Zeitraum eines Atemstillstandes und ohne durch Zwischenatmung hervorgerufene Bewegungsartefakte durchführen zu können.

Ausschlusskriterien stellten fieberhafte Infekte der Luftwegen innerhalb der letzten 6 Wochen dar, ebenso wie bekannte pulmonale Metastasen oder jedwede karzinomverdächtige Symptomatik wie Husten, Hämoptysen, Brustschmerzen etc.

Alle Probanden unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung über Ein- und Ausschlusskriterien, Verlauf und eventuelle Konsequenzen der Untersuchungen.

3.2.2. CT- Technologie

Die Untersuchungen wurden in Niedrigdosis-Spiral- CT- Technik (Einzeilenscanner) ohne die Anwendung von Kontrastmittel in Inspiration und in einem Atemstillstand ohne Zwischenatmung durchgeführt (Tomoscan SR 7000; Philips, Eindhoven, Niederlande). Als Untersuchungsparameter wurden eine Röhrenspannung von 120 kV, ein Röhrenstrom von 50 mAs, 5 mm Schichtdicke, ein Tischvorschub von 10 mm pro Rotation, also Pitch 2, bei einem Rekonstruktionsintervall von 5 mm definiert.

Die daraus resultierenden effektiven Äquivalenzdosen lagen für Männer bei 0,6 mSv und für Frauen bei 1,1 mSv- dies entspricht in etwa 3 Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen für Männer sowie etwa 5 Aufnahmen bei Frauen.

Die bei verdächtigen Läsionen durchgeführten Dünnschichtaufnahmen (s.u.) wurden mit 120 kV, 50 mAs und mit 1mm Schichtdicke sowie 2 mm Tischvorschub bei einem Rekonstruktionsintervall von 1 mm durchgeführt. Auf diese Art und Weise konnten in einem Atemstillstand maximal 50 mm in kraniokaudaler Ausdehnung untersucht werden.

Die maximale effektive Äquivalenzdosis entsprach hier weniger als einer Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen.

Die letztendliche Bildanalyse erfolgte durch einen von zwei Radiologen, und zwar in dreifacher Ausführung:

Zunächst an Hand von Hard-Copy-Aufnahmen (Ektascan 2180; Kodak, Stuttgart, Deutschland) in hochauflösender Bildrekonstruktion und anschließend an einer Bildschirm- Arbeitsstation (Easy Vision; Philips, Eindhoven, Niederlande) bei Standard- Auflösung. Hier wurden die Aufnahmen sowohl im Lungenfenster (Fensterlage –600 HE, Fensterbreite 1500 HE) als auch im Mediastinalfenster (Fensterlage 40 HE, Fensterbreite 400 HE) befundet- zunächst Bild für Bild und im Anschluss daran im Cine- Mode Modus. Alle Befunde wurden in standardisierter Form dokumentiert. Durch diese dreifache Befundung wurde versucht, die bestmögliche und maximale Sensitivität für kleine Lungenrundherde zu erzielen.

3.2.3. Befundungsparameter

Als „*Rundherd*“ wurde zunächst jede von belüftetem Lungengewebe umgebene fokale Läsion definiert, sofern das Verhältnis zwischen der jeweiligen maximalen zur minimalen Ausdehnung weniger als 2 betrug. Darüber hinaus wurde als Lungenrundherd allerdings auch jeder Verdacht auf lokale tumorartige Geschehen, wie z.B. fokale Raumforderungen innerhalb bestehender linearer oder streifiger Strukturen, eingestuft.

Auch bei bestehendem Kontakt zur Pleura wurde die Läsion als Rundherd angesehen, sofern sich das Zentrum der Läsion innerhalb des Lungengewebes befand.

Die exakte *Größenmessung* der Läsionen wurde am Monitor mit Hilfe elektronischer Messzirkel bei einem Zoom von 400% durchgeführt. Dazu wurde der jeweils größte Durchmesser in der Transversalebene und senkrecht dazu abgemessen; die maximale kraniokaudale Ausdehnung des Herdes wurde durch Zählen der konsekutiven Schichtbilder, auf denen sich die betreffende Läsion darstellte und anschließende Multiplikation mit der jeweiligen Schichtdicke errechnet. Je nach ermittelter Größe erfolgte die *Einordnung* des Herdes in eine der drei Größenkategorien: ≤ 5 mm, 6 –10 mm oder > 10 mm.

Tatsächliches *Wachstum* eines Lungenrundherdes bedeutete eine im Verlauf beobachtete Größenzunahme in mindestens einer der oben genannten Dimensionen.

Einen weiteren wichtigen Parameter zur Befundung der Lungenrundherde stellte die *Dichte* der betrachteten Läsion dar- sie ist ebenso wie die Größe des Herdes ein relevantes Maß zur vorläufigen Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen. Es wurde dabei im wesentlichen unterschieden zwischen weichteildichten (also nicht verkalkten und potentiell eher als maligne anzusehenden) und kalkdichten Herden. Diese wiederum wurden weiter klassifiziert in homogen verkalkte (und damit am ehesten gutartige) und inhomogen verkalkte Rundherde. Zur genaueren Differenzierung zwischen kalk- und weichteildichten Strukturen wurde die entsprechende Läsion zusätzlich in einem definierten „Dichtefenster“ bei einer Fensterlage von 100 HE mit einer Fensterbreite von 1 HE untersucht, wobei mittels eines Standardalgorithmus alle Pixel einer Dichte von 100 HE oder mehr bildlich dargestellt und als kalkdicht klassifiziert wurden.

Bei der Beschreibung der genauen *Lokalisation* der diagnostizierten Lungenrundherde wurden diese dem entsprechenden Lungensegment (bzw. dem entsprechenden Bronchus im Falle einer endobronchialen Veränderung) zugeordnet. Des Weiteren wurde zwischen zentraler und peripherer Lokalisation unterschieden; letztere bezeichnete die Lage innerhalb von 2 cm zur Pleura costalis, ohne dass ein tatsächlicher Kontakt zur Pleura gegeben war.

Sämtliche Parameter- also die genaue Definition eines Lungenrundherdes, die Differenzierung zwischen pleural und intrapulmonal gelegenen Veränderungen, die exakte Größenklassifikation, die Bestimmung der Dichte sowie der Lokalisation der Läsionen- wurden vor Studienbeginn definiert und festgelegt und von beiden Befundern gemeinsam einstudiert.

In der Regel erfolgte die Bildbefundung nur von einem der beiden Radiologen- unklare Fälle wurden allerdings in Absprache sowohl der Radiologen untereinander als auch mit an der Studie beteiligten Mitarbeitern anderer Fachbereiche begutachtet.

3.2.4. *Diagnostischer Algorithmus*

Wie bereits in erwähnt, ist es bei einem derartigen Screening- Projekt von großer Wichtigkeit, bei den eventuell diagnostizierten Läsionen zwischen wahrscheinlich benignen und eher malignitätsverdächtigen Veränderungen zu unterscheiden. Nur auf diese Art und Weise ist es möglich, den Patienten oftmals unnötige und psychisch wie physisch belastende invasive diagnostische Eingriffe zu ersparen.

Der Algorithmus der Bronchialkarzinom- Screening Studie der Universität Münster beinhaltet dazu die Parameter Größe, Dichte, Morphologie und eventuell zu beobachtendes Wachstum der Veränderung. Es wurde wie folgt nach einem standardisierten und vor Studienbeginn definierten Prozedere verfahren (s. Abbildung 1):

War durch die Niedrigdosis- Computertomographie kein Lungenherd nachzuweisen, so wurden die betroffenen Probanden lediglich zu im Abstand von 12 Monaten stattfindenden Kontrolluntersuchungen einbestellt. Aus finanziellen Gründen wurde allerdings während der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums bei Patienten, die jünger als 55 Jahre alt waren und bei denen bereits eine Wiederholungsuntersuchung nach einem Jahr durchgeführt und als unauffällig befundet worden war, auf weitere jährliche Kontrollen verzichtet. Probanden im Alter von 55 Jahren und älter wurden weiter jährlich kontrolliert.

Zeigte sich ein wie auch immer gearteter Rundherd, wurde zunächst die Dichte der Läsion mit Hilfe des beschriebenen Dichtefensters bestimmt. Homogen verkalkte Rundherde wurden dabei als benigne angesehen, und der Patient wurde lediglich in einjährigen Abständen kontrolliert.

Zumindest teilweise weichteildichte Herde wurden zur näheren Klassifizierung und exakten Größenbestimmung innerhalb von 4 Wochen mittels Dünnschicht- Niedrigdosis- CT untersucht. Wiesen sie eine Größe von 10 mm oder weniger auf, wurde zunächst nach 3 Monaten eine weitere Dünnschicht- Niedrigdosis- CT der Veränderung durchgeführt; zeigte sich im Vergleich zur Voraufnahme eine Wachstumsprogredienz, so wurde die Läsion biopsiert. War der Herd in seiner Größe konstant geblieben, so wurde nach weiteren 3 Monaten (also 6 Monate nach der Erstuntersuchung) erneut eine Dünnschichtaufnahme angefertigt. Konnte diese wiederum Größenkonstanz nachweisen, so wurden 12 Monate nach der Erstuntersuchung und später in jährlichen Abständen Niedrigdosis- Aufnahmen der gesamten Lunge mit normaler Schichtdicke durchgeführt und jeweils mit der Erstaufnahme verglichen.

Ein über 24 Monate größenkonstanter Lungenrundherd wurde als benigne angesehen.

Gesetzt den Fall, dass eine weichteildichte Veränderung in der Größenbestimmung eine Größe von über 10 mm aufwies, wurde sie als potentiell maligne eingestuft. Dennoch wurde die Entscheidung über das jeweilige Prozedere für jeden Patienten individuell und in Absprache der an der Studie beteiligten Ärzte untereinander getroffen. Wurde die Malignitätswahrscheinlichkeit von den Untersuchern aufgrund der vorliegenden Morphologie (z.B. gute Abgrenzbarkeit zum umgebenden Gewebe, glatte Berandung etc.) als eher gering angesehen, so wurde wie bei Läsionen unter 10 mm nach 3 und 6 Monaten Dünnschichtaufnahmen des Herdes und im Falle von Größenkonstanz nach 12 und 24 Monaten Aufnahmen der gesamten Lunge in Niedrigdosis Technik durchgeführt. Bei beobachtetem Wachstum erfolgte die Biopsie.

Zeigte die Läsion eher malignitätsverdächtige Charakteristika wie schlechte Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe oder spikulaartige Ausziehungen an den Rändern des Rundherdes, so wurde eine Biopsie des Herdes empfohlen.

Die Biopsien wurden je nach Lokalisation per Bronchoskopie, perkutan oder thorakoskopisch durchgeführt.

Zeigten sich bei einem Probanden mehr als zwei oder multiple Lungenläsionen, die nicht durch maximal zwei Dünnschichtaufnahmen hätten erfasst werden können, so wurden Niedrigdosis-Computertomographie Aufnahmen der gesamten Lunge in herkömmlicher Schichtdicke nach 3, 6, 12 und 24 Monaten angefertigt und jeweils mit den Ergebnissen der Erstuntersuchung verglichen. Dabei wurde jede Läsion als eigenständiger Herd angesehen und kontrolliert. Das weitere Prozedere (Kontrolle oder Biopsie) glich demnach auch dem solitärer Lungenrundherde.

Auf diese Art und Weise erfolgten die Kontrolluntersuchungen über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren- jeweils abhängig vom Zeitpunkt der Erstuntersuchung, da diese lediglich in den ersten 3 Jahren des Screening- Projektes in Form einer Pilotphase durchgeführt wurden.

Zeigte sich im Rahmen dieser Kontrolluntersuchungen bei einem Probanden ein neu aufgetretener Lungenrundherd, so wurden zunächst die Erst- und Voruntersuchungen erneut begutachtet, um sicher zu stellen, dass der Herd tatsächlich neu aufgetreten war und sich nicht etwa retrospektiv auf der Voraufnahme darstellen ließ. Sollte dies der Fall sein, so wurde mit den Läsionen verfahren, als wären sie bereits bei der Erst- oder Voruntersuchung aufgefallen: zeigten sie im Vergleich zu diesen ein progredientes Wachstum, so erfolgte die Biopsie, waren sie in ihrer Größe konstant, so wurden dem Algorithmus entsprechend die Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

Handelte es sich um tatsächlich neu aufgetretene Rundherde, so erfolgte zunächst nach 4 Wochen die weitere Charakterisierung mittels Dünnschicht- CT, anhand derer das weitere Vorgehen festgelegt wurde:

Hatte sich die Läsion zurückgebildet, wurde sie als benigne angesehen; war sie in ihrer Größe regredient, so galt sie als wahrscheinlich benigne und wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren weiter kontrolliert.

Zeigte sich der neu aufgetretene Rundherd in seiner Größe konstant oder progredient, so wurden in Abhängigkeit von der jeweiligen Morphologie bei Herden mit einem Durchmesser von > 10 mm die Biopsie und bei kleineren Herden entweder Biopsie oder weitere Kontrollen empfohlen.

Wachstumsprogrediente und von Morphologie und Größe her malignitätssuspekte neu aufgetretene Lungenrundherde wurden stets biopsiert. (s. Abbildung 2)

Es wurden keine routinemäßigen Röntgenaufnahmen des Thorax angefertigt- lediglich Patienten mit hoch tumorverdächtigen Befunden erhielten eine Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen als Ausgangsaufnahme für die weitere Behandlung.

Des Weiteren wurden bei allen Patienten mit streng malignitätsverdächtigen Lungenrundherden im Rahmen des üblichen Tumorstagings vor jeder Biopsie Standarddosis- Computertomographien der Lunge, des Abdomens und des Schädels unter Verwendung von Kontrastmittel (2 ml/ Kg Körpergewicht, Ultravist; Schering, Berlin, Deutschland) angefertigt.

IV. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation und Risikofaktoren

An der Bronchialkarzinom- Screening Studie der Universität Münster nahmen insgesamt 817 Probanden, 588 Männer (72%) und 229 Frauen (28%), teil.

Von diesen 817 Teilnehmern waren 298 (36,5%) 40- 49 Jahre, 313 (38,8%) 50-59 Jahre, 167 (20,4%) 60-69 Jahre und 39 (4,8%) 70-79 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren (Spannweite: 40-78 Jahre). Das Alter von 519 Probanden (64%) betrug 50 Jahre und älter, 206 Teilnehmer (25%) waren 60 Jahre alt und älter. (s.Tabelle 9)

Der durchschnittliche Tabakkonsum der Probanden lag bei 45 Packungsjahren (s.o.), es wurden Werte von 20 (gemäß den Einschlusskriterien) bis zu 166 Packungsjahren angegeben. Bei 20 Probanden bestand eine Exposition durch Asbest, andere Risikofaktoren wie Radon, Chrom, Arsen, Nickel u.a. (s.o.) wurden von keinem der Teilnehmer angegeben.

Tabelle 9 gibt Auskunft über die Altersverteilung der Probanden, bei denen in der Erstuntersuchung Lungenrundherde diagnostiziert werden konnten (inklusive der retrospektiv ermittelten Läsionen).

Tabelle 9- Prävalenzuntersuchung: Patientenverteilung in den jeweiligen Altersklassen

Alterskategorie	Kein Herd n(%)	Herd n(%)	Gesamt n(%)
40-49	174 (21,2)	124 (15,2)	298 (36,4)
50-59	172 (21,1)	141 (17,3)	313 (38,4)
60-69	78 (9,6)	89 (10,9)	167 (20,5)
70-79	15 (1,8)	24 (2,9)	39 (4,8)
Gesamt	439 (53,7)	378 (46,3)	817 (100,0)

4.2. Ergebnisse der Erstuntersuchung (Prävalenzuntersuchung) und der ersten beiden jährlichen Nachfolgeuntersuchungen

Bei 378 (46,3%) der 817 teilnehmenden Probanden konnte in der Erstuntersuchung mindestens ein weichteildichter Lungenrundherd diagnostiziert werden. Bei 439 Teilnehmern (53,7%) ließ sich somit kein weichteildichter Herd nachweisen- 59 davon (insgesamt 7%) wiesen homogen verkalkte Läsionen auf, und bei den übrigen 380 Probanden (46,5%) konnten keine Lungenherde ermittelt werden⁴. Es ließ sich keine Häufung in Bezug auf Geschlecht oder Alter nachweisen.

Insgesamt wurden in der Erstuntersuchung 1141 Lungenrundherde diagnostiziert (140 davon wiederum retrospektiv).

143 dieser Herde (12,5%) waren homogen verkalkt- davon waren 111 Läsionen ≤ 5 mm groß, 31 Veränderungen maßen 6-10mm, und ein Rundherd wies eine Größe von über 10mm auf.

Von den verbleibenden 998 weichteildichten Rundherden (87,5%) waren 704 kleiner oder gleich 5mm, 262 wiesen eine Größe von 6-10mm auf, und 32 Herde maßen mehr als 10mm (Für die 858 ursprünglich diagnostizierten Rundherde ergaben sich folgende Größenangaben: ≤ 5 mm: 624 Herde, 6-10mm: 202 Herde, > 10 mm: 32 Herde. Bei den 140 retrospektiv ermittelten Herden waren 80 ≤ 5 mm und 60 Läsionen 6-10mm groß. Keiner der retrospektiv ermittelten Herde wies eine Größe von mehr als 10mm auf.).

Insgesamt wurden somit bei der Erstuntersuchung 815 Lungenrundherde mit einer Größe von ≤ 5 mm, 293 Herde von 6-10mm und 33 Läsionen von > 10 mm Größe diagnostiziert. (Tabelle 10)

⁴ Von den 378 Probanden mit weichteildichten Rundherden wurden zunächst lediglich 350 ermittelt. Die Läsionen der verbleibenden 28 Probanden wurden retrospektiv diagnostiziert, als die Befunde vermeintlich neu aufgetretener Rundherde mit der Erstuntersuchung verglichen wurden. Von den 350 Probanden hatten 139 einen solitären Rundherd, bei 83 ließen sich 2 Herde nachweisen, bei 99 waren es 3-5 Rundherde, bei 19 Teilnehmern 6-10 und bei 10 Probanden mehr als 10 Rundherde. Alle erhielten entweder weiterführende Dünnschicht- CT Aufnahmen (269 Probanden) oder eine weitere Niedrigdosis- CT Untersuchung nach 3 Monaten (81 Probanden).

Tabelle 10- Prävalenzuntersuchung: Größe und Dichte der Rundherde

Max. Größe des Rundherdes	homogen kalkdicht	Weichteildicht	Gesamt
≤ 5mm	111	704	815
6-10mm	31	262	293
> 10mm	1	32	33
Gesamt	143	998	1141

Von den insgesamt 998 weichteildichten Lungenrundherden wurden 792 mindestens ein weiteres mal mittels Niedrigdosis- Computertomographie nachuntersucht. 206 Herde (≤ 5mm: 152, 6-10mm: 54, >10mm: 0) wurden nicht weiter kontrolliert (s.u.).

Die in Tabelle 10 aufgeführten 32 weichteildichten Rundherde (bei insgesamt 29 Probanden), die eine Größe von > 10mm aufwiesen, wurden gemäß dem in Kapitel III beschriebenen Algorithmus als potentiell maligne eingestuft.

18 Herde bei 17 Probanden wurden allerdings nicht sofort biopsiert, da sich ihre Morphologie in den anschließenden Dünnschicht- CT Aufnahmen als eher benigne erwies:

Bei 10 dieser Läsionen handelte es sich wegen ihrer Lokalisation im Bereich der Lungenspitzen und wegen bestehendem Kontakt zur Pleura und fehlender Zeichen etwaiger Infiltration mit großer Wahrscheinlichkeit um pleuropulmonale Narben.

2 Läsionen hatten aufgrund von tree- in- bud- Phänomenen eher entzündlichen Charakter, bei 2 weiteren glatt begrenzten Veränderungen handelte es sich bei Vorhandensein von Popcorn-artigen Verkalkungen am ehesten um Chondrohamartome.

2 weitere der 10 Rundherde erschienen in den Dünnschichtaufnahmen lediglich als mit Bronchialschleim gefüllte Mukozelen, während eine weichteildichte Läsion in Gegenwart von multiplen homogen verkalkten Rundherden bei einem Patienten mit durchgemachter Lungentuberkulose am ehesten ein Granulom darstellte.

Ein Rundherd letztendlich ließ sich auf einer aus anderen Gründen 18 Monate zuvor angefertigten Röntgenaufnahme des Thorax nachweisen- er zeigte seitdem keine Wachstumsprogredienz und wurde somit als vermutlich benigne eingestuft.

Sämtliche Veränderungen wurden im weiteren Verlauf der Studie kontrolliert: 13 Herde zeigten sich in ihrer Größe über 24 Monate konstant, 2 Herde waren größenregredient, und 2 Herde ließen sich zu späteren Untersuchungszeitpunkten nicht mehr nachweisen.

Ein Herd allerdings, der aufgrund seiner Morphologie in der Dünnschichtuntersuchung als Narbe eingestuft worden war, zeigte innerhalb von 24 Monaten ein langsames Größenwachstum auf 11 mm; die daraufhin durchgeführte Biopsie ergab den Befund eines peripher im rechten Oberlappensegment lokalisierten Adenokarzinoms im Stadium IA, pT1, pN0, cM0.

Tabelle 11 gibt Auskunft über die Befunde dieser 18 weichteildichten Rundherde innerhalb der ersten zwei bzw. drei Beobachtungsjahre.

Tabelle 11- Verlaufsbeobachtung der 18 malignitätsverdächtigen Herde

Geschlecht/ Alter	Größe (mm)	Kommentar	Beobachtet (Mon.)
<u>Größenprogre dient</u>			
W /60	11	Lt. DS-CT eher Narbe; Biopsie: Adeno-Ca; pT1, pN0, cM0;	24
<u>Größenkonstant</u>			
W/ 55	11	Retrospektiv auf Röntgen- Thorax- Aufnahme sichtbar	32
W/ 44	20	Ein weichteildichter Herd neben multiplen kalkdichten Herden bei Z.n. Tbc; vermutlich Granulom	24
M/ 58	20	Dünnschicht-CT: vermutlich Narbe in Lungenspitze	24
W/63	40	Dünnschicht-CT: vermutlich Narbe in Lungenspitze; z.T. verkalkt	24
W/ 53	15	Dünnschicht-CT: vermutlich Narbe in Lungenspitze	24
M/ 52	11	Dünnschicht-CT: vermutlich Narbe in Lungenspitze; bekannte Narbe	36
W/55	12	Dünnschicht-CT: vermutlich Narbe	24
M/47	11	Dünnschicht-CT: vermutlich Narbe	36
M/48	15	Dünnschicht-CT: vermutlich Narbe	36
M/60	15	Dünnschicht-CT: Popcorn- Verkalkung; vermutlich Chondrohamartom	24
M/72	15	Dünnschicht-CT: Popcorn- Verkalkung; vermutlich Chondrohamartom	24
M/ 43	18	Dünnschicht- CT: vermutlich Mukozele	36
W/63	15	Dünnschicht-CT: vermutlich Narbe	24
<u>Größenregredient</u>			
M/57	12	Dünnschicht-Ct: Herd weg	24
M/66			
a	26	Dünnschicht-CT: vermutlich entzündlich; regredient	24
b	17	Dünnschicht-CT: vermutlich entzündlich; regredient	24
W/50	12	Dünnschicht- CT: vermutlich Mukozele; Herd weg	24

Bei 14 der oben genannten 32 malignitätsverdächtigen Lungenrundherde (bei 12 Probanden) wurde aufgrund der in der Dünnschicht- CT ermittelten Morphologie der Läsionen eine sofortige Biopsie durchgeführt (5 fiberoptische Bronchoskopien, 8 videoassistierte Thorakoskopien, eine Thorakotomie). Es ergaben sich 11 maligne (bei 10 Probanden) und 3 benigne Befunde (bei 3 Probanden); bei einem Patient fand sich sowohl ein benigner als auch ein maligner Rundherd (s.u.).

Bei sämtlichen 11 malignen Tumoren handelte es sich um Bronchialkarzinome, im einzelnen um 5 Plattenepithelkarzinome (PEC), 5 Adenokarzinome (AC) und ein kleinzelliges (SCLC) Bronchialkarzinom.

Insgesamt ließen sich somit im ersten Teil der Studie durch 15 Biopsien 12 Bronchialkarzinome bei 11 Probanden diagnostizieren (ein bilaterales Karzinom, s.u.). Das zunächst für einen benignen Befund gehaltene Adenokarzinom, welches durch Wachstumsprogredienz, nicht aber durch Symptome im Rahmen der Kontrolluntersuchungen auffiel, wurde in die Berechnung eingeschlossen.

Bei einem Patient fand sich ein bilaterales Plattenepithelkarzinom; die beiden Tumoren wurden aufgrund der vorliegenden histologischen Charakteristika als zwei voneinander unabhängige Primärtumoren aufgefasst.

Ein weiterer Patient erfuhr eine thorakoskopische Resektion eines 12 mm großen Adenokarzinoms, verweigerte allerdings die anschließende Lobektomie und radikale Lymphknotendisektion.

Die Tumoren aller anderen Patienten (11/12 (92%)) wurden per Thorakotomie durch eine Lobektomie entfernt. Zusätzlich wurde eine radikale hiläre und ipsilaterale Lymphknotendisektion durchgeführt (im einzelnen: obere paratracheale, subaortale, paraaortale, subcarinale, paraösophageale und interlobuläre Lymphknoten sowie Knoten im Bereich des Lig. pulmonale).

Bei zwei Patienten musste zusätzlich eine Wedge- Resektion des angrenzenden Lungenlappens durchgeführt werden; bei einem Probanden war eine Teilresektion des Diaphragmas notwendig, um die vollständige Entfernung des Tumors zu ermöglichen.

Die darüber hinaus im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten Staging- Untersuchungen mittels kontrastmittel- gestützter Computertomographie des Schädels, des Thorax und des Abdomens konnten bei allen Patienten das Vorhandensein von Fernmetastasen ausschließen.

Es ergaben sich folgende Tumorstadien: fünfmal Stadium IA (drei AC, zwei PEC), einmal Stadium IB (PEC), einmal Stadium IIA (AC), einmal Stadium IIB (PEC), zweimal Stadium IIIA (ein AC, ein SCLC) und einmal Stadium IIIB (PEC). Tumoren im Stadium IV wurden nicht nachgewiesen.

8 Tumoren waren peripher lokalisiert (5 AC, 3 PEC), die übrigen 3 Karzinome befanden sich in zentral gelegenen Lungenabschnitten (2 PEC, 1 SCLC). Die Größe der Rundherde lag zwischen 12 und 60 mm.

9 der insgesamt 12 diagnostizierten Bronchialkarzinome (inkl. dem nach Wachstumsprogredienz biopsierten Herd, der zunächst für eine narbige Veränderung gehalten worden war) wurden bei 8 Probanden diagnostiziert, die älter als 60 Jahre alt waren. Insgesamt 206 der an der Studie teilnehmenden Probanden waren älter als 60 Jahre alt (s.o.); es errechnete sich somit eine Prävalenz für Bronchialkarzinome in dieser Alterskategorie von 3,9% (8/206).

Sämtliche 12 Karzinome fanden sich bei 11 Patienten, die 50 Jahre alt und älter waren; die Prävalenz beträgt hier lediglich 2,1% (11/519, s.o.).

Die Prävalenz in bezug auf die gesamte Studienpopulation ergab 1,3% (11/817).

Wie oben bereits erwähnt, ergaben 3 der 15 durchgeführten Biopsien benigne Befunde (3 Probanden):

Bei einer Patientin fand sich ein unscharf begrenzter, malignitätsverdächtiger 25mm großer Rundherd. Nach histologischer Aufarbeitung des per bronchoskopischer Biopsie gewonnenen Materials zeigte sich jedoch lediglich entzündliches Gewebe, welches sich bereits nach 3 Monaten so weit zurückgebildet hatte, dass es im Rahmen der Kontrolluntersuchung kaum mehr nachzuweisen war.

Die mittels videoassistierter Thorakoskopie durchgeführte Resektion eines weiteren 11mm messenden Rundherdes mit exzentrisch angeordneten Verkalkungen ergab lediglich fibrotisches und verkalktes Lungengewebe.

Bei einem Probanden, bei dem bereits im Rahmen der Studie ein 12 mm großes Adenokarzinom im linken Oberlappen diagnostiziert worden war, zeigte sich im Rahmen der Staging- Untersuchung in der kontrastmittelunterstützten Computertomographie ein weiterer 21 mm messender Lungenrundherd. Die durchgeführte bronchoskopische Biopsie konnte keinen pathologischen Befund nachweisen; eine perkutane Biopsie konnte wegen der Lokalisation der Läsion (unmittelbar angrenzend an benachbarte Lungengefäße) nicht durchgeführt werden.

Auch eine Thorakoskopie konnte aufgrund von Verwachsungen nicht erfolgen. Wegen des dennoch bestehenden dringenden Verdachtes auf ein bösartiges Geschehen wurde eine explorative Thorakotomie durchgeführt: die histologische Untersuchung des Resektats ergab lediglich eine Lymphadenopathie bei einer durch Kohlestaub bedingten Pneumokoniose (der Patient war im Bergbau tätig gewesen).

Es erfolgten somit 3 invasive Eingriffe bei eigentlich benignen Läsionen; dies entspricht einer Rate von 20% (3/15).

Tabelle 12 gibt Auskunft über Histologie, Größe und Stadien sämtlicher im Rahmen des ersten Studienabschnittes biopsierter Läsionen.

Von den 11 Probanden, bei denen ein Bronchialkarzinom diagnostiziert worden war, lebten nach Abschluss des ersten Teils der Studie (Beobachtungszeitraum 2- 40 Monate, durchschnittlich 27 Monate) noch 7 Patienten; 6 davon ohne Anzeichen eines Rezidivs. Einer dieser 7 Patienten lebte zu dem Zeitpunkt mit einem 18 Monate zuvor aufgetretenen Tumorrezidiv, welches 30 Monate nach der Erstdiagnose aufgetreten war und mittels erneuter Resektion und Radiatio therapiert wurde.

4 der Patienten mit einem Bronchialkarzinom sind innerhalb des ersten Studienabschnittes verstorben- 3 davon an den Folgen des Tumors (durchschnittliche Überlebenszeit 6-9 Monate), eine Probandin verstarb unerwartet 6 Monate nach Diagnosestellung aus unbekannter Ursache.

Tabelle 12- Details der biopsierten Herde

Geschlecht/ Alter	Histologie/ Segment/ Lokalisation			Größe (mm)	Stadium
W/57	Benigne (Fibrose+ Verkalkung)			11	-
W/67	Benigne (entzündlich)			25	-
M/58	Benigne (Lymphadenopathie bei Pneumokoniose)			21	-
M/58	AC	SL1	peripher	12	IA
W/65	AC	SR2	peripher	20	IIA
M/64	PEC	SL6	zentral	30	IB
M/61	PEC	SL1	peripher	15	IA
M/51	AC	SR4	peripher	12	IA
M/58	AC	SL1	peripher	29	IIIA
W/66	PEC	SR10	peripher	60	IIIB
W/60	AC	SL6	peripher	22	IA
M/62	PEC	SR2	zentral	25	IIB
	PEC	SL6	peripher	25	IA
M/67	SCLC	SR3	zentral	25	IIIA
W/60	AC	SR1	peripher	11	IA

4.3. Ergebnisse der Nachfolgeuntersuchungen (Inzidenzphase)

4.3.1. Studienpopulation

Von den 817 an der Studie teilnehmenden Probanden erhielten 668 (81,8%) mindestens eine jährlich Kontrolluntersuchung, 549 (67,2%) nahmen eine zweite, 366 (44, 8%) eine dritte, 128 (15,7%) eine vierte und 24 Teilnehmer (3%) eine fünfte jährliche Nachfolgeuntersuchung in Anspruch. Insgesamt 149 Probanden nahmen entgegen den dringenden Empfehlungen oder aufgrund von anderen Gründen (Tod, Diagnose Bronchialkarzinom vor der ersten jährlichen Untersuchung etc.) an keiner weiteren Nachfolgeuntersuchung teil. (s. Tabelle 13)

Tabelle 13- Anzahl der jährlichen Kontrolluntersuchungen nach Alterskategorien

Anzahl der jährlichen Kontroll- Untersuchungen							
Alterskategorie	keine	eine	zwei	drei	vier	fünf	gesamt
40-49	50	248	202	123	46	11	298
50-59	58	255	210	143	50	8	313
60-69	32	135	115	85	26	4	167
≥ 70	9	30	22	15	6	1	39
Gesamt	149	668	549	366	128	24	817

Auf diese Art und Weise wurden im Rahmen der Bronchialkarzinom- Screening Studie der Universität Münster insgesamt 1735 jährliche Kontroll- Computertomographien angefertigt- sowohl das Alter der Patienten als auch der Zeitpunkt der Erstuntersuchung bedingten die Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen. Von diesen 1735 Nachfolgeuntersuchungen wurden 943 bei insgesamt 440 Probanden durchgeführt, die 55 Jahre alt und jünger waren, die restlichen 377 Probanden (792 Untersuchungen) waren älter als 55 Jahre.

149 Probanden haben entweder nicht auf die Empfehlungen und Einbestellungen zu weiteren Kontrolluntersuchungen geantwortet (133 Teilnehmer) oder diese abgelehnt (16 Probanden). Von diesen 16 Teilnehmern konnten Telefonanrufe bei den Betroffenen bzw. bei deren Angehörigen oder Hausärzten bei 4 Personen den derzeitigen medizinischen Status ermitteln:

3 waren zum Zeitpunkt des Studienendes gesund und ohne die Symptome eines Bronchialkarzinoms. Aus anderen Gründen auswärts angefertigte Röntgenaufnahmen des Thorax bestätigten dies. Ein Patient war in der Zwischenzeit an einem Ösophaguskarzinom erkrankt und befand sich derzeit in Behandlung (Chemotherapie).

Die übrigen 12 Probanden sind verstorben- 11 davon aus nicht bronchialkarzinom- bedingten Gründen. Eine zwar am Bronchialkarzinom erkrankte Patientin verstarb aus unklarer Ursache .

4.3.2. Verlauf der in der Erstuntersuchung ermittelten Befunde

Im Rahmen der Prävalenzuntersuchung wurden 998 weichteildichte Lungenrundherde diagnostiziert, von denen allerdings 206 Herde nicht mehr weiter kontrolliert wurden. Von den verbleibenden 792 Läsionen stellten sich 647 für mindestens 24 Monate als größenkonstant dar, 119 Herde waren in ihrer Größe regredient oder nicht mehr nachzuweisen und 11 Herde zeigten ein Wachstum. Es erfolgten 15 Biopsien, die 12 Bronchialkarzinome diagnostizieren konnten, 3 der biopsierten Herde waren benigner Natur. (Tabelle 14)

Abgesehen von den oben erwähnten 4 Patienten ist im Verlauf der Studie kein weiterer der Probanden verstorben, bei denen in der ersten Studienphase ein Bronchialkarzinom diagnostiziert worden war. 6 Patienten sind auch beim Abschluss der Studie rezidivfrei und ohne tumorverdächtige Symptomatik (Kontrollzeitraum 24-60 Monate; durchschnittlich 42 Monate). Auch der Patient mit dem oben beschriebenen Rezidiv lebt zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit noch (jetzt 42 Monate nach dem Rezidiv und 54 Monate nach der Erstdiagnose).

Tabelle 14- Verlauf der in Prävalenzuntersuchung ermittelten weichteildichten RH

Ursprüngliche Herdgröße	Regredient/ nicht mehr nachweisbar	Unverändert	Wachstum	Keine weitere Kontrolle	Biopsie	Gesamt
≤ 5 mm	79	465	8	152	-	704
6-10 mm	38	167	3	54	-	262
> 10 mm	2	15	-	-	15	32
Gesamt	119	647	11	206	15	998

4.3.3. Größenprogrediente Läsionen

Von den 792 weichteildichten Lungenrundherden imponierten 11 Herde (1,4%) durch Größenwachstum innerhalb des Kontrollintervalls. Dieses Wachstum wurde bei 8 Veränderungen innerhalb von 12 Monaten diagnostiziert, 3 größenprogrediente Rundherde wurden nach mehr als 12 Monaten entdeckt (bei zwei Patienten nach 36, bei einem Patienten nach 44 Monaten).

8 der Veränderungen zeigten eine Kontrastmittelanreicherung um mehr als 15 HE, ebenfalls 8 Läsionen wurden biopsiert. Dabei konnten 7 Bronchialkarzinome diagnostiziert werden (Stadienverteilung s.u.)- bei einem biopsierten Herd handelte es sich um einen benignen anthrakotischen Lymphknoten.

Bei drei der 11 größenprogredienten Herde erfolgte keine Biopsie:

Ein Patient mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom verweigerte die Biopsie eines 5 mm messenden Herdes (Pat.7); bei einem Patienten (Pat.6), bei dem bereits im Rahmen der Studie ein Adenokarzinom mit pleuraler Metastasierung (T4) diagnostiziert worden war, wurde auf die Biopsie eines weiteren wachstumsprogredienten Rundherdes der kontralateralen Lunge verzichtet. Ein weiterer Patient (Pat.8) verweigerte die Biopsie eines 6 mm großen Herdes- er lebt zu diesem Zeitpunkt symptomfrei. (Tabelle 18)

4.3.4. Neu aufgetretene Rundherde

Als neu aufgetretener Rundherd galt jede diagnostizierte Läsion, die sich bislang auf keiner Voruntersuchung (Prävalenz- oder Nachfolgeuntersuchungen) darstellen ließ. Retrospektiv sichtbare Herde wurden nicht zu den neu aufgetretenen Herden gezählt (s.o.).

Unter den 668 Probanden, die zu mindestens einer Nachfolgeuntersuchung erschienen waren, ließen sich bei 89 Teilnehmern (13,3%) insgesamt 174 neue Lungenrundherde in den oben beschriebenen 1735 Nachfolge- Computertomographien darstellen. Dabei fanden sich in 943 jährlichen Untersuchungen 91 neue Herde bei Probanden, die 55 Jahre alt und jünger waren. 792 CT- Kontrollen konnten 83 neue Veränderungen bei über 55 Jahre alten Probanden nachweisen.

Bei Probanden, welche regelmäßig in 12-monatigen Abständen an den Kontrolluntersuchungen teilnahmen, wurden 73 neue Rundherde im Rahmen der 668 ersten jährlichen Nachfolgeuntersuchungen diagnostiziert, 25 neue Herde bei 549 zweiten jährlichen Untersuchungen, 51 neue Läsionen bei 366 Kontrollen nach 3 Jahren, 21 Herden fanden sich nach 128 Vierjahreskontrollen, und 4 neue Herde traten bei 24 Kontrolluntersuchungen nach fünf Jahren auf. (Tabelle 15)

117 der neu aufgetretenen Herde waren ≤ 5 mm, und 48 Herde fielen in die Größenkategorie 6-10 mm. 9 der neuen Läsionen waren größer als 10 mm.

Tabelle 15- jährlich durchgeführte Kontrolluntersuchungen

Jährliche Kontrolle	Anzahl Untersuchungen	Anzahl neuer Herde
Erste	668	73
Zweite	549	25
Dritte	336	51
Vierte	128	21
Fünfte	24	4
Gesamt	1735	174

In der Verlaufsbeobachtung waren 72 der 174 neuen Herde größenregredient oder nicht mehr nachweisbar, 77 Herde blieben in ihrer Größe für mindestens 24 Monate unverändert, 13 Läsionen wurden nicht weiter kontrolliert. 8 Lungenrundherde zeigten ein progredientes Wachstum (von denen allerdings 7 bei einem Patienten aufgetreten waren und als pulmonale Metastasen eines unbekanntes Primärtumors aufgefasst wurden), 5 Läsionen wurden per Biopsie näher untersucht (eine davon bei eben dem Patienten). Es ergaben sich 3 Bronchialkarzinome. (Tabellen 16,17)

Tabelle 16- Probanden mit neu aufgetretenen Rundherden

Alter	Herde neu	≤5mm (%)	6-10mm (%)	>10mm (%)	Gesamt (%)
40-49	28	16 (18,0)	10 (11,2)	2 (2,2)	28 (31,1)
50-59	31	15 (16,7)	11 (12,4)	5 (5,6)	31 (34,8)
60-69	22	13 (14,6)	5 (5,6)	4 (4,5)	22 (24,7)
≥ 70	8	1 (1,1)	3 (3,4)	4 (4,5)	8 (9,0)
Gesamt	89	43 (50,4)	29 (32,6)	15 (16,8)	89 (100)

Tabelle 17- Verlauf der neu aufgetretenen Rundherde

Herdgröße	Regredient/ weg	24 Mon. konstant	Wachstum	Biopsie	Nicht kontrolliert	Gesamt
≤ 5mm	49	57	5*→	1**	6	117
6-10mm	18	20	3*	0	7	48
> 10mm	5	-	-	4	-	9
Gesamt	72	77	8	5**	13	174

* beinhaltet 7 neu aufgetretene, größenprogrediente Herde bei einem Probanden, die als Lungenmetastasen interpretiert wurden

** beinhaltet die Biopsie eines der 7 o.g. Herde, der in der Tabelle bereits unter „Wachstum“ vermerkt ist und somit nicht in die Berechnung des Gesamtwertes eingeht

4.3.5. *Durch Kontrolluntersuchungen diagnostizierte Bronchialkarzinome*

Im Rahmen der Nachfolgeuntersuchungen wurden durch 13 Biopsien insgesamt 10 Bronchialkarzinome bei 9 Patienten diagnostiziert; ein Proband wies zwei progrediente Lungenherde auf, die in der Biopsie zwei voneinander unabhängige Bronchialkarzinome darstellten (ein Adenokarzinom, ein Plattenepithelkarzinom, beide Stadium IA). 7 der 10 Karzinome entstanden aus wachstumsprogredienten, 3 aus neu aufgetretenen Rundherden.

In Bezug auf die unterschiedlichen Tumorentitäten ergaben sich:

5 Adenokarzinome (3 bei progredienten, 2 bei neu aufgetretenen Herden),

4 Plattenepithelkarzinome (sämtliche bei den wachstumsprogredienten Herden) sowie ein undifferenziertes nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom (neuer Herd).

Kleinzellige Bronchialkarzinome wurden nicht beobachtet.

Sechs der diagnostizierten Tumoren befanden sich im Stadium IA (alle unter den progredienten Herden), ein Tumor wies ein Stadium IB auf (neuer Herd), bei einem neu aufgetretenen Rundherd stellte sich ein Stadium IIIA heraus, und zwei Tumoren lagen bereits im Stadium IV vor (jeweils ein progredienter und ein neuer Rundherd).

Es wurden 7 Lobektomien mit radikaler Lymphknotendissektion durchgeführt (bei den Tumoren im Stadium IA und IB)- darunter eine bilaterale Lobektomie.

8 von 10 Bronchialkarzinomen (80%) konnten somit operativ entfernt werden.

Eine weitere Thorakotomie zeigte multiple und extensive mediastinale Lymphknoten- Filiae im Schnellschnitt (Stadium IIIA); der Patient wurde aufgrund seines schlechten kardiopulmonalen Zustandes nicht weiteroperiert. Er erhielt eine neoadjuvante Radiochemotherapie, verstarb allerdings innerhalb von 12 Monaten an den Folgen der Tumorerkrankung.

In der Thorakoskopie eines anderen Probanden stellte sich ein Lungenrundherd als ein 13mm messendes Adenokarzinom heraus, bei dem allerdings bereits eine pleurale Metastasierung nachgewiesen werden konnte und der somit einer kurativen Resektion nicht mehr zugänglich war- ein weiterer ebenfalls progredienter Rundherd in der kontralateralen Lunge wurde nicht mehr biopsiert. Der Patient erhielt Chemotherapie unter palliativen Gesichtspunkten.

Von den 9 betroffenen Probanden, bei denen im Rahmen der Kontrolluntersuchungen ein Bronchialkarzinom nachgewiesen werden konnte, leben zum Zeitpunkt des Studienendes noch 5 ohne die Anzeichen eines Rezidivs (Kontrollintervall 6- 31 Monate; durchschnittlich 21 Monate).

2 Patienten leben noch mit vorhandenen Fernmetastasen, und 2 Patienten sind im Verlauf der Studie verstorben (ein Proband am Bronchialkarzinom).

Der oben beschriebene Patient mit den zwei unabhängigen Karzinomen (PEC und AC, beide im Stadium IA) verstarb an den Folgen der Operation (bilaterale Lobektomie).

Tabelle 18 gibt Auskunft über den Verlauf der wachstumsprogredienten bzw. neu aufgetretenen Herde.

Tabelle 18- Verlauf der progredienten bzw. neu aufgetretenen Herde

Patient	Geschl.	Alter	Histologie	Stadium	Größe (mm)	Monate	Kommentar
<u>Größenprogrediente Herde</u>							
1	M	74	PEC	IA	10 → 21	12	Postop. Verstorben
2	M	63	AC	IA	7 → 10	12	31 Mon.: rezidivfrei
			PEC	IA	6 → 15	12	
3	W	70	PEC	IA	4 → 20	12	24 Mon.: rezidivfrei
4	W	47	AC	IA	5 → 7	44	24 Mon.: rezidivfrei
5	M	72	PEC	IA	3 → 9	12	18 Mon.: rezidivfrei
6	M	73	AC	IV	3 → 13	12	Chemoth.
			Keine Biopsie	cIA	3 → 12	12	
7	W	58	n.n.	n.n.	3 → 5	36	Resektion verweigert; Blasen-Ca
8	M	64	n.n.	n.n.	4 → 6	36	Resektion verweigert
9		57	Ben. LK	n.n.	6 → 8	12	
<u>Neu aufgetretene Rundherde</u>							
10	M	63	AC	IV	0 → 30	12	Chemoth.
11	M	73	undiff. NSCLC	IIIA	0 → 25	24	Verstorben n.12 Mon. .
12	M	50	entzündl.	n.n.	0 → 20	12	
13	W	49	entzündl.	n.n.	0 → 25	12	
14	W	53	n.n.	n.n.	0 → 16	3	weg n. 4 Wo.
15	M	70	n.n.	n.n.	0 → 60	12	weg n. 3 Wo.
			n.n.	n.n.	0 → 20	12	weg n. 3 Wo.
16	M	69	n.n.	n.n.	0 → 12	12	weg n. 3 Mon.
17	M	74	n.n.	n.n.	0 → 32	3	regr.n. 4 Wo.
18	W	57	AC	IB	0 → 4	12	Biopsie verweigert

4.3.6. Intervallkarzinome

Im Zeitraum der Studie kam es zur Ausbildung von insgesamt 5 Intervallkarzinomen, die sich zwischen den Kontrolluntersuchungen durch das Auftreten von Krankheitssymptomen manifestierten.

2 dieser 5 Intervallkarzinome (ein PEC, Stadium IIIA und ein undifferenziertes NSCLC) waren retrospektiv als kleine hiläre Konturabnormalitäten sichtbar.

Bei einem der 5 Herde handelte es sich um ein 6mm großes, rein endobronchiales Plattenepithelkarzinom im Stadium IIIA, welches mittels fiberoptischer Bronchoskopie diagnostiziert und durch Lobektomie und radikale Lymphknotendissektion reseziert wurde.

Bei 2 Patienten konnten kleinzellige Bronchialkarzinome 6 bzw. 8 Monate nach unauffälligen Kontrolluntersuchungen diagnostiziert werden (einmal limited disease: der Patient lebt und erhält zur Zeit adjuvante Chemotherapie nach erfolgter Resektion, einmal extended disease: der Patient ist inzwischen verstorben). Keiner der beiden Tumoren war retrospektiv sichtbar- einer der betroffenen Patienten entwickelte 3 Monate nach einem unauffälligen Kontroll- Computertomogramm Hämoptysen.

Die Läsion ließ sich auch nach Kontrastmittelinjektion nicht darstellen.

Zwei weitere „Intervallkarzinome“ (ein PEC, ein AC) traten bei Probanden auf, die nicht regelmäßig zu den Kontrolluntersuchungen erschienen waren- beide Befunde wurden aus diesem Grund nicht als eigentliche Intervallkarzinome angesehen und von den weiteren Berechnungen ausgenommen. Die Diagnosen wurde 24 bzw. 36 Monate nach der letzten Niedrigdosis- CT- Untersuchung gestellt. Beide Herde waren zuvor als 6 bzw. 7 mm große Herde sichtbar gewesen; beide Patienten sind inzwischen verstorben.

Von den sieben Patienten, bei denen ein Intervallkarzinom diagnostiziert worden war, lebten zum Zeitpunkt des Studienendes noch drei ohne die Anzeichen eines Rezidivs. Der oben genannte Patient mit kleinzelligem Karzinom lebt und erhält zur Zeit Chemotherapie, drei Patienten sind inzwischen an den Folgen des Bronchialkarzinoms verstorben.

Tabelle 19 gibt Hinweise auf die Details der Intervallkarzinome.

Tabelle 19- Einzelheiten der Intervallkarzinome

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter	Histologie	Stadium	Größe (mm)	Intervall (Mon)	Kontrolle
<u>Intervallkarzinome bei regelmäßig erfolgten Kontrolluntersuchungen</u>							
19	M	54	SCLC	ED	Nicht bekannt	6	Verstorben an Bronchial-Ca
20	W	55	PEC	IIIA	6 (endobronch.)	3	18 Monate rezidivfrei
21	M	68	PEC	IIIA	Nicht bekannt (hiläre RF)	3	12 Monate rezidivfrei
22	M	65	Undiff. NSCLC	cIIIB	30 (hiläre RF)	5	9 Monate rezidivfrei
23	W	42	SCLC	LD	28	8	Derzeit unter Chemotherapie
<u>Intervallkarzinome bei nicht regelmäßig erfolgten Kontrolluntersuchungen</u>							
24	W	52	PEC	IA	7 → 25	30	Nach 3 Monaten verstorben; vermutlich an Metastasierung
25	M	40	AC	IV	Nicht bekannt	24	Nach 3 Monaten am Bronchialkarzinom verstorben

4.3.7. Zusammenfassung

Nach den im Rahmen der Prävalenzuntersuchung ermittelten 12 Bronchialkarzinomen wurden bei den 1735 Folgeuntersuchungen insgesamt 15 weitere Bronchialkarzinome diagnostiziert, darunter 5 Intervallkarzinome.

Dies ergibt in dem besagten Zeitraum für die Studienpopulation eine Gesamtinzidenz für Bronchialkarzinome von 0,86%.

Die Inzidenz für Patienten ≤ 55 Jahre beträgt 0,32% (3 Karzinome bei 927 jährlichen Nachfolgeuntersuchungen bei Teilnehmern dieser Alterskategorie). Zwei dieser drei Karzinome stellten allerdings Intervallkarzinome dar, sodass die Inzidenz für die allein durch Kontrolluntersuchungen diagnostizierten Karzinome lediglich bei 0,11% liegt.

Als Inzidenz für Probanden > 55 Jahre errechnet sich ein Wert von 1,6% (12 Karzinome bei 792 Untersuchungs Jahren). S. Tabelle 20

20% der Biopsien im ersten Studienteil (3/15) sowie 23% der Biopsien (3/13) im zweiten Teil der Studie ergaben benigne Befunde und stellten somit unnötige invasive Maßnahmen dar.

75% der im Rahmen der Prävalenzphase diagnostizierten Bronchialkarzinome (9/12) befanden sich in den Stadien I und II. Während der Inzidenzphase lagen diese prognostisch guten Tumorstadien in 70% der Fälle vor (7/10).

80 bzw. 90% der in der Prävalenz- bzw. Inzidenzphase ermittelten Tumore konnten reseziert werden; ein Patient verstarb an den Folgen der Operation (bilaterale Lobektomie).

Des Weiteren kam es in 33% zur Ausbildung von Intervallkarzinomen (5/15), deren Stadienverteilung mit dreimal Stadium III und zwei kleinzelligen Bronchialkarzinomen (ED, LD) als ungünstiger angesehen werden muss. Zwei weitere Karzinome manifestierten sich zwischen den Untersuchungen durch Krankheitssymptome; die Patienten hatten allerdings nicht regelmäßig an den Kontrolluntersuchungen teilgenommen und wurden demnach nicht in die Berechnungen einbezogen.

Tabelle 20- Prävalenz und Inzidenz

Altersgruppe	Prävalenz	Altersgruppe	Inzidenz
>50	2,1%	<55	0,32% *
>60	3,9%	>55	1,6 %
Gesamt	1,3%	gesamt	0,86%

* 0,11% ohne Intervallkarzinome

4.3.8. Weitere Befunde

Ein weiterer rein endobronchialer Herd wurde zufällig in einer Dünnschichtaufnahme, die eigentlich zur näheren Charakterisierung eines anderen Rundherdes angefertigt worden war, entdeckt. Die bronchoskopische Biopsie ergab ein Karzinoid (pT1, pN0, cM0), das per Lobektomie entfernt wurde. Zum Zeitpunkt des Studienendes lebt dieser Patient 36 Monate nach der Diagnosestellung ohne Anzeichen eines Rezidivs.

Bei einem Patienten (s.o.) offenbarten sich in einer jährlichen Kontrolluntersuchung 7 neu aufgetretene Rundherde, die eine Größe von 3-8 mm aufwiesen. Bei der kontrastmittelunterstützten Computertomographie zeigte sich eine mediastinale Lymphadenopathie. Die unter transösophagealer Ultraschallkontrolle durchgeführte Biopsie ergab Lymphknotenmetastasen sowohl eines Plattenepithel- als auch eines Adenokarzinoms.

Bei weiteren Staging- Untersuchungen zeigten sich Wirbelsäulenmetastasen eines undifferenzierten Karzinoms. Der Patient war in der Vergangenheit (vor 8 Jahren) an einem Prostatakarzinom erkrankt und bestrahlt worden- die PSA- Werte lagen allerdings im Normbereich.

Die endgültige Diagnose eines Bronchialkarzinoms konnte nicht sicher gestellt werden.

Bei einem weiteren Patienten stellte sich in einer der jährlichen Kontrolluntersuchungen ohne sichtbare Anzeichen eines zugrunde liegenden Tumors eine neu aufgetretene Segmentatektase des anterioren rechten Oberlappensegments dar. In der daraufhin durchgeführten Bronchoskopie und fiberoptischen Biopsie fand sich lediglich hyperplastische Mucosa ohne Anhalt für Malignität.

Ein Patient letztendlich wurde- zunächst im Rahmen der Studie- wegen eines neu aufgetretenen Lambert- Eaton- Syndroms auf das Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms untersucht: es zeigte sich sowohl ein kleinzelliges Bronchialkarzinom als auch ein Adenokarzinom. Dennoch wurde der Patient nicht in die Auswertung der Studie mit einbezogen, da das bestehende Krankheitsbild bereits als Hinweis auf ein Bronchialkarzinom angesehen wurde und somit die Rahmenbedingungen für die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren.

Die Abbildungen 3, 4, 5 und 6 zeigen einen größenkonstanten, einen größenprogredienten und einen neu aufgetretenen Rundherd sowie ein Intervallkarzinom.

V. Diskussion

5.1. Diskussion der Studienergebnisse und Vergleich zu ähnlich konzipierten aktuellen Studien

Im folgenden soll zunächst diskutiert werden, in wieweit die Ergebnisse der Münsteraner Bronchialkarzinomstudie die zuvor in der Zielsetzung formulierten Fragestellungen und Vermutungen beantworten und bestätigen können.

Im Anschluss erfolgt der Vergleich der Studienergebnisse mit denen anderer derzeit aktueller, ähnlich konzipierter Bronchialkarzinom- Screening- Studien.

Vorab muss betont werden, dass es sich bei dem Studiendesign der Münsteraner Bronchialkarzinom- Screening Studie um einen einarmigen, nicht randomisierten Versuchsaufbau handelt, dessen Ziel in erster Linie darin bestand, die Inzidenzdaten mit den Ergebnissen der Prävalenzuntersuchungen hinsichtlich der Diagnostik, Stadienverteilung und Resektabilität der Bronchialkarzinome sowie des Überlebens der Patienten zu vergleichen und den Anteil unnötiger invasiver Maßnahmen zu ermitteln.

Im Rahmen dieses Studiendesigns kann keine Aussage über eine eventuelle Senkung der Mortalität getroffen werden- dazu bedürfte es eines zweiarmigen prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studienansatzes, in welchem die Mortalitäten einer regelmäßig untersuchten Studiengruppe mit denen einer Kontrollgruppe verglichen würden.

Allerdings kann mithilfe der durch die Studie ermittelten Ergebnisse durchaus diskutiert werden, in wieweit solch groß angelegte randomisierte Studien in bezug auf das Bronchialkarzinom- Screening gerechtfertigt sind.

5.1.1. Diskussion der Studienergebnisse

Besonderes Interesse bei der Auswertung der Studienergebnisse galt folgenden Fragestellungen, welche neben den in Kapitel 3.1. aufgeführten grundlegenden Faktoren als wichtige Voraussetzung für die Machbarkeit groß angelegter randomisierter Screening- Projekte angesehen werden:

- Die Bronchialkarzinominzidenz der Studienpopulation muss niedriger sein als die Prävalenz.
- Der Anteil der Intervallkarzinome muss im Vergleich zu den durch die Kontrolluntersuchungen ermittelten Karzinome gering sein.
- Die Stadienverteilung der neu diagnostizierten Malignome muss günstig sein.
- Der Anteil an invasiven diagnostischen Eingriffen bei eigentlich benignen Läsionen darf nicht zu hoch sein (22).

All diese Bedingungen werden durch die Ergebnisse der Studie bestätigt:

Prävalenz

Bei insgesamt 378 Teilnehmern (46,3%) konnten im Rahmen der Erstuntersuchungen 1141 Lungenherde ermittelt werden- in 998 Fällen handelte es sich dabei um weichteildichte Läsionen, von denen 792 mindestens ein weiteres mal mittels Niedrigdosis- Computertomographie nachuntersucht wurden. Im ersten Studienabschnitt konnten auf diese Art und Weise durch 15 Biopsien 12 Bronchialkarzinome bei 11 Probanden diagnostiziert werden (ein bilaterales Karzinom): 5 Plattenepithelkarzinome, 6 Adenokarzinome und 1 kleinzelliges Bronchialkarzinom. Die Stadienverteilung ergab sechsmal Stadium IA, einmal IB, einmal IIA, einmal IIB, zweimal IIIA und sowie einmal das Stadium IIIB.

Als Gesamtprävalenz für Bronchialkarzinome in der vorliegenden Studienpopulation errechnete sich somit ein Wert von 1,3%, die Prävalenzen für Probanden, die älter als 50 bzw. 60 Jahre alt waren, betragen 2,1% und 3,9 %, respektive (s.o.).

Inzidenz

Im weiteren Verlauf der Studie nahmen 668 Probanden (81,1%) an mindestens einer und höchstens 5 weiteren jährlichen Kontrolluntersuchungen teil. Auf diese Art und Weise wurden im gesamten Untersuchungszeitraum insgesamt 1735 Jahreskontrolluntersuchungen durchgeführt, die zur Ermittlung von 174 neu aufgetretenen und 11 wachstumsprogredienten Rundherden führten.

Es wurden 13 weitere Biopsien durchgeführt, durch welche 10 neue Bronchialkarzinome bei 9 Probanden diagnostiziert werden konnten (7 davon bei den wachstumsprogredienten Herden, 3 bei den neu aufgetretenen Läsionen). Es handelte sich dabei um 5 Adenokarzinome, 4 Plattenepithelkarzinome sowie ein undifferenziertes nichtkleinzelliges Karzinom. Die Stadienverteilung betrug sechsmal Stadium IA, einmal IB, einmal IIIA und zweimal Stadium IV.

Als Gesamtinzidenz errechnete sich ein Wert von 0,86% (15 Karzinome in 1735 Follow-up Jahren); die Inzidenz für Probanden, die zum Zeitpunkt der Berechnungen älter als 55 Jahre alt waren, betrug 1,6%. Für Patienten der Altersgruppe ≤ 55 Jahre ergab sich eine Inzidenz von 0,32% - lässt man in dem Fall die Intervallkarzinome unberücksichtigt, so beträgt die Inzidenz in dieser Altersgruppe lediglich 0,11% (22).

Die Bedingung, dass bei einem Screening- Verfahren die Inzidenz niedriger sein sollte als die Prävalenz, trifft somit für die Münsteraner Bronchialkarzinomstudie zu: die Gesamtinzidenz betrug 0,86% und war somit geringer als die Prävalenz von 1,3%. Die Inzidenz in der Altersgruppe der über 55jährigen betrug 1,6% und war ebenfalls niedriger als die Prävalenzen von 2,1 und 3,9% in den Altersgruppen der über 50- bzw. über 60jährigen Studienteilnehmer.

Lediglich die niedrigen Inzidenzzahlen für Bronchialkarzinome in der Altersgruppe der unter 55jährigen (nach Abzug der Intervallkarzinome nur 0,11%) lassen vermuten, dass Screening-Untersuchungen in dieser Alterskategorie weniger sinnvoll sind und dass die Einschlusskriterien hinsichtlich des Mindestalters (in dieser Studie: 40 Jahre) für eventuell nachfolgende Studien erneut diskutiert und gegebenenfalls korrigiert werden sollten (22).

Intervall- Karzinome

Neben den oben beschriebenen 10 Bronchialkarzinomen konnten im zweiten Abschnitt der Studie 5 weitere Karzinome diagnostiziert werden, die sich zwischen den Untersuchungszeiträumen durch das Auftreten von Symptomen manifestiert haben. Der Anteil dieser Intervallkarzinome betrug 33,3% (zwei PEC, ein undifferenziertes NSCLC und zwei SCLC, zweimal Stadium IIIA, einmal cIIIB, einmal ED und einmal LD), und ist somit relativ gering.

Zwei dieser Intervallkarzinome waren bei gemäß dem Algorithmus für neu aufgetretene Rundherde durchgeführten erneuten Begutachtungen der (3 bzw. 5 Monate zuvor angefertigten)

Vorufnahmen retrospektiv sichtbar und sind somit übersehen worden.

Bei diesen Läsionen handelte es sich allerdings nicht um typische Lungenrundherde- vielmehr stellten sie hiläre Raumforderungen dar, die zu den Symptomen einer postobstruktiven Pneumonie geführt haben. Die Diagnostik dieser nicht unmittelbar von belüftetem Lungengewebe umgebenen Veränderungen gestaltet sich schwierig- insbesondere, wenn auf den Einsatz von Röntgenkontrastmittel verzichtet wird (22).

Ebenfalls problematisch ist die röntgenologische Diagnostik von rein endobronchial lokalisierten Tumoren- eines der 5 Intervallkarzinome stellte eine solche Tumorform dar. Es handelte sich um eine 6mm große endobronchiale Läsion, welche auch nach erneuter Begutachtung der Vorufnahmen auf keiner derselben sichtbar war. Auch auf im Anschluss angefertigten weiteren kontrastmittelgestützten CT- Aufnahmen zeigte sich dieser Tumor nicht, und die Diagnose konnte erst bei einer Bronchoskopie gestellt werden. Die relativ niedrige Sensitivität der Computertomographie für diese Tumorlokalisierung lässt sich durch den mangelnden Kontrast zwischen Tumorgewebe und Bronchialwand und den oben beschriebenen Partialvolumeneffekt erklären (20).

Dennoch wurde bei einem anderen Probanden der Studie mit Hilfe der Dünnschichtaufnahmen ein eben solcher, rein endobronchial lokalisierter Tumor (ein Karzinoid), ermittelt- dies lässt vermuten, dass eventuell durch den Einsatz von Mehrzeilen- CT- Scannern die Diagnostik dieser Tumorform erleichtert und verbessert werden kann (s. Kapitel VI, Ausblick). Trotzdem werden diese Tumorentitäten gerade wegen der zentralen Lokalisation stets schwieriger zu therapieren sein als periphere Läsionen- häufig stellen sie weiter fortgeschrittene Befunde dar, welche eine großräumigere Resektion erforderlich machen und in der Regel mit einer schlechteren Prognose einhergehen, als gleich große peripher gelegene Bronchialkarzinome. Alternativ oder ergänzend zur radiologischen Diagnostik sind hier Methoden wie die moderne Sputum- Zytologie mit Darstellung molekularer Marker oder die Fluoreszenz- Bronchoskopie durchaus denkbar (s.u.).

Bei den beiden noch verbleibenden Intervallkarzinomen handelte es sich um kleinzellige Bronchialkarzinome.

Beide Probanden hatten wenige Monate (6 und 8 Monate) zuvor an Kontrolluntersuchungen teilgenommen, die jeweils- auch nach retrospektiver erneuter Bildanalyse- keine Auffälligkeiten gezeigt haben. Diese Tatsache spricht für das sehr schnelle Wachstum dieser Tumorentität, welches die frühzeitige Diagnostik innerhalb der durch den Algorithmus vorgegebenen Untersuchungszeiträume verhindert hat.

Der vorgegebene Zeitraum von 12 Monaten zwischen zwei Kontrolluntersuchungen hat sich allerdings dennoch als sinnvoll erwiesen:

Zwei Patienten, die nicht zu den empfohlenen Untersuchungsterminen erschienen waren und deren Tumore demnach nicht als eigentliche „Intervallkarzinome“ angesehen und in die Berechnungen einbezogen wurden, entwickelten 24 und 30 Monate nach der letzten Untersuchung Bronchialkarzinome, welche sich durch Krankheitssymptome manifestierten. Dies lässt vermuten, dass der auch bei anderen vergleichbaren Studien postulierte Zeitraum von 12 Monaten nach einer unauffälligen Untersuchung durchaus seine Berechtigung findet.

Stadienverteilung, Größe und Resektabilität

Hinsichtlich der Tumorstadien ergab sich für die im Rahmen der Kontrolluntersuchungen ermittelten Karzinome eine ähnliche Verteilung wie bei den Prävalenzuntersuchungen (6 von 15 Bronchialkarzinomen im Stadium IA sowie ein Stadium IB vs. 6 Karzinome im Stadium IA und ein Stadium IB bei den 12 Karzinomen der Erstuntersuchungen).

Die prognostisch günstigeren Stadien I und II konnten während der Prävalenz- und Inzidenzphase in 75% und 70% der Fälle durch die Screeninguntersuchungen ermittelt werden. In beiden Studienabschnitten zeigte sich somit eine deutlich günstigere Stadienverteilung im Vergleich zu üblicherweise nach Auftreten von Symptomen diagnostizierten Bronchialkarzinomen (s. Stadienverteilung der Intervallkarzinome).

Der mittlere Durchmesser der Läsionen war im Vergleich zu den Prävalenzuntersuchungen geringer (16,5 mm vs. 23,8 mm). Dabei waren die Karzinome, welche auf dem Boden der wachstumsprogredienten Herde diagnostiziert wurden, durchschnittlich kleiner als die bei neu aufgetretenen Rundherden (13,5 mm und 27,5 mm, respektive).

Rund 92% und 80% der Karzinome, welche im Rahmen der Prävalenz- bzw. Inzidenzphase ermittelt wurden, konnten operativ unter kurativem Ansatz reseziert werden- auch dies stellt im Vergleich zu außerhalb von Studien diagnostizierten Bronchialkarzinomen eine deutliche Verbesserung dar.

Ein Patient verstarb an den Folgen der Operation (bilaterale Lobektomie).

Algorithmus

Sowohl durch die Prävalenz- als auch durch die Inzidenzuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass es sich bei den bei Rauchern häufig vorkommenden Lungenrundherden wie erwartet in den meisten Fällen um benigne Läsionen handelt. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren. Genau genommen zeigten sich 766 der 792 (96%) weichteildichten Rundherde der Prävalenzuntersuchungen sowie 149 der 174 im Rahmen der Inzidenzuntersuchungen diagnostizierten neu aufgetretenen Läsionen (85%) in ihrer Größe für mindestens 24 Monate konstant oder regredient.

Unter den 165 neu aufgetretenen Rundherden ≤ 10 mm befand sich nur ein Bronchialkarzinom sowie 7 Läsionen bei einem Patienten, die als pulmonale Metastasen eines bis dato unbekanntes Primärtumors klassifiziert wurden. Alle übrigen Läsionen (demnach $>95\%$) repräsentierten mit größter Wahrscheinlichkeit benigne Veränderungen, da sie sich bei weiteren Kontrolluntersuchungen in ihrer Größe als entweder konstant oder regredient erwiesen.

Im Gegensatz dazu zeigte sich allerdings, dass 86% der wachstumsprogredienten Herde, bei denen Biopsien durchgeführt wurden, ein Bronchialkarzinom darstellten (alle somit nicht- kleinzellige Karzinome)- bei den neu aufgetretenen Herden ergab sich lediglich in 22% der biopsierten Läsionen ein bösartiges Geschehen (ebenfalls ausschließlich nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome).

Es wird somit angenommen, dass lediglich größenprogrediente Herde oder neu aufgetretene Läsionen, welche sich nicht innerhalb kurzer Zeit zurückbilden, als malignitätsverdächtige Herde anzusehen und der entsprechenden weiteren invasiven oder auch nicht- invasiven Diagnostik zuzuführen sind (z.B. kurzfristige Kontrolluntersuchungen, eventuell nach zwischenzeitlich durchgeführter Antibiotikatherapie, kontrastmittelgestützte Computertomographieuntersuchungen oder PET- Untersuchungen der Lunge). So kann der Anteil unnötiger invasiver diagnostischer Eingriffe gering gehalten werden, wie auch andere Autoren bestätigen (22,46,47,53,121).

Im Rahmen der Prävalenzphase wurden insgesamt 15 Biopsien durchgeführt, welche in 3 Fällen (20%) einen benignen Befund ergaben und somit unnötige invasive Eingriffe darstellten. 3 der 13 während der Inzidenzphase vorgenommenen Biopsien ergaben ebenfalls benigne Befunde (23%).

Insgesamt wurden somit gemäß dem Algorithmus 28 Biopsien durchgeführt, von denen lediglich 6 zur Diagnostik benigner Läsionen führten (21,4%).

Wie auch von Autoren anderer ähnlicher Studienprojekte bestätigt (25,46,59,111,121), eignet sich somit ein auf Größe, Dichte und Wachstumsverhalten basierender Algorithmus gut zur Diagnostik und Dignitätszuordnung von Lungenrundherden.

Multifokale Bronchialkarzinome

Sowohl die Prävalenz- als auch die Inzidenzuntersuchungen führten bei mehreren Probanden zur Diagnostik von multifokalen bzw. synchron vorkommenden uni- sowie bilateralen Bronchialkarzinomen- häufiger, als zu Beginn der Studie angenommen wurde. Diese Tatsache unterstützt die Hypothese der „field cancerisation“, welche u.a. von Holland et al. postuliert wird (51). Sie beinhaltet die Vermutung, dass sich unterschiedliche bösartige Tumore im gesamten dem Risikofaktor Zigarettenrauch ausgesetzten aerodigestiven Trakt synchron ausbilden können. Die Konsequenz dieser Theorie hinsichtlich der erforderlichen Therapie (z.B. der primär operativen vollständigen Entfernung, die sich bei einem entsprechenden Befund um ein Vielfaches schwieriger gestalten würde, ebenso wie der erforderlichen adjuvanten Therapie) wäre signifikant.

5.1.2. Vergleich mit Ergebnissen ähnlich konzipierter aktueller Studien

Im folgenden werden hier groß angelegte Studien aus den USA, Europa und Japan beschrieben, welche ähnlich wie die Münsteraner Studie Bronchialkarzinom- Screeningprojekte mittels regelmäßiger Niedrigdosis- CT- Untersuchungen durchführten.

Zusammenfassend werden die Ergebnisse der Studien in Tabelle 21 dargestellt.

ELCAP

Ein großes Bronchialkarzinom- Screening- Projekt ist das Early Lung Cancer Action Project, kurz: ELCAP (21,23,25,46,47,53,94).

Im Rahmen der Baseline- Untersuchungen wurden an zwei New Yorker Krankenhäusern insgesamt 1000 freiwillige, asymptomatische Raucher (≥ 60 Jahre alt, ≥ 10 PY) mittels Niedrigdosis- Computertomographie und Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen auf das Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms untersucht. Anders als bei der Münsteraner Studie kam hier ein Untersuchungsprotokoll zum Einsatz, welches folgende technische Parameter befolgte: 140 kV, 40mA, Pitch 2, Schichtdicke 10mm. Die Aufnahmen wurden durch zwei unabhängige Radiologen im Lungenfenster (Lage: -650 HE, Weite: 1500 HE) begutachtet und mit den Röntgenaufnahmen verglichen.

Die diagnostizierten Rundherde wurden mit Hilfe von hochauflösender Computertomographie nach Größe, Dichte, Lokalisation und Randbeschaffenheit näher charakterisiert und in Abhängigkeit ihrer Größe entweder biopsiert (alle Herde >10 mm sowie nach individuellen Gesichtspunkten einige Herde von 6- 10 mm Größe) oder weiter kontrolliert (Herde ≤ 5 mm). Die Kontrollen fanden nach 3, 6, 12 und 24 Monaten statt (hier wurde im Gegensatz zu der Studie in Münster keine Niedrig- sondern stets Standarddosis- Computertomographie eingesetzt).

Bei unauffälligen Befunden fanden jährliche Kontrolluntersuchungen statt.

Im Rahmen der Baseline Untersuchungen ergaben sich 233 weichteildichte Rundherde (23%), von denen 28 Läsionen biopsiert wurden. Die Biopsien ergaben 27 Bronchialkarzinome (Prävalenz: 2,7%), von denen sich 23 (2,3%) im Stadium I befanden, sowie einen benignen Befund. Mit Hilfe der Röntgenaufnahmen konnten lediglich 7 Karzinome diagnostiziert werden (Prävalenz: 0,7%), was die Überlegenheit der Computertomographie erneut deutlich demonstriert.

Im weiteren Verlauf der Studie wurden insgesamt 1184 (vs. 1735 in Münster) jährliche Nachfolgeuntersuchungen durchgeführt, die zur Diagnostik von 30 neu aufgetretenen, wachstumsprogredienten Rundherden führten (2,5%). Zwei der betroffenen Probanden verstarben aus anderer Ursache, bevor die Herde näher charakterisiert werden konnten; 12 Herde waren in den Verlaufskontrollen nicht mehr nachweisbar und 8 zeigten sich größenkonstant. Weitere 8 der 30 Lungenrundherde wiesen in den Kontrolluntersuchungen eine Größenzunahme auf und wurden biopsiert. Dabei ergaben sich neben einem benignen Befund 7 Bronchialkarzinome (6 nicht-kleinzellige Karzinome, 5 davon im Stadium IA, und ein kleinzelliges Bronchialkarzinom im Stadium Limited Disease). Die durchschnittliche Größe der Läsionen betrug 8 mm.

Auch im Rahmen der ELCAP- Studie kam es zum Auftreten von Intervallkarzinomen (33,3% in der Münsteraner Bronchialkarzinom- Studie): es handelte sich um 2 (rund 22%) rein endobronchial lokalisierte Läsionen (ein kleinzelliges (LD) sowie ein nicht- kleinzelliges (Stadium IIB) Karzinom). Die Problematik der Diagnostik dieser Tumorentität manifestiert sich demnach auch in diesem Screening- Projekt.

Die Anzahl der im Rahmen der ELCAP- Studie diagnostizierten weichteildichten Rundherde ist mit 23% im Vergleich zur Münsteraner Studie (43%) weit geringer. Dies kann eventuell durch eine höhere Sensitivität des Münsterschen CT- Protokolls erklärt werden (5 mm vs. 10 mm Schichtdicke, s.o.), kann allerdings auch durch Unterschiede in den Studienpopulationen bedingt sein (22).

Die errechnete Bronchialkarzinom- Prävalenz des ELCAP- Projektes ist höher als in Münster (2,7% und 1,3%, respektive)- allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Probanden der New Yorker Studie mindestens 60 Jahre alt waren, während in Münster bereits 40 jährige Probanden in die Studienpopulation eingingen. Wählt man zum Vergleich die Daten der über 60jährigen Studienteilnehmer, so liegt die dann errechnete Prävalenz mit 3,9% höher als bei der ELCAP Studie.

Wie bereits oben erwähnt, sollten eventuelle spätere Studienansätze eher auf diese Alterskategorie fokussieren.

Die Bronchialkarzinominzidenz, die sich im weiteren Verlauf der Studie errechnete, lag bei der Münsteraner Studie mit 0,86% höher als beim ELCAP (0,76%)- dies ist eventuell durch die unterschiedliche Definition eines positiven und somit kontrollbedürftigen Befundes zu erklären (bei ELCAP nur neu aufgetretene und gleichzeitig wachstumsprogrediente Rundherde).

Von den im Rahmen der Münsteraner Screening- Studie diagnostizierten Bronchialkarzinomen befanden sich 75% in den Stadien I und II (89% bei ELCAP), 92% waren resezierbar (96% bei

ELCAP). Der Vergleich mit der zuvor aufgeführten Mayo- Studie (hier waren lediglich 51% der diagnostizierten Bronchialkarzinome in einem operablen Stadium) belegt abermals die Überlegenheit der Computertomographie in der Diagnostik von Lungenrundherden über das konventionelle Röntgen.

Die Anzahl invasiver diagnostischer Eingriffe bei eigentlich benignen Läsionen betrug bei der ELCAP- Studie im ersten Studienabschnitt lediglich 1/ 28 (3,5%) und ist somit niedriger als in Münster. Im Rahmen der Nachfolgeuntersuchungen ergab eine von 8 Biopsien (12,5%) einen benignen Befund- im Vergleich zu 3 benignen Befunden bei 13 Biopsien der Münsteraner Studie (23%).

Auch die histologischen Tumorentitäten unterscheiden sich: während im Rahmen der ELCAP- Studie und weiteren, ähnlich konzipierten japanischen Studien (46,59,111,114,115) nahezu ausschließlich Adenokarzinome diagnostiziert wurden, entsprachen die oben bereits beschriebenen histologischen Befunde in Münster eher dem in Europa gängigen Verteilungsmuster mit etwa gleichen Anteilen an Plattenepithel- und Adenokarzinomen.

Offen bleibt dabei, in wieweit der in den oben genannten Studien beobachtete sehr hohe Anteil an Adenokarzinomen auf eine Bias (s.u.) zugunsten langsam wachsender, peripher lokalisierter und vermutlich eher weniger maligner Tumorentitäten hinweist (21).

Trotz der etwa gleichwertigen Verteilung von Plattenepithel- und Adenokarzinomen in der Studie aus Münster fällt dort (wie auch in allen anderen aktuellen Studien) das nahezu vollständige Fehlen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen auf.

Diese Tatsache lässt vermuten, dass sich eben diese Tumorentität aufgrund ihres sehr schnellen und aggressiven Wachstums zwischen den Kontrollintervallen durch Krankheitssymptome manifestiert (hoher Anteil an kleinzelligen Karzinomen unter den Intervallkarzinomen sowohl bei ELCAP als auch in Münster). Somit entziehen sich diese Tumoren häufig einer frühzeitigen Diagnose durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen, und man muss davon ausgehen, dass eine Verbesserung der Prognose bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen durch Screeninguntersuchungen vermutlich nicht erzielt werden kann (21).

Studie an der Mayo Clinic

Eine ähnliche histologische Verteilung wie die an der Uniklinik Münster wurde in der Prävalenzphase einer Studie von Swensen et al. beschrieben: auch hier zeigte sich neben bronchoalveolären- und Adenokarzinomen (n=15) ein hoher Anteil an Plattenepithelkarzinomen (n=6) bei nur wenigen kleinzelligen (n=3) und einem großzelligen Bronchialkarzinom (121).

Im Rahmen dieses groß angelegten Studienprojektes wurden 1520 freiwillige, asymptomatische starke Raucher (>50J alt, > 20 PY) in einer Baseline- Untersuchung und 3 jährlichen Kontrolluntersuchungen auf das Vorhandensein von Lungenrundherden bzw. Bronchialkarzinomen untersucht.

Zum Einsatz kamen hier sowohl sputumzytologische Untersuchungen als auch die Niedrigdosis-CT (technische Parameter: 120 kV, 40mAs, Schichtdicke 5mm, Rekonstruktionsintervall 3,75 mm, Pitch 1,5 bei einem Tischvorschub von 30mm pro Rotation (37,5 mm/Sekunde)).

Alle CT- Aufnahmen wurden im Cine-view- Modus durch einen von vier Radiologen befundet.

Ein Jahr nach abgelaufener Prävalenzphase konnten Swensen et al über 2240 weichteildichte Rundherde bei 1000 Probanden berichten (66%)- dies liegt über dem im Rahmen der Studie in Münster ermittelten Anteil an diagnostizierten weichteildichten Läsionen (43%) und veranschaulicht erneut die hohe Sensitivität der Computertomographie.

Insgesamt fanden sich im ersten Teil der Studie 25 Bronchialkarzinome mit oben beschriebenem histologischen Verteilungsmuster. Zwei der Karzinome wurden allerdings allein durch die Untersuchung des Sputums ermittelt, sodass mit Hilfe der CT- Aufnahmen lediglich 23 Bronchialkarzinome diagnostiziert wurden (2 kleinzellige und 21 nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome).

Die sich errechnende Prävalenz ergab 1,4% und entspricht in etwa dem Wert der Münsteraner Studie (1,3%).

22 der betroffenen Patienten konnten unter kurativem Ansatz operiert werden, die durchschnittliche Größe der Bronchialkarzinome betrug 17 mm.

Die Stadienverteilung dieser in der ersten Studienphase diagnostizierten Karzinome lautete wie folgt:

13 mal Stadium IA, ein Stadium IB, 5 mal IIA, einmal IIB, zweimal IIIA. Jedes der 3 kleinzelligen Karzinome befand sich im Stadium limited disease. Unter den 21 allein durch die Niedrigdosis-CT- Untersuchungen diagnostizierten Bronchialkarzinomen befanden sich 12 (57%) im Stadium IA (45% in Münster).

Im Inzidenzteil der Studie wurden anschließend 1478 Probanden jährlich kontrolliert (122)- dadurch ließen sich 10 weitere Bronchialkarzinome diagnostizieren (9 davon durch die CT- Untersuchungen).

Als Inzidenz errechnete sich ein Wert von 0,3% (vs. 0,86% in Münster).

Unter den 9 durch die CT- Untersuchungen diagnostizierten Bronchialkarzinomen fanden sich 8 nicht- kleinzellige Karzinome (5 davon im Stadium I) und ein kleinzelliges Karzinom. Des weiteren kam es zur Ausbildung von 2 Intervall- Karzinomen, darunter ein kleinzelliges Bronchialkarzinom.

Insgesamt (Prävalenz- und Inzidenzphase zusammengenommen) wurden gemäß dem der Studie zugrunde liegenden Algorithmus 40 Biopsien durchgeführt, die in 8 Fällen zur Diagnose einer benignen Läsion führten (20%, vs. 23% in Münster).

ALCA

Ein weiteres Bronchialkarzinom- Screening Projekt ist die japanische „Anti- Lung- Cancer Association“, kurz ALCA (59,111).

Sobue, Kaneko, et al. führten im ersten Teil der Studie in 6-monatigen Abständen sowohl Röntgenthorax- als auch Niedrigdosis- CT- Untersuchungen an 1369 teilnehmenden Probanden durch (1232 Männer und 137 Frauen zwischen dem 38. und 83. Lebensjahr, Zigarettenkonsum von > 20 PY). Folgende technische Parameter kamen zum Einsatz: 120 kV Röhrenspannung, 50 mAs Röhrenstrom, 10 mm Kollimation bei einem Tischvorschub von 20 mm/sec, Pitch 2.

Insgesamt wurden im Prävalenzteil der Studie 3457 Röntgen- und CT- Untersuchungen an oben beschriebenen 1369 Probanden durchgeführt.

Es fanden sich dabei 15 Bronchialkarzinome bei 15 Probanden, sämtliche nicht- kleinzelliger Entität (11 Adenokarzinome, 4 Plattenepithelkarzinome). 14 der Tumoren befanden sich im Stadium I (93%).

Sämtliche Karzinome wurden mit Hilfe der Computertomographie ermittelt, die Röntgen-thoraxuntersuchungen zeigten in 11 der 15 Fälle keinen pathologischen Befund.

Die 15 von einem Bronchialkarzinom betroffenen Probanden stammten dabei aus unterschiedlichen Untergruppen, aus denen sich das Patientenkollektiv der Prävalenzphase zusammensetzte:

3 Probanden waren Teil einer 663 Teilnehmer umfassenden Gruppe, deren Mitglieder nie zuvor mittels Screening untersucht worden sind, 7 Patienten befanden sich unter 706 Probanden mit zuvor durchgeführten jährlichen Röntgenthoraxuntersuchungen und 5 Patienten fanden sich letztlich unter 1111 Probanden, die sich bereits mindestens einmal einer Screeninguntersuchung mittels Niedrigdosis- CT unterzogen haben.

1180 Probanden wurden im Inzidenzteil der Studie regelmäßig untersucht; es fanden sich, ermittelt durch die Computertomographie, 19 weitere Bronchialkarzinome (18 nicht- kleinzellige (95%), 14 davon im Stadium I (74%) sowie ein kleinzelliges Bronchialkarzinom).

Bei allen 3 im Rahmen der Studie aufgetretenen Intervallkarzinomen handelte es sich um nicht- kleinzellige Karzinome.

Im ersten Teil der Studie wurden 18 Biopsien durchgeführt, die in 3 Fällen zur Diagnose eines benignen Befundes führten (17%, vs. 20% in Münster), in der sich anschließenden Inzidenzphase wurden in 49 Biopsien 27 benigne Läsionen ermittelt (55%, vs. 23% in Münster).

Shinshu, Mailand und Hitachi

In weiteren aktuellen Bronchialkarzinom- Screening- Studien, u.a. am Matsumoto Research Center der Shinshu University School of Medicine, Japan (Sone et al (114,115)), von Pastorino et al in Mailand, Italien (89) und Nawa et al (Hitachi, Japan (82)), konnten mit ähnlichen Studienansätzen vergleichbare Ergebnisse erzielt werden, welche in Tabelle 21 zusammenfassend aufgeführt werden.

Tabelle 21- Vergleich mit weiteren Bronchialkarzinom-Screening- Studien (20)

Studie	ALCA	Shinshu	ELCAP	Mayo	Münster	Mailand	Hitachi
Literatur	59	115	46	121	25	89	82
Alter	≥ 40	≥ 40	≥ 60	≥ 50	≥ 40	≥ 50	≥ 50
PY	≥ 20	+/-	≥ 10	≥ 20	≥ 20	≥ 20	+/-
Kontr.interv. (Monate)	6	12	12	12	12	12	12
Rö- Thorax	+	(+)	+	-	-	-	-
<u>Prävalenzergebnisse</u>							
Probanden	1369	3967	1000	1520	817	1035	7956
Ca im Röntgen	4 (0,12%)	1 (0,03%)	7 (0,7%)	-	-	-	-
Ca im CT	15 (1,1%)	19 (0,48%)	27 (2,7%)	21 (1,4%)	12 (1,3%)	11 (1,1%)	37 (0,44%)
NSCLC	15	19	27	19	11	11	37
-Stadium I	14 (93%)	16 (84%)	23 (85%)	12 (63%)	7 (63%)	6 (55%)	31 (82%)
SCLC	0	0	0	2	1	0	0
Biopsie bei ben. Läs.	3/18 (17%)	6/29 (21%)	1/24 (4%)	8/40* (20%)	3/15 (20%)	6/28* (22%)	10/47 (21%)
<u>Inzidenzergebnisse</u>							
Literatur	111	114	47	122	22	89	82
Probanden	1180	8303	1184	1478	668	1035	5568
Ca gesamt	22 (1,9%)	35 (0,4%)	9 (0,8%)	10 (0,3%)	15 (0,86%)	11 (1,1%)	4 (0,07%)
Ca im CT	19 (86%)	34 (97%)	7 (78%)	9 (90%)	10 (67%)	11 (100%)	4 (100%)
NSCLC	18 (95%)	34 (100%)	6 (86%)	8 (89%)	10 (100%)	11 (100%)	4 (100%)
-Stadium I	14 (74%)	32 (94%)	5 (82%)	5 (55%)	7 (70%)	11 (100%)	4 (100%)
SCLC	1	0	1	1	0	0	0
Intervall-Ca	3	1	2	2	5	0	0
-NSCLC	3	1	1	1	3	0	0
-SCLC	0	0	1	1	2	0	0
Biopsie bei ben. Läs.	27/49 (55%)	9/43 (21%)	1/7 (14%)	8/40* (20%)	3/13 (23%)	6/28* (22%)	2/6 (33%)

* zusammengenommen für Prävalenz- und Inzidenzphase

5.2. *Problematik der Mortalitätssenkung*

5.2.1. Vorüberlegungen

Sowohl die Bronchialkarzinom- Studie der Universität Münster als auch die weiteren vergleichend beschriebenen derzeitigen Screening- Projekte weisen ein einarmiges, nicht randomisiertes Studiendesign auf. Dieses erlaubt naturgemäß nicht, Aussagen über eine eventuelle Senkung der Tumormortalität durch die Screeninguntersuchungen zu treffen.

Notwendig dafür wären groß angelegte, prospektive zweiarmige Studien, deren Teilnehmer in eine regelmäßig mit Hilfe der Niedrigdosis- CT untersuchte Studiengruppe sowie in eine gänzlich ungescreente Kontrollgruppe randomisiert würden. Nur so ließe sich der tatsächliche Effekt der Untersuchungen auf die Mortalität quantifizieren, ohne dass das Ergebnis durch unbekannt verzerrende Bias- Faktoren (s.u.) verfälscht würde (22,91).

Ob sich allerdings eine solche gänzlich nicht untersuchte Kontrollgruppe über Jahre hinweg aufrechterhalten lässt (denn nur dann kann ein wirklicher Vergleich zwischen den Gruppen vorgenommen werden), bleibt unklar- insbesondere bei Gesundheitssystemen, welche, wie in Deutschland oder den USA, eine Selbstzuweisung des Patienten zu bestimmten Untersuchungen ermöglichen (23,24). Bei der zur Zeit zu beobachtenden zunehmenden Präsenz des Themas in den Medien ist eine im Laufe der Jahre einsetzende „Kontamination“ der Kontrollgruppen zu befürchten.

Um Aussagen über eine eventuelle Mortalitätssenkung auch von statistischer Seite her sicher treffen zu können, muss die Größe der Studienpopulation bei einem geplanten Screeningprojekt der erwarteten Prävalenz und Inzidenz des Bronchialkarzinoms im Kollektiv angepasst werden. Ebenso müssen sowohl das vermutete Ausmaß der Mortalitätssenkung als auch die statistische Sicherheit der bei der Studie angewandten Testverfahren berücksichtigt werden.

In der Endkonsequenz bedeutet dies, dass mehrere 10.000 Probanden in ein solches Screening- Vorhaben eingeschlossen werden müssen- aufgrund des enormen logistischen Aufwandes sind Projekte dieser Größenordnung vermutlich nur als Multicenterstudien denkbar (23,24).

Derartige groß angelegte randomisierte kontrollierte Studien (engl.: randomized controlled trials: RCTs) werden zur Zeit in den USA und in Europa durchgeführt bzw. vorbereitet- sie sollen in Abschnitt 5.2.5. näher beschrieben werden.

5.2.2. Problematik der Mortalitätssenkung in früheren Screeningprojekten

Die Ergebnisse der in Kapitel 1.3. beschriebenen 4 randomisierten prospektiven Bronchialkarzinom- Screening Studien der 1970er Jahre haben dazu geführt, dass große Organisationen wie die American Cancer Society ihre Empfehlungen für derartige Screening- Untersuchungen zurückgezogen haben- keine der besagten Studien konnte eine tatsächliche Mortalitätssenkung nachweisen.

Bis zum heutigen Zeitpunkt besteht aus diesem Grunde keine Empfehlung für Screening- Untersuchungen beim Bronchialkarzinom (119).

Dennoch wurden die vorliegenden Ergebnisse in letzter Zeit erneut diskutiert und insbesondere hinsichtlich der Aussagekraft der eigentlichen Mortalitätssenkung analysiert (118,119).

Die Studiendesigns sowohl der Memorial-Sloane Kettering- als auch der Johns Hopkins- Studie waren spezifisch darauf ausgelegt, den Effekt von Sputum- Zytologie- Untersuchungen im Vergleich zu den damals standardmäßig durchgeführten Röntgenuntersuchungen des Thorax zu ermitteln. Aussagen über eventuelle Auswirkungen auf die Bronchialkarzinom- Mortalitäten durch die angefertigten Röntgenaufnahmen allein konnten im Rahmen dieser Studienprojekte nicht getroffen werden.

Die einzigen prospektiven Studien, die tatsächlich den Einfluss von Screening- Untersuchungen mittels Röntgenthorax- Übersichtsaufnahmen auf die Bronchialkarzinommortalität untersuchten, waren somit die Studie der ehemaligen Tschechoslowakei und das Mayo Lung Project. Allerdings war auch bei diesen Studien die Aussagekraft in Bezug auf die Mortalitätssenkung deutlich limitiert: beide Studiendesigns sahen regelmäßige Screeninguntersuchungen auch in der Kontrollgruppe vor (in der Mayo Studie erhielten alle Teilnehmer der Kontrollgruppe jährliche Untersuchungen der Sputum- Zytologie und die Hälfte der Probanden darüber hinaus Röntgenuntersuchungen des Thorax. Im Rahmen der tschechoslowakischen Studie wurden die Probanden der Kontrollgruppe nach einem freien Intervall von 3 Jahren für weitere 3 Jahre jährlich mittels Röntgenaufnahmen untersucht.).

In keinem der Studienprojekte existierte demnach eine komplett nicht- untersuchte Kontrollgruppe.

Trotz deutlich verbesserter Ergebnisse der Studiengruppen in Hinsicht auf Stadienverteilung, Resektabilität und Überlebensraten der Probanden ließ sich eine Senkung der eigentlichen Tumormortalität im Vergleich zu den Kontrollgruppen nicht nachweisen.

Eben dieser Vergleich der Tumormortalitäten allerdings ist derzeit das einzig anerkannte Maß zur Verifizierung des Erfolges eines Screeningprojektes (77,119). Der Grund dafür besteht darin, dass alle übrigen Parameter wie Stadienverteilung oder Überlebensraten durch gewisse Faktoren- so genannte Bias- Formen, s.u.- beeinflusst werden können, die zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse führen. Allein der Tumormortalität wird zugesprochen, von diesen durch die Screeninguntersuchungen bedingten Einflüssen unbeeinträchtigt zu sein.

Per definitionem handelt es sich bei der Mortalität um den Anteil der an der betreffenden Erkrankung verstorbenen Individuen im Verhältnis zur Gesamtpopulation über einen bestimmten Zeitraum. Sie steht in direkter Abhängigkeit zu Inzidenz und Letalität der Erkrankung. Diese Parameter wiederum sollten naturgemäß in Bezug auf die betreffende Erkrankung in zwei (fiktiv) definierten randomisierten Kontroll- und Screeningpopulationen- ohne dass tatsächlich Untersuchungen durchgeführt werden- gleiche Werte annehmen.

Ist dies nicht der Fall, so kann auch das Ausbleiben einer Mortalitätssenkung durch das Verfahren nicht als Evidenz gegen den gewinnbringenden Effekt des Screening- Projektes angesehen werden (119).

Sowohl bei der Tschechischen Studie als auch beim Mayo Lung Project ist allerdings genau dies eingetreten: die Inzidenzen in der Studiengruppe waren höher als die in der Kontrollgruppe. Wie genau es zu diesen Unterschieden kam, kann nicht endgültig geklärt werden. Denkbar wäre theoretisch eine Tumorinduktion durch Röntgenstrahlung- dies ist allerdings aufgrund der fehlenden Latenzzeit und der sehr niedrigen effektiven Äquivalenzdosen unwahrscheinlich.

Bislang wurden diese Unterschiede durch die im Rahmen von Screeninguntersuchungen auftretenden Biasformen wie Lead- time Bias, Length Bias und Overdiagnosis Bias (s.u.) erklärt- ob diese allerdings tatsächlich einen solchen Effekt auslösen können, soll im weiteren diskutiert werden. Dazu werden im wesentlichen zwei wichtige Veröffentlichungen von Gary M. Strauss zitiert (118,119).

Sind Bias- Formen für die erhöhten Inzidenzen verantwortlich?

Unter Bias versteht man einen Vorgang, der bei einer Studiendurchführung bzw. -auswertung zu einer systematischen Abweichung der Studienergebnisse führt und somit die Validität des Testverfahrens in Frage stellt.

Eine wichtige Bias- Form ist die Selektionsbias. Sie kommt zustande, wenn innerhalb einer definierten Studienpopulation bestimmte Personengruppen (z.B. hinsichtlich gewisser Risikofaktoren) über- oder unterrepräsentiert sind. Durch Randomisierungsverfahren wird diese Form der Verzerrung weitestgehend eliminiert- sie hat somit in randomisierten Studien keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse (119).

Lead- time Bias

Hier geht man davon aus, dass ein durch die Screeninguntersuchungen in der präklinischen Phase (lead- time Intervall) diagnostizierter Tumor aufgrund seiner Malignität innerhalb der selben Zeit zum Tode führt, als wenn keine Vorsorgeuntersuchung stattgefunden hätte und sich der Tumor zu einem späteren Zeitpunkt durch Symptome manifestiert hätte. Es wäre lediglich der Zeitpunkt der Diagnose vorverlegt (und somit die präklinische Phase verkürzt) worden, ohne dass dies tatsächlich Einfluss auf den Zeitpunkt des Todes genommen hätte.

Die Überlebenszeit wäre durch die so verlängerte klinische Phase nur scheinbar verlängert.

Sowohl im Rahmen von Screening- Projekten auftretende (scheinbare) Erhöhungen der Inzidenz und der Überlebenszeit als auch dennoch gleich bleibende Mortalitätsraten können durch diese Form der Bias erklärt werden.

Erklärt lead- time Bias allerdings auch die Ergebnisse der Tschechischen Studie und des Mayo Lung Projects?

Sicherlich lassen sich die erhöhten Inzidenzraten in den ersten Studienabschnitten durch diesen verzerrenden Faktor deuten. Da es sich allerdings wie oben erwähnt lediglich um einen scheinbaren Effekt handelt, müssten sich die Inzidenzraten der Studien- und Kontrollgruppe nach Abschluss des Screeningprojektes wieder einander angleichen, sprich: die Inzidenzen der Kontrollgruppen müssten ansteigen (4,9,119).

Dieser Effekt ist allerdings bei beiden oben genannten Studien ausgeblieben.

Im Anschluss an die Screening- Phase des Mayo Projects schloss sich eine dreijährige reine Beobachtungsphase an. Innerhalb dieses Zeitraums konnte kein Angleichen der Inzidenzen beobachtet werden- im Gegenteil: die Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen nahm weiter zu. Nach Ende der Studienperiode fanden sich in der Studiengruppe 56 Bronchialkarzinome mehr als in der Kontrollgruppe. Diese Zahl reduzierte sich innerhalb der ersten 18 Monate der Beobachtungszeit auf 31 Karzinome, um im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums wieder auf 46 anzusteigen (33,119).

Es wäre theoretisch denkbar, dass der Beobachtungszeitraum von 3 Jahren nicht ausreichend war, um ein Angleichen der Inzidenzen stattfinden zu lassen- dies erscheint allerdings aufgrund der zum Ende des Beobachtungszeitraums wieder zunehmenden Diskrepanz unwahrscheinlich.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch die Studie in der ehemaligen Tschechoslowakei: hier wurden nach einer Initialphase von 3 Jahren für ebenfalls weitere 3 Jahre auch in der Kontrollgruppe Screening- Untersuchungen durchgeführt, und auch hier konnte kein Angleichen der Inzidenzen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Bei Abschluss der Studie war die Inzidenz der Studiengruppe immer noch 1,3 mal höher als in der Kontrollgruppe.

Auch in Bezug auf die Überlebensraten konnte kein Ausgleich zwischen den jeweiligen Gruppen beobachtet werden: die Überlebensraten blieben bis zum Abschluss der Studien in den Studiengruppen höher als in den Kontrollgruppen (Mayo Lung Project: 5- Jahres- Überlebensrate von 33% vs. 15%. In der tschechische Studie überlebte keiner der Patienten der Kontrollgruppe, bei denen ein Bronchialkarzinom nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert wurde, während die 10- Jahres- Überlebensrate bei Bronchialkarzinom- Patienten der Studiengruppe 23% betrug. (33,62,119)).

Vor diesem Hintergrund entstehen berechtigte Zweifel an der Hypothese, dass lead- time Bias für die erhöhten Inzidenzraten der Studiengruppen verantwortlich gewesen sein kann (119).

Overdiagnosis- Bias

Eine weitere mögliche Erklärung für die oben beschriebenen Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe könnte darin bestehen, dass ein Großteil der durch die Screeninguntersuchungen diagnostizierten Karzinome innerhalb der Lebenszeit der Patienten nie zu klinischer Relevanz geführt hätte. Man spricht von Overdiagnosis- Bias.

Dies ist möglich, wenn die präklinische Phase des Tumors sehr lang ist und dieser somit auch untherapiert keinen Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten nimmt- oder aber wenn der Patient trotz schlechter Tumorprognose unabhängig davon an einer anderen, akuterem, Erkrankung verstirbt. Dies ist im Falle des Bronchialkarzinoms durch den häufig zugrunde liegenden Faktor Zigarettenrauch durchaus denkbar (erhöhtes Risiko für akute kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall, oder weitere Lungenerkrankungen wie die COPD). Bei eben diesem Patientenkollektiv würden frühzeitige Diagnostik und vor allem für den einzelnen sehr belastende (operative) therapeutische Maßnahmen vermutlich mehr Schaden als Benefit mit sich bringen.

Insbesondere der in vielen derzeitigen Studien zu beobachtende hohe Anteil an potentiell eher weniger malignen Adenokarzinomen bei nahezu vollständigem Fehlen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen in den Studienpopulationen kann eventuell als Hinweis auf Overdiagnosis-Bias angesehen werden.

Diese Form der Bias kann in der Studiengruppe zu einer (scheinbar) verbesserten Stadienverteilung, Resektabilität und Überlebensrate führen- ebenso, wie zu einer erhöhten Inzidenz und doch gleichbleibenden Mortalität.

Sie wurde in der Vergangenheit sehr häufig als Erklärung für die bestehende Diskrepanz zwischen Studien- und Kontrollgruppen herangezogen (26,119).

Ob dieser Erklärungsversuch allerdings für den großen Teil der Patienten, die nicht an Myokardinfarkt, Schlaganfall oder sonstigen durch Zigarettenrauch bedingten Faktoren erkranken oder versterben, gerechtfertigt ist, muss als kritisch betrachtet werden.

Im Rahmen des tschechischen Screening- Projektes kann Overdiagnosis- Bias nicht für die ermittelten Ergebnisse verantwortlich sein- die 3jährigen Screeninguntersuchungen der ehemaligen Kontrollgruppe hätten in dieser Population ebenfalls zur Diagnostik vergleichbarer „pseudomaligner“ Bronchialkarzinome führen müssen, was nicht geschah (119).

Im Mayo Lung Project fanden derartige Untersuchungen der Kontrollgruppe nicht statt, sodass hier eine Verzerrung der Ergebnisse durch Overdiagnosis- Bias zunächst nicht ausgeschlossen werden kann.

Dennoch ergeben sich bei der näheren Betrachtung des Sachverhaltes berechnigte Zweifel.

Zunächst stellt sich die Frage, in wieweit diese Theorie überhaupt mit den seit langem bekannten tumorbiologischen Charakteristika des Bronchialkarzinoms zu vereinbaren ist:

Ein derartiges, nahezu an Benignität grenzendes Tumorverhalten steht im Widerspruch zu all dem, was das Bronchialkarzinom als den weltweit am häufigsten zum Tode führenden malignen Tumor ausmacht (s. Kapitel I). Langzeitüberleben wird bei dieser Tumorform im Grunde nur in frühen Tumorstadien und durch eine möglichst radikale operative Entfernung erzielt- ein der Overdiagnosis- Bias zugrunde liegendes langsames Wachstum mit langer präklinischer Phase und insgesamt geringer oder gar unbedeutender klinischer Relevanz stellt in Hinsicht auf das Bronchialkarzinom- einem Tumor mit größter biologischer Virulenz- eine Rarität dar (s.u.).

Ebenfalls zu erwarten wäre im Fall der Overdiagnosis- Theorie ein relativ hoher Anteil an im Rahmen einer Autopsie diagnostizierten zu Lebzeiten unbekanntem, latenten Bronchialkarzinomen, wie es beispielsweise bei Prostatakarzinomen häufig zu beobachten ist.

Die ist allerdings keineswegs der Fall: in einer Studie von McFarlane et al. zum Beispiel fanden sich bei 3286 durchgeführten Autopsien lediglich bei 26 Verstorbenen ein zuvor nicht diagnostiziertes Bronchialkarzinom. In der weiteren Recherche zeigt sich darüber hinaus, dass bei 58% der Betroffenen bereits Fernmetastasen vorlagen und dass bei 37% eine diagnostische Abklärung prä mortem aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustandes nicht möglich gewesen war (71,72,73). Dies lässt darauf schließen, dass der Großteil der Patienten mit einem derartigen „Zufallsbefund“ an den klinischen Folgen des Bronchialkarzinoms verstorben ist und dass es sich bei den diagnostizierten Tumoren keinesfalls um lediglich irrelevante, latente Bronchialkarzinome handelte, wie bei der Overdiagnosis- Theorie vermutet (119).

Als weiteres Argument gegen die Overdiagnosis- Bias als Erklärung für die oben beschriebenen Diskrepanzen zwischen Studien- und Kontrollgruppen dienen die zahlreichen Studien, die das Überleben von Patienten analysiert haben, bei denen ein Bronchialkarzinom- Frühstadium diagnostiziert wurde, die allerdings aus unterschiedlichen Gründen keine weitere (operative) Therapie erhielten (30,31,81,112,129). Gemäß der Bias- Theorie müsste ein Teil der Probanden für lange Zeit von ihrer Tumorerkrankung unbeeinträchtigt leben- sämtliche Studien ermittelten allerdings signifikant schlechtere Überlebensraten unter den nicht- operierten Patienten, die nahezu alle innerhalb von wenigen Jahren einen Krankheitsprogress erlitten und verstarben. Insgesamt überlebten lediglich rund 4% der nicht- operierten Patienten die ersten 5 Jahre ihrer Erkrankung (119)- eine geringe Anzahl im Vergleich zu den sonst rund 60- 70% der in diesem Tumorstadium erkrankten und adäquat therapierten Patienten (78).

Berücksichtigt man all diese Aspekte, so scheint die in der Vergangenheit oft als Erklärung herangezogene Overdiagnosis- Bias als Ursache für die oben beschriebenen Diskrepanzen zwar statistisch möglich, aber dennoch wenig plausibel und somit unwahrscheinlich (119).

Length- Bias

Der Tumor eines jeden individuellen Patienten zeichnet sich naturgemäß durch ein völlig eigenständiges biologisches Verhalten aus- sowohl sehr langsam wachsende, spät metastasierende Tumore als auch hoch virulente, aggressive und frühzeitig metastasierende Formen lassen sich unterscheiden.

Im Falle des Bronchialkarzinoms existiert ein solches Gefälle in erster Linie beim Vergleich zwischen kleinzelligen und nicht- kleinzelligen Karzinomen (s. Kapitel I), aber auch allein unter den nicht- kleinzelligen Entitäten finden sich bedeutende Unterschiede hinsichtlich der Tumoraggressivität.

Sowohl Fälle mit enorm schnellem Tumorwachstum (Volumenverdopplung innerhalb von 8 Tagen (110)) als auch nur sehr langsam großenprogrediente Karzinome (über mehrere Jahre(43)) werden in der Literatur beschrieben. Der Durchschnitt aller Bronchialkarzinome liegt bei einer Volumen- Verdopplungszeit von 20- 400 Tagen (134) und zeichnet sich somit eher durch ein schnelles Wachstum aus.

Indolente, langsam wachsende Tumoren haben naturgemäß eine lange präklinische Phase- sie sind demnach einer Diagnostik durch in regelmäßigen Abständen durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen viel besser zugänglich als aggressive, schnell wachsende Tumoren, die sich eher durch das Auftreten von Krankheitssymptomen zwischen den Untersuchungsabständen manifestieren werden.

Dies führt dazu, dass im Rahmen von Screeninguntersuchungen in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eher die weniger aggressiven Karzinome diagnostiziert werden, obwohl man davon ausgehen muss, dass sich in zwei nach den gleichen Kriterien randomisierten Bevölkerungspopulationen sowohl mehr als auch weniger virulente Karzinome in der gleichen Verteilung befinden- man spricht von Length- Bias (119).

Durch dieses Phänomen können scheinbar verbesserte Befunde hinsichtlich Stadienverteilung, Resektabilität und Überlebensraten bei dennoch gleichbleibender Mortalität bedingt sein.

Length- time- Bias steht allerdings in direkter Abhängigkeit sowohl zur Lead- time (und umgekehrt; eben die Karzinome mit langer präklinischer Phase sind in ihrem biologischen Verhalten eher indolent) als auch zum Phänomen der Overdiagnosis- Bias (diese Tumore werden durch Screeninguntersuchungen eher diagnostiziert). Da oben bereits beide Phänomene als Erklärung der paradoxen Ergebnisse der Bronchialkarzinom- Screening- Studien ausgeschlossen wurden, scheint auch Length Bias als Ursache unwahrscheinlich.

Auch wird Length Bias eher im Rahmen der Prävalenzuntersuchungen beobachtet (hier ging der Diagnostik eine lange potentielle Wachstumsphase voraus) als im sich anschließenden Inzidenzteil, in welchem neu aufgetretene Raumforderungen eher auf eine schnelle und damit aggressivere Wachstumstendenz schließen lassen (119).

Im Rahmen des Mayo Lung Projects zeigten sich allerdings hinsichtlich des Langzeitüberlebens keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Prävalenz- und Inzidenzfällen.

Auch diese Tatsache lässt Length Bias als Ursache der beobachteten Unterschiede unwahrscheinlich erscheinen (119).

Wie aber ist der Ursprung der nicht von der Hand zu weisenden Diskrepanzen zu begründen, wenn alle bislang zu Rate gezogenen Formen der Bias als Erklärung ausgeschlossen werden können?

Diese Frage kann nicht endgültig geklärt werden- denkbar sind jedoch trotz der Randomisierung fortbestehende Unterschiede innerhalb der Studienpopulationen.

5.2.3. Wie homogen sind randomisierte Versuchsgruppen tatsächlich?

Im Zeitalter der Evidenz- basierten Medizin stellen prospektive randomisierte Untersuchungen den Goldstandard der Evidenzfindung dar- nur durch sie können sämtliche bekannte und unbekannt verzerrende Variablen ausgeschlossen und ein aussagekräftiger Vergleich zwischen zwei Populationen gestellt werden (126).

Obwohl innerhalb der letzten Jahrzehnte unzählige randomisierte Versuchsreihen durchgeführt worden sind, beschränkten sich die meisten (über 99%, (118)) auf experimentelle klinisch-therapeutische Fragestellungen. Diese Studien beinhalten meist relativ kleine Studienpopulationen mit konkret definiertem medizinischen Profil. Die Konditionen bei groß angelegten bevölkerungsbasierten, oftmals mehrere tausend Probanden umfassenden Screeninguntersuchungen

sind damit nicht zu vergleichen. Im Gegensatz zu klinisch-therapeutischen Studien werden hier gesunde Probanden untersucht, deren Risikoprofil völlig heterogen sein und nie eindeutig definiert werden kann.

In Hinsicht auf das Bronchialkarzinom bedeutet dies, dass die Versuchsgruppen trotz einheitlich definierter Risikofaktoren (wie Zigarettenrauch) erhebliche nicht zu vermeidende Unterschiede aufweisen können.

Es ist bekannt, dass die individuellen Reaktionen auf Zigarettenrauch (auch in Bezug auf eventuell induzierte Kanzerogenese) zum Teil sehr voneinander abweichen. Des Weiteren spielen gerade bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms eine Reihe weiterer Faktoren eine Rolle (Umwelteinflüsse, Asbest- oder Radonexposition, vorbestehende Lungenerkrankungen, familiäre Einflüsse, Ernährungsfaktoren wie zum Beispiel die Einnahme gewisser Vitamine und Retinoide, denen sowohl protektive als auch tumorauslösende Eigenschaften nachgewiesen werden können, sowie zuletzt nicht bekannte individuelle molekulargenetische Faktoren, die zur Entstehung eines Karzinoms beitragen können (6,28,41,64,86,100,101,102,106,124,137)). Vor diesem Hintergrund scheint es trotz Randomisierung nahezu unmöglich, zwei homogen strukturierte Studienpopulationen zu definieren.

Es ist somit durchaus denkbar, dass die im Rahmen der Screeningstudien ermittelten Unterschiede durch Heterogenitäten innerhalb der Studiengruppen bedingt wurden.

5.2.4. Wie aussagekräftig ist in diesem Fall die Mortalität als Bewertungskriterium eines Screeningverfahrens?

Nachdem die aufgeführten Bias-Formen von einigen Autoren als Ursache für die beschriebenen Diskrepanzen ausgeschlossen wurden, scheinen die beobachteten Verbesserungen der Überlebenszeiten tatsächlich von klinischer Relevanz zu sein (119).

Darüber hinaus stellt sich nun die Frage, in wieweit die durch die Screeninguntersuchungen ermittelten Mortalitäten tatsächlich die realistischen Todesraten widerspiegeln.

Strauss et al. vermuten, dass in diesem Fall der Vorgang des Mortalitätsvergleiches einem bislang unbekanntem verzerrenden (Bias-) Einfluss unterlegen haben muss (118,119).

Bei der Suche nach diesem Faktor führt auch diese Studiengemeinschaft (neben den Auswirkungen, die sich durch reinen Zufall ergeben, die sie aber aufgrund der statistischen

Signifikanz der Ergebnisse für unwahrscheinlich halten) in erster Linie die Vermutung auf, dass es sich bei den Studienpopulationen trotz Randomisierung um heterogene Gruppierungen gehandelt haben muss.

In der Literatur finden sich vergleichbare randomisierte bevölkerungsbezogene Untersuchungen, bei denen der Vergleich der Bronchialkarzinom- Mortalitäten ähnlich paradoxe Ergebnisse hervorbrachte.

An dieser Stelle sollen 3 Studien aufgeführt werden: die Alpha- Tocopherol, Beta Carotene Prevention Study (124), der Beta Carotene and Retinol Efficiency Trial (86) und der Multiple Risk Factor Intervention Trial (105).

Die beiden erstgenannten Studien untersuchten den Effekt der besagten Vitamine bzw. Retinoide auf die Bronchialkarzinom- Mortalität: es zeigte sich eine zwischen 15% und 36% höhere Mortalität in der Population, die über einen Zeitraum von 4 bzw. 6 Jahren Vitamine eingenommen hat. Diese Ergebnisse widersprechen vielen anderen Studien, welche unter anderen Fragestellungen die Auswirkungen eben dieser Vitamine auf das Bronchialkarzinome untersucht haben und deutlich protektive Eigenschaften ermitteln konnten (92,130).

Der Multiple Risk Factor Intervention Trial letztendlich untersuchte neben anderen Faktoren auch den Effekt, den das Aufgeben des Zigarettenrauchens auf die Bronchialkarzinom- Mortalität nimmt. Entgegen aller Erwartungen war die Mortalität in der Gruppe, deren Mitglieder durch Aufklärungsmaßnahmen zu einem signifikanten Anteil das Rauchen aufgegeben hatten, um 15% höher als in der Kontrollgruppe.

Die Validität eines Screening- Verfahrens (wie bislang praktiziert) allein anhand der Tatsache zu bemessen, ob eine Senkung der Mortalität nachgewiesen werden konnte, scheint vor diesem Hintergrund zweifelhaft.

Dennoch ist zu vermuten, dass die Krankenversicherer ohne eben diesen Nachweis der Mortalitätssenkung die Kosten für derartige regulär und außerhalb von Studien durchgeführten Screeninguntersuchungen nicht ohne weiteres übernehmen werden, sodass die Finanzierung des Vorhabens zur Zeit noch ungesichert ist (s.u.).

Zur Klärung sollten in Zukunft weitere prospektive randomisierte Bronchialkarzinom- Screeningstudien mittels Niedrigdosis- Computertomographie durchgeführt werden.

5.2.5. *Geplante randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)*

Aktuell existieren derartige Vorhaben im Rahmen des sog. Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO- Studie) des National Cancer Institutes (39) und durch den ebenfalls vom National Cancer Institute finanzierten und durch das American College of Radiology Imaging Network (50) durchgeführten National Lung Screening Trial (NLST).

Im Rahmen der PLCO- Studie werden 148.000 männliche und weibliche Probanden im Alter zwischen 55- 74 Jahren auf das Vorliegen der jeweiligen Malignome untersucht. Dazu kommen für das Prostatakarzinom die Bestimmung des PSA- Wertes sowie die rektal- digitale Untersuchung, für das Bronchialkarzinom regelmäßige Röntgenthoraxaufnahmen, für das kolorektale Karzinom die flexible Sigmoidoskopie und für das Ovarial- Karzinom die Bestimmung des CA-125- Wertes sowie transvaginale Ultraschalluntersuchungen zum Einsatz.

Die Hälfte der Probanden wurde in eine Studiengruppe randomisiert, in welcher eben diese Untersuchungen regelmäßig einmal pro Jahr über einen Zeitraum von 3 Jahren durchgeführt werden, die andere Hälfte wird in der Kontrollgruppe nach einer Erstuntersuchung lediglich beobachtet. Die Probanden beider Gruppen werden nach Abschluss des Untersuchungszeitraums noch bis 10 Jahre nach der Randomisierung nachbetreut und Tumorneuerkrankungen bzw. Todesfälle erfasst. Auf diese Weise werden Prävalenz, Inzidenz und Mortalität, Spezifität, Sensitivität und positiver Vorhersagewert der Testverfahren, Stadienverteilung, Überlebensraten, Lebensqualität, Biopsieraten, Kontaminierung der Kontrollgruppen sowie auch Kostenfaktoren ermittelt. Endgültige Ergebnisse sind allerdings erst in mehreren Jahren zu erwarten (39,40,94).

Beim National Lung Screening Trial handelt es sich um eine groß angelegte prospektive randomisierte kontrollierte Studie.

Von September 2002 bis Februar 2004 wurden 50.000 derzeitige oder ehemalige starke Raucher in zwei Gruppen randomisiert, deren Probanden nach einer Erstuntersuchung für weitere 3 Jahre jährlich entweder mittels Niedrigdosis- CT oder Röntgenthoraxaufnahmen auf das Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms untersucht werden. 2 Jahre nach Abschluss der Studienphase soll ein weiterer Kontakt zu den teilnehmenden Probanden hergestellt werden, durch welchen Erkenntnisse über den aktuellen Gesundheitszustand gewonnen werden sollen (50,52,56).

Weitere Studiengruppen in Frankreich („Depiscan“, 21.000 Probanden sollen eingeschlossen werden) und den Niederlanden („Dutch Lung Cancer Screening Trial“ mit vermutlich rund 24.000 Teilnehmern) bereiten zur Zeit in Pilotphasen ähnlich konzipierte randomisierte kontrollierte zweiarmige Screening- Projekte vor (20).

5.3. *Rechtliche Aspekte*

Die rechtliche Grundlage für die Anwendung von Röntgenstrahlen ist in Deutschland durch die Röntgenverordnung gegeben. Laut Paragraphen 15, 24 und 25 ist der Einsatz von Röntgenstrahlung im medizinische Bereich nur gestattet, wenn „dies aus ärztlicher Indikation geboten ist“ (21). Der gesetzliche Hintergrund hinsichtlich der Einführung von routinemäßig durchgeführten Computertomographieuntersuchungen der Lunge bei starken Rauchern ist demnach zur Zeit noch ungeklärt, da in diesem Fall ionisierende Strahlung bei asymptomatischen und größtenteils gesunden Probanden eingesetzt werden würde.

In wieweit die oben geforderte Indikation eventuell bei starken Rauchern eines Mindestalters oder gegenüber einer Mindestexposition besteht, ist ebenfalls nicht definiert- denkbar wäre allerdings, dass zur Rechtfertigung der Untersuchungen der Tumorausschluss bei respiratorischen Symptomen, wie sie bei vielen Rauchern beobachtet werden können (z.B. chronischer Husten, reduzierte FEV1 oder Thoraxschmerz etc.), herangezogen werden kann (24,94).

Solange exakte Leitlinien hinsichtlich der rechtlichen Aspekte bei Screeninguntersuchungen fehlen, stellt sich insbesondere die Frage nach der Haftung des Radiologen, wenn zum Beispiel ein kleiner Lungenrundherd über einen längeren Zeitraum im Verlauf beobachtet wird und sich später die Diagnose eines fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms ergibt- oder wenn schwerwiegende Komplikationen durch die invasive Diagnostik einer eigentlich benignen Läsion auftreten.

Auch zu bedenken sind derzeit haftungsrechtliche Aspekte, die sich ergeben, wenn ein sehr kleines Bronchialkarzinom durch die für diese Größe der Läsion leider geringeren Sensitivität der Computertomographie (für Herde < 5mm: <70% (103)) übersehen und erst in der Retrospektive erkannt wird.

Ebenfalls bleibt zu klären, wer (Radiologe, Hausarzt, Patient selbst?) die Sicherstellung entsprechender Verlaufskontrollen zu gewährleisten hat.

Bevor diese Fragen nicht durch eindeutig festgelegte und definitiv gültige, verbindliche Leitlinien geregelt sind, ist ein Einsatz derartiger Screening- Untersuchungen außerhalb von klinischen Studien nicht zu rechtfertigen.

5.4. Kosten

Ein weiterer ungeklärter Aspekt bei der Frage nach der Machbarkeit derartiger großangelegter Screening- Projekte ist die Finanzierung.

Bedenkt man die große Anzahl an starken Rauchern (allein in Deutschland etwa 7,5 Millionen (24), rund 12,1 Millionen in Großbritannien (94)), so resultierten selbst bei oben beschriebenen Beschränkungen der Untersuchungen auf ältere Raucher mit besonders hohem und langjährigen Nikotinabusus mehrere hunderttausend Untersuchungen im Jahr allein in Deutschland- eine Zahl, die insbesondere das große Interesse der Gerätehersteller an einer generellen Empfehlung derartiger Screeningprojekte erklärt.

Während sich die Kosten für die reinen CT- Untersuchungen noch grob abschätzen lassen (Porter et al. geben einen Preis von ca. 500 GBP für eine Standarddosis- und 150 GBP für eine Niedrigdosis- CT- Untersuchung an, in Deutschland liegt der Kostenpunkt ähnlich bei mehreren 100 Euro pro Untersuchung (25,94)), ist unklar, wie hoch die Ausgaben für sich anschließende weitere Maßnahmen sein werden.

Zu berücksichtigen sind in dem Zusammenhang neben den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen insbesondere auch Kosten durch eventuelle invasive Verfahren mit entsprechend langem Krankenhausaufenthalt, Personalkosten (viele zusätzliche Radiologen und MTRAs würden benötigt, um dem Aufwand gerecht zu werden) sowie immense Ausgaben für neu anzuschaffende Geräte mit nachfolgenden Kosten für deren Wartung, Reparaturkosten usw. (24,25,94).

Porter et al (94) berechnen allein für die durchzuführenden CT- Untersuchungen einen jährlichen Preis von 1,8 Milliarden GBP: dies entspricht 20% des jährlichen staatlichen Einkommens durch die Tabakindustrie- und 5% der jährlichen Ausgaben für Zigarettenwerbung (Artikel aus dem Jahr 2000) in Großbritannien.

Darüber, wie sich die Kosten einer frühzeitigen, potentiell kurativen Therapie eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (also in der Regel Lobektomien, Bilobektomien oder Pneumonektomien mit entsprechendem Krankenhausaufenthalt) im Vergleich zu den Kosten der palliativen Therapie eines (später diagnostizierten), fortgeschrittenen, inoperablen Tumors verhalten, liegen keine Daten vor (23,24).

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei den meisten der durch die CT- Untersuchungen diagnostizierten Rundherde um benigne Läsionen handeln wird und diese somit einen Großteil der Ausgaben bedingen werden, scheint es mehr als fragwürdig, wie die Finanzierung derartiger Screeningprojekte in Deutschland zu realisieren ist.

Vermutlich erlauben die Ressourcen des Gesundheitssystems eine Übernahme der anfallenden Kosten nicht, sodass eine Möglichkeit eventuell darin besteht, dass Patienten die Kosten für die gewünschten Untersuchungen selbst tragen müssen. Zumindest solange der Beweis einer Mortalitätssenkung durch Screeninguntersuchungen nicht eindeutig belegt werden kann, scheint eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen unrealistisch (24).

Die Frage nach der Finanzierung bei genereller Empfehlung derartiger Screeninguntersuchungen muss in jedem Fall zunächst geklärt sein, bevor der Einsatz der Niedrigdosis- CT bei Rauchern zur frühzeitigen Diagnostik des Bronchialkarzinoms auch außerhalb von Studien gerechtfertigt ist (23,24,25,94).

5.5. Risiken

Der potentielle Benefit, den derartige Screening- Untersuchungen für die betroffenen Patienten mit sich bringen würden, muss sorgfältig gegen die nicht von der Hand zu weisenden Risiken abgewogen werden.

Bereits in Kapitel 1.4.3. wurde über den kanzerogenen Effekt von Röntgenstrahlen berichtet. Das Risiko, durch ionisierende Strahlung einen malignen Tumor hervorzurufen, wird von der ICRP (s.u.) auf 5%/ Sievert geschätzt.

Bei einem Niedrigdosis- CT- Protokoll wie dem der Universität Münster, bei dem es zu effektiven Äquivalenzdosen von rund 1mSv pro Untersuchung kommt, wären dies bei 100.000 Untersuchungen 5 Malignome, die allein durch die Strahlenbelastung der CT- Untersuchungen hervorgerufen werden würden und welche den durch die Untersuchungen diagnostizierten Bronchialkarzinomen gegenüberstünden.

Ausgehend von einer Bronchialkarzinom- Inzidenz von 1% in einer Population starker Raucher höheren Alters befänden sich somit in einer Gruppe von 100.000 Probanden circa 1000 Träger des Bronchialkarzinoms, deren Erkrankung mit Hilfe der Screening- Untersuchungen diagnostiziert werden könnte.

Geht man davon aus, dass durch das Screeningprojekt die Mortalität um 20% gesenkt werden kann, so könnten im Rahmen von 100.000 Untersuchungen 200 Todesfälle durch Bronchialkarzinome verhindert werden, wobei aber wie oben beschrieben die Entstehung 5 maligner Tumoren induziert werden würde (20).

Zu bedenken ist dabei allerdings, dass eben diese malignen Tumore mit einer gewissen Latenzzeit entstehen (z.T. bis zu 20 Jahren), und somit insbesondere für viele der älteren Studienteilnehmer zu Lebzeiten vermutlich zu keiner klinischen Relevanz führen werden. Dennoch müssen die Teilnehmer eines solchen Screening- Projektes über dieses Risiko informiert werden.

5.6. Grenzen

Trotz der sicherlich ermutigenden Ergebnisse hinsichtlich der Stadienverteilung, der Resektabilität, der Überlebensraten sowie nicht zuletzt des zugrunde liegenden diagnostischen Algorithmus existieren bei der Bronchialkarzinom- Studie der Universität Münster dennoch gewisse Grenzen, welche neben den oben beschriebenen noch offenen Fragen (Kosten, Haftung, Risiken usw.) den flächendeckenden Einsatz der Computertomographie im Rahmen von Screeninguntersuchungen limitieren.

Zunächst stellt sich die Frage, inwieweit die Computertomographie tatsächlich dazu in der Lage ist, sämtliche vorhandene Bronchialkarzinome sicher zu diagnostizieren und differentialdiagnostisch von dem weit überwiegenden Anteil an benignen Befunden abzugrenzen.

Denkbar ist durchaus, dass sich sehr kleine Rundherde ($<10\text{mm}$), welche zunächst aufgrund ihrer Größe für wahrscheinlich benigne gehalten und somit nicht biopsiert wurden, als bösartig erweisen- durch Größenprogredienz sollten eben solche Läsionen im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen auffallen.

Dies setzt allerdings (neben einer gewissen Compliance der Patienten, den Empfehlungen gemäß an den Kontrollen teilzunehmen) voraus, dass die Karzinome kein allzu aggressives und schnelles Wachstum aufweisen, welches zur Ausbildung von Krankheitssymptomen zwischen den Kontrollintervallen führt. (20)

Die Anzahl der Intervallkarzinome bei der Münsteraner Studie ist zwar gering- der hohe Anteil an aggressiven kleinzelligen Bronchialkarzinomen (bei nahezu vollständigem Fehlen dieser Tumorentität bei den durch Kontrolluntersuchungen diagnostizierten Tumoren) allerdings veranschaulicht gerade diese Problematik.

Möglich ist ebenfalls, dass sich maligne Befunde auch unter den über 2 Jahre größenkonstanten und somit oftmals nicht mehr weiter kontrollierten Läsionen befinden- ebenso wie bei aufgrund ihrer Morphologie und Dichte als benigne klassifizierten, nicht biopsierten Herden $>10\text{mm}$ (25).

Bei letzteren könnte der Einsatz von kontrastmittelgestützter Computertomographie oder anderen diagnostischen Verfahren wie z.B. der PET die Diagnose erleichtern (10,120). Eine hundertprozentige Sensitivität für Bronchialkarzinome kann allerdings auch dadurch nicht erreicht werden (25).

Weitere Grenzen der Studie bestehen darin, dass sich unter den Probanden eine gewisse Heterogenität hinsichtlich der Kontrollintervalle entwickelt hat, welche zum Teil von unterschiedlicher Dauer waren:

Einige Patienten nahmen nur sehr unregelmäßig und selten an Kontrolluntersuchungen teil, wohingegen andere wiederum mehr als 5 Kontrollen in Anspruch nahmen. Wie bereits beschrieben, wurde zudem aus finanziellen Gründen in der zweiten Studienhälfte bei Patienten unter 55 Jahren, bei denen bereits eine jährliche Kontrolluntersuchung einen unauffälligen Befund ergeben hatte, auf weitere Kontrollaufnahmen verzichtet. Darüber hinaus ist ein signifikanter Anteil der Probanden vorzeitig aus der Studie ausgeschieden, ohne dass eine Kontrolluntersuchung der diagnostizierten Rundherde stattfinden oder abschließend ein Status des gesundheitlichen Zustandes erhoben werden konnte.

Als weiterer Kritikpunkt kann darüber hinaus aufgeführt werden, dass die Bildbefundung im Rahmen der Studie jeweils nur durch einen Radiologen durchgeführt wurde, wodurch sicherlich in gewisser Weise Einschränkungen in der Reliabilität bei Diagnostik und Interpretation der Befunde bestanden (s. retrospektiv sichtbare Läsionen).

Es ist davon auszugehen, dass sich aufgrund dieser Sachverhalte trotz Berücksichtigung des diagnostischen Algorithmus auch bei der Münsteraner Studie ein unbekannter Anteil an Bronchialkarzinomen der Diagnostik entzogen hat- insbesondere bei den Probanden, welche nicht wie empfohlen an den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilgenommen haben oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.

Um eine regelmäßige Teilnahme der Patienten an den Kontrolluntersuchungen besser gewährleisten zu können, ist es eventuell denkbar, in Zukunft die Anzahl der Kontrollen zu reduzieren- Yankelevitz et al (132) gelang es, das Wachstum von 4-11 mm großen Lungenrundherden bereits nach 30 Tagen mit Hilfe der Dünnschicht- Computertomographie nachzuweisen. Falls diesbezüglich ähnliche Ergebnisse auch von anderen Studiengruppen erzielt und beschrieben werden können, besteht eventuell die Möglichkeit, die Kontrollen unklarer Herde auf eine nach 30 Tagen zu beschränken (25).

Darüber hinaus bleibt ebenfalls unklar, in wieweit die Tatsache, dass sich die durchschnittliche Tumorgröße durch die Vorsorgeuntersuchungen zum Teil deutlich reduzieren lässt, mit einer wirklichen Verbesserung der Überlebenszeit einhergeht.

Patz et al konnten zeigen, dass innerhalb eines Tumorstadiums die jeweilige Größe des Bronchialkarzinoms keinen Einfluss auf die Prognose nimmt (90).

Ebenso ist bekannt, dass auch bei sehr kleinen und lokal begrenzten Karzinomen bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen können (25,115,118).

Bei einer Studie von Cote et al (13) wurden Patienten mit lokal begrenztem, nicht metastasierten Bronchialkarzinom mit Hilfe bestimmter immunzytologischer Marker auf das Vorhandensein von okkulten Knochenmark- Mikrometastasen untersucht, um anhand der Ergebnisse die Entscheidung über die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie erleichtern zu können.

Dabei konnte ein okkultes Knochenmarkbefall bei 40% aller Patienten und bei 29% der Patienten im Stadium I und II ermittelt werden. Pantel et al kamen zu ähnlichen Ergebnissen (87).

In wieweit sich vor diesem Hintergrund die verringerte Größe des Primärtumors auf die Krankheitsprognose auswirkt, ist unklar.

Letztlich soll an dieser Stelle erneut betont werden, dass das einarmige, nicht randomisierte Studiendesign der Münsteraner Bronchialkarzinomstudie es nicht zulässt, Aussagen über eine eventuelle Senkung der Mortalität durch die Screeninguntersuchungen zu treffen. Der sichere Beweis einer Mortalitätsenkung kann lediglich durch alle verzerrende Bias- Faktoren ausschließende randomisierte kontrollierte Studien erbracht werden.

VI. Ausblick

Neben der oben bereits mehrfach beschriebenen dringenden Notwendigkeit, mit Hilfe randomisierter, klinischer Studien den Nachweis einer Mortalitätsenkung zu erbringen, existiert eine Reihe weiterer Faktoren, durch welche in Zukunft das Bronchialkarzinom- Screening verbessert und ergänzt werden kann.

Durch die Einführung von Mehrzeilen- CT- Scannern beispielsweise kann im Vergleich zu den herkömmlichen Einzelengeräten bei einer Untersuchung der Lunge in einem Atemstillstand die Schichtdicke reduziert werden. Dies führt zu einer weiteren Zunahme der Sensitivität. Außerdem besteht die Möglichkeit, durch qualitativ hochwertige sog. Maximum Intensity Projektionen (MIP) eine weitere Verbesserung der Rundherderkennung bei Verkürzung der Befundungszeit zu erreichen (24).

Auch die Zweitbefundung durch den selben oder einen anderen Radiologen (weniger Ermüdungseffekte) sowie die Einführung computerassistierter Diagnosesysteme (CAD- Systeme) lassen eine weitere Zunahme der Sensitivität für kleine Lungenrundherde erwarten (24,29).

Als Möglichkeit, die frühzeitige Diagnose eines Bronchialkarzinoms durch Niedrigdosis- CT- Untersuchungen zu ergänzen, soll an dieser Stelle ein weiteres, bislang in dieser Arbeit noch nicht behandeltes Thema besprochen werden: der Nachweis (prä-)maligner Zellen aus Sputum-, Lavage- oder Biopsiematerial.

Eine Vielzahl molekularer Marker konnte in den vergangenen Jahren isoliert und mit dem Bronchialkarzinom assoziiert werden, im einzelnen sind dies unter anderem (42,85,94):

- Onkogene
 - ras- Onkogen (hohes malignes Potential insbesondere bei Adenokarzinomen)
 - myc- Onkogen
 - Überexpression von Her-2/neu und bcl-2
- Tumorsuppressorgene
 - Mutationen von p53 und dem rb- Gen
 - Deletion von Chromosom 3p

- Antigene
 - Blutgruppenantigene
 - CA- 125
 - CEA
- Enzyme und Peptidhormone
 - NSE
 - Gastrin
 - Wachstumsfaktoren
 - ACTH, ANF, Calzitonin (insbesondere beim SCLC)
 - PTH (insbesondere bei NSCLC)
- andere
 - Opioidrezeptoren
 - Nikotinrezeptoren (diese ähneln in ihrer Struktur den nikotinergen Acetylcholinrezeptoren; einige Autoren halten so einen direkten Einfluss des Nikotins auf die Entstehung des Bronchialkarzinoms für möglich (42))

Obwohl die Morphologie der Epithelzellen im Rahmen von sputumzytologischen Untersuchungen bereits seit den 1930er Jahren bestimmt wird, konnten gerade in den letzten Jahren immense Fortschritte im Verständnis der speziellen Tumorbiologie verzeichnet und dadurch immer neue biomedizinische Marker entwickelt werden (94).

Diese sind insbesondere dazu geeignet, sehr frühzeitige, eventuell sogar prämaligne Zellveränderungen in zentral lokalisierten Abschnitten des Bronchialsystems zu ermitteln (somit meist endobronchiale Plattenepithel- und kleinzellige Karzinome). Aus dem Grund stellt der diagnostische Einsatz eben dieser molekularen Marker in Zukunft eventuell eine sinnvolle Ergänzung zu radiologischen Früherkennungsuntersuchungen dar:

Wie die Ergebnisse dieser und vieler anderer Studien zeigen, entziehen sich gerade sehr kleine und zudem endobronchial lokalisierte Läsionen häufig dem Nachweis mittels Niedrigdosis- CT.

Um das für die molekularbiologischen Untersuchungen benötigte Biopsiematerial besser gewinnen zu können, wurden in den letzten Jahren auch die bronchoskopischen Verfahren weiterentwickelt.

Insbesondere die Fluoreszenz- Bronchoskopie eignet sich im Vergleich zur herkömmlichen fiberoptischen Bronchoskopie mit Weißlicht sehr gut dazu, auch sehr kleine nicht- invasive Karzinome oder Tumorstufen wie Dysplasien und in- situ-Karzinome zu diagnostizieren (65,94).

Die bronchoalveoläre Lavage letztlich stellt ein Verfahren dar, auch aus sehr distal gelegenen und der Bronchoskopie nicht mehr zugänglichen Abschnitten des Bronchialbaums Zellen für die oben genannten Untersuchungen zu gewinnen (94).

Einigen Autoren gelang darüber hinaus der Nachweis von abnormen Satellitenzellen im peripheren Blut; sie halten in Zukunft die Möglichkeit des Bronchialkarzinom- Screenings per Blutuntersuchungen nicht für ausgeschlossen (94,116).

Allen beschriebenen, mitunter hochspezifischen Verfahren gemeinsam ist allerdings eine eher geringe Sensitivität, sodass ihr alleiniger Einsatz als Screeningverfahren derzeit sicherlich nicht gerechtfertigt ist (94).

Ein weiteres Verfahren letztendlich ist die Bestimmung sogenannter „volatile organic compounds“ (VOCs), einer Vielzahl von Substanzen, die in der Atemluft von am Bronchialkarzinom erkrankten Patienten nachgewiesen werden können. Durch die Analyse einer Kombination aus 22 eben solcher Komponenten gelang es, bei Patienten mit auffälligen Veränderungen in Röntgenthoraxaufnahmen mit einer Sensitivität von 100% (Spezifität 83%) zwischen gesunden und am Bronchialkarzinom erkrankten zu unterscheiden- unabhängig von deren Tumorstadium oder Tumorgröße (93).

Porter et al sehen in diesem Verfahren ein enormes Potential, in Ergänzung zu anderen Methoden das Bronchialkarzinom- Screening zu verbessern (94).

Zunächst allerdings stellt die Niedrigdosis- CT (insbesondere bei Einsatz von oben beschriebenen Mehrzeilen- Scannern) das sensitivste und vorerst einzige Verfahren zum Bronchialkarzinom- Screening dar. Mehrere derzeitig aktuelle prospektive randomisierte kontrollierte Studien werden in einigen Jahren Aussagen über eine eventuelle Senkung der Tumormortalität durch den Einsatz der Niedrigdosis- CT in Screeningprotokollen treffen können.

VII. Zusammenfassung

Studienpopulation

Insgesamt nahmen 817 Probanden an der Bronchialkarzinom- Screening- Studie der Universität Münster teil. Das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren, der durchschnittliche Tabakkonsum betrug 45 PY.

Prävalenzphase

Bei 46,3% der Probanden ergaben die Niedrigdosis- CT- Untersuchungen den Befund eines weichteildichten Lungenrundherdes.

Bei 11 Teilnehmern konnten im Rahmen der Prävalenzphase insgesamt 12 Bronchialkarzinome diagnostiziert werden- dies entspricht einer Prävalenz von 1,3%.

Die Prävalenzen in Bezug auf alle Probanden über 50 und 60 Jahre betragen 2,1% und 3,9%.

Inzidenzphase

Von den 817 teilnehmenden Probanden nahmen 668 mindestens eine jährliche Untersuchung in Anspruch. Insgesamt wurden 1735 Kontroll- Computertomographien bis zum Zeitpunkt des Studienendes im Sommer 2002 durchgeführt.

Im Rahmen dieser regelmäßigen jährlichen Kontrolluntersuchungen konnten 10 weitere Bronchialkarzinome diagnostiziert werden. Zudem kam es zur Ausbildung von 5 Intervallkarzinomen (33%), welche sich zwischen den Kontrollintervallen durch das Auftreten von Krankheitssymptomen manifestierten.

Es errechnete sich eine Bronchialkarzinominzidenz von 0.86%, welche somit wie vermutet deutlich geringere Werte annahm als die Prävalenz.

Vergleich von Stadienverteilung, Tumorausdehnung und Resektionsraten

Hinsichtlich der Stadienverteilung und Resektionsraten wurden für die Bronchialkarzinome der Prävalenz- und Inzidenzphase ähnliche Ergebnisse erzielt: 75% und respektive 70% der Karzinome befanden sich in den prognostisch günstigen Tumorstadien I und II, 92% und 80% der Karzinome konnten reseziert werden. Dies stellt eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu den üblich erst nach Auftreten von Symptomen diagnostizierten Bronchialkarzinomen dar, bei welchen der Anteil an Tumoren in den Stadien I und II lediglich rund 20- 25% beträgt.

Eine deutlich ungünstigere Stadienverteilung ergab sich in Bezug auf die Intervallkarzinome: unter den 5 Tumoren befanden sich 3 im Stadium III sowie 2 kleinzellige Bronchialkarzinome.

Sowohl die Prävalenz- als auch die Inzidenzergebnisse zeigten einen hohen Anteil an nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, insbesondere Adenokarzinomen.

Kleinzellige Bronchialkarzinome wurden in der Prävalenzphase nur in einem von 12 Bronchialkarzinomen diagnostiziert, in der Inzidenzphase fehlte diese Tumorentität bei den durch Screeninguntersuchungen diagnostizierten Tumoren gänzlich. 2 Kleinzellige Bronchialkarzinome wurden während der Inzidenzphase erst nach Auftreten von Krankheitssymptomen diagnostiziert und somit zu den Intervallkarzinomen gerechnet.

Wie vermutet ließen sich in Bezug auf die durchschnittliche Tumorausdehnung geringere Werte für die Bronchialkarzinome der Inzidenzphase (16,5mm) im Vergleich zu den Tumoren der Prävalenzphase errechnen (23,8mm).

Diagnostischer Algorithmus

Über 98% der in der Prävalenzphase diagnostizierten weichteildichten Rundherde sowie 93% der in der Inzidenzphase neu aufgetretenen Läsionen zeigten eine Größenkonstanz von mindestens 24 Monaten und repräsentierten somit mit großer Wahrscheinlichkeit benigne Befunde.

Im Gegensatz dazu ergab sich der Befund eines Bronchialkarzinoms in 86% der biopsierten wachstumsprogredienten Rundherde.

In den meisten Fällen war der zugrunde liegende auf Größe, Dichte, Morphologie und Wachstumsverhalten der Herde basierende diagnostische Algorithmus dazu in der Lage, die Dignität der Läsionen korrekt einzuschätzen.

Dennoch führten sechs der insgesamt 28 im Rahmen der Bronchialkarzinom- Screening- Studie durchgeführten Biopsien (21,4%) zu der Diagnose eines benignen Befundes und stellten somit unnötige invasive Eingriffe dar.

Geht man davon aus, dass lediglich größenprogrediente oder neu aufgetretene Läsionen, welche sich nicht innerhalb kurzer Zeit zurückbilden, als maligne anzusehen sind, so kann die Anzahl an unnötigen invasiven Eingriffen in Zukunft vermutlich weiter reduziert werden.

Grenzen

Es bestehen Grenzen in der Sensitivität der Computertomographie insbesondere hinsichtlich rein endobronchial lokalisierter sowie hilärer Läsionen, welche sich in frühen Stadien häufig der computertomographischen Diagnostik entziehen.

Auch die sichere Einordnung der Dignität weist Grenzen auf, da durchaus die Möglichkeit besteht, dass sich sehr kleine Rundherde, welche zunächst als benigne eingestuft werden, im weiteren Verlauf (auch nach 24 Monaten) als wachstumsprogredient und maligne erweisen.

Zudem werden vermutlich nicht alle histologischen Entitäten des Bronchialkarzinoms von regelmäßigen Screeninguntersuchungen profitieren: insbesondere kleinzellige Bronchialkarzinome manifestieren sich häufig zwischen den Untersuchungsintervallen durch das Auftreten von Krankheitssymptomen.

Mortalitätssenkung

Das nicht- randomisierte, einarmige Studiendesign der Münsteraner Studie erlaubt es nicht, Aussagen über eine eventuelle Mortalitätssenkung durch die regelmäßigen Screeninguntersuchungen zu treffen. Es bedarf dazu zweiarmiger, randomisierter klinischer Studien, welche zur Zeit in den USA und Europa durchgeführt bzw. vorbereitet werden.

VIII. Literaturverzeichnis

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 1998, Atlanta. ACS: 1-36
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2004.
www.cancer.org/downloads/SST/CAFF_finalPWSecured.pdf
3. Anderson RW, Arntzen CE; Carcinoma of the Lung.
Surg Clin North Am- Vol.60, No.4, 1980; pp 793-814
4. Aron JC, et al.; An analysis of the mortality effect in a breast cancer screening study.
Int J Epidemiol 1986; 15: 36-43
5. Austin JHM, et al.; Missed Bronchogenic Carcinoma : Radiographic Findings in 27
Patients with a Potentially Resectable Lesion Evident in Retrospect.
Radiology 1992; 182: 115-122
6. Beckett WS; Epidemiology and etiology of lung cancer.
Clin Chest Med 1993; 14: 1-15
7. Brambilla E, Travis WD, et al. The New World Health Organization classification of
lung tumors. Eur Respir J 2001; 18: 1059-68.
8. Bundesministerium für Umwelt und Strahlenschutz. Mittlere effektive Jahresdosis
durch ionisierende Strahlung im Jahr 2001. www.bmu.de
9. Chu K, et al.; Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the
Health Insurance Plan clinical trial. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 1125-32
10. Coleman RE. PET in Lung Cancer. J Nucl Med 1999; 44: 814-20

11. Collie DA, et al.; Comparison of spiral- acquisition computed tomography and conventional computed tomography in the assessment of pulmonary metastatic disease. *British Journal of Radiology* 1994; 67: 436-444
12. Costello P, et al.; Pulmonary Nodule: Evaluation with Spiral Volumetric CT. *Radiology* 1991; 179: 875-876
13. Cote RJ, et al. Detection of Occult Bone Marrow Micrometastases in Patients with Operable Lung Carcinoma. *Annals of Surgery* 1995; Vol. 222, No. 4: 415-425
14. Davis S; CT Evaluation for Pulmonary Metastases in Patients with Extrathoracic Malignancy. *Rdiology* 1991; 180: 1-12
15. Diederich S, et al.; Detection of pulmonary nodules with overlapping vs non-overlapping image reconstruction at spiral CT. *Eur.Radiol.* 1999; 9: 281-286
16. Diederich S, et al.;Helical CT of Pulmonary Nodules in Patients with Extrathoracic Malignancy: CT- Surgical Correlation. *AJR* 1999; 172: 353-360
17. Diederich S, et al.; Low-dose- CT of pulmonary nodules: experimental and clinical studies. *Radiology* 1999; 213: 289-298
18. Diederich S, et al.; Niedrigdosiscomputertomographie des Thorax- experimentelle und klinische Untersuchungen. *Radiologe* 1996; 36: 475-482
19. Diederich S, Lenzen H; Radiation Exposure Associated with Imaging of the Chest. Comparison of Different Radiographic and Computed Tomography Techniques. *Cancer* 2000; 89: 2457-60
20. Diederich S, Wormanns D. Impact of low dose CT on lung cancer screening. *Lung Cancer*, Vol. 45, Suppl. 2; S13-S19
21. Diederich S, Wormanns D, et al; Bronchialkarzinom- Screening mit Niedrigdosis- CT, aktueller Stand. *Radiologe* 2001; 41: 256-260

22. Diederich S, Wormanns D, et al. Screening for early lung cancer with low dose- CT: Results of annual follow- up examinations in asymptomatic smokers. Eur Radiol. 2004 Apr; 14(4): 691-702. (EPUB 2004Jan16; PMID: 14727146)
23. Diederich S, Wormanns D, Heindel W; Low- dose- CT: New Tool for Screening Lung Cancer? Eur. Radiol. (2001) 11:1916-1924
24. Diederich S, Wormanns D, Heindel W; Radiologisches Screening des Bronchialkarzinoms: aktueller Stand und zukünftige Perspektiven. Fortschr Röntgenstr 2001; 173: 873-882
25. Diederich S, Wormanns D, Semik M et al; Screening for Early Lung Cancer with Low-dose Spiral CT: Prevalence in 817 Asymptomatic Smokers. Radiology 2002; 222:773-781
26. Eddy D, et al.; Screening for Lung Cancer. Ann Intern Med 1989; 111: 232-37
27. Early Lung Cancer Cooperative Study. Early Lung Cancer Detection: Summary and Conclusions. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 565-570
28. Farrow DC, et al.; Identification of high risk smoker. Clin Chest Med 1991; 12: 659-68
29. Fiebich M, et al. Automatic Detection of pulmonary nodules in low- dose screening thoracic CT examinations. SPIE Proceedings 1999; 3661 (Medical Imaging 1999: Image processing)
30. Flehinger BJ, et al.; Sreening for Lung Cancer: the Mayo Lung Project revisited. Cancer 1993; 72: 1573-80

31. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR; The Effect of Surgical Treatment on Survival from Early Lung Cancer. *Chest* 1992; 101: 1013-1018
32. Flehinger B, Melamed MR et al; Early Lung Cancer Detection: Results of the Initial (Prevalence) Radiologic and Cytologic Screening in the Memorial Sloan- Kettering Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 555-560
33. Fontana RS, et al.; Screening for Lung Cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155-64
34. Fontana RS, Sanderson DR 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: 561-565
35. Frost JK, Ball WC, et al.; Early Lung Cancer Detection: Results of the Initial (Prevalence) Radiologic and Cytologic Screening in the John Hopkins Study. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130: 549-554
36. Fuchs WA; Radiologie: Diagnostik durch bildgebende Verfahren. Verlag Hans Huber 1996; pp. 45-48
37. Gartenschläger M, et al.; Pulmonary Nodules: detection with low- dose vs conventional- dose spiral CT. *Eur.Radiol.* 1998; 8: 609-614
38. Geleijns J, et al.; Comparison of two methods for assessing patient dose from computed tomography. *Br J Radiol* 1994; 67: 360-365
39. Gohagan JG, et al.; The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial of the National Cancer Institute. *Cancer* 1995; 75: 1869-73

40. Gohagan JG, et al. The Prostate, Lung, Colorektal and Ovarian Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: History, Organization and Status. *Control Clin Trials*. 2000 Dec; 21 (6Suppl): 251S-272S
41. Hammond EC, et al.; Asbestos exposure, cigarette smoking, and death rates. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 473-90
42. Harrison's Principles of Internal Medicine Vol. 1 International Edition, 14th Edition 1998, pp 552-561
43. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT Screening. *Br J Radiol* 2000; 73: 1252-9
44. Heelan R, Flehinger B et al.; Non-Small- Cell Lung Cancer: Results of the New York Sceneing Program. *Radiology* 1984; 151: 289-293
45. Heinz- Peer G, et al.; Strahlendosis der verschiedensten CT- Verfahren in der Lungendiagnostik. *Radiologe* 1996; 36: 470-474
46. Henschke CI, et al.; Early Lung Cancer Action Project. Overall Design and Findings from Baseline Screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105
47. Henschke CI, et al.; Early Lung Cancer Action Project. Initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001; 92: 153-159
48. Henschke CI, Yankelevitz DF, et al.; Radiographic Screening for Cancer: Proposed Paradigm for Requisite Research. *Clin Imag* 1994; 118: 6-20
49. Hidajat N, et al.; Berechnete Organdosen und effektive Dosis für die computertomographische Untersuchung des Thorax und des Abdomens: Sind diese Dosen realistisch? *Fortschr.Röntgenstr.* 1996; 164,5: 382-387
50. Hillman BJ, et al.; American College of Radiology Imaging Network: new national cooperative group for conducting clinical trials of medical imaging technologies. *Radiology* 1999; 213: 641-645

51. Holland JM, et al.; Second malignancies in early stage laryngeal carcinoma patients treated with radiotherapy. *Laryngol Otol* 2002; 116: 199-193
52. <http://www.cancer.org/NLST>
53. <http://www.ielcap.org>
54. International Agency for Research on Cancer (2001). *Cancer in the European Union in 1990*
55. International Commission on Radiological Protection (ICRP) (1991) 1990 Recommendations, Publication 60, Pergamon Press Oxford
56. JNCI News. Recruitment begins for Lung Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2002 November 6; Vol 94 No 21: 1603
57. Jung H; Strahlenrisiko. *Fortsch.Röntgenstr.* 1995; 162,2: 91-98
58. Jurik AG, et al.; Image quality and dose in computed tomography. *Eur.Radiol.* 1997; 7: 77-81
59. Kaneko M, et al.; Peripheral Lung Cancer: Screening and Detection with Low- Dose Spiral CT versus Radiography. *Radiology* 1996; 201: 798-802
60. Kim YH, Lee KS, Primack SL, et al. Small pulmonary nodules on CT accompanying surgically resectable lung cancer: likelihood of malignancy. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 40-46
61. Krebs in Deutschland- Häufigkeiten und Trends. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert- Koch- Institut. 4.Auflage, Saarbrücken 2004
62. Kubik A, et al. Lack of benefit from semi- annual screening for cancer of the lung: followup report of a randomized controlled trial on population of high- risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33

63. Kubik A, Polak J; Lung Cancer Detection- Results of a Prospective Study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57: 2427-2437
64. Kvale G, et al.; Dietary habits and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31: 397-405
65. Lam S, et al. Detection and Localization of Early Stage Lung Cancer by Fluorescence Bronchoscopy. *Cancer* 2000; 89: 2468-73
66. Landis A, Murray T, et al; Cancer Statistics 1998. *Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29
67. Langkowski JH, et al.; Untersuchungen zur Strahlenexposition der CT- Diagnostik mit der Standard- und Spiraltechnik. *Fortschr.Röntgenstrahlen* 1994; 161,1: 3-11
68. Laubenberger Th, Laubenberger J; Technik der medizinischen Radiologie; Diagnostik, Therapie, Strahlenschutz. Deutscher Ärzte- Verlag. 6. Auflage 1994
69. Lenzen H, et al.; Strahlenexposition bei der Niedrigdosiscomputertomographie des Thorax. *Radiologe* 1996; 36: 483-488
70. Mayo JR, et al.; CT of the Chest: Minimal Tube Current Required for Good Image Quality with the Least Radiation Dose. *AJR* 1995; 164: 603-607
71. McFarlane MJ, et al.; Clinical Features of Lung Cancer discovered as a postmortem „surprise“. *Chest* 1986; 90: 520-23
72. McFarlane MJ, et al.; Necropsy evidence of detection bias in the diagnosis of Lung Cancer. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1695-98
73. McFarlane MJ, et al.; The epidemiologic necropsy. *JAMA* 1987; 258: 331-38

74. Melamed MR, Flehinger B et al; Impact of Early Detection on the Clinical Course of Lung Cancer. Surg Clin North Am- Vol. 67, No.5, 1987; pp 909-924
75. Melamed MR, Flehinger B et al; Screening for Lung Cancer- Results of the Memorial Sloan- Kettering Study in New York. Chest 86/ 1/ July, 1984, pp. 44-53
76. Mini RL, et al.; Radiation Exposure of Patients Who Undergo CT of the Trunk. Radiology 1995; 195: 557-562
77. Morrison A.; Screening in chronic disease. 2nd ed. New York Oxford University press 1992
78. Mountain CF; Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717
79. Muhm JR, Miller WE et al.; Lung Cancer Detected During a Screening Program Using Four- Month Chest Radiographs. Radiology 148; 609-615, September 1983
80. Munden RF, et al.; Small Pulmonary Lesions Detected at CT: Clinical Importance. Radiology 1997; 202: 105-110
81. Nash FA, et al.; South London Lung Cancer Study. BMJ 1968; 2: 715-21
82. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al. Lung cancer screening using low- dose spiral CT. Chest 2002; 122: 15-20
83. Nishizawa K, et al.; Determinations of organ doses and effective dose equivalents from computed tomographic examination. Br J Radiol 1991; 64: 20-8
84. Novelline RA; Squire´s Radiologie 2. Auflage. Schattauer Verlag. pp. 28-33
85. Nesbitt JC, et al. Survival in Early- Stage Non- Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 1995; 60: 466-72

86. Omenn GS, et al.; Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-55
87. Pantel K, et al. Frequency and Prognostic significance of isolated tumor cells in bone marrow of patients with non- small- cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347: 649-53
88. Paranjpe DV, Bergin CJ; Spiral CT of the Lungs: Optimal Technique and Resolution Compared with Conventional CT. *AJR* 1994; 162: 561-567
89. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early Lung Cancer Detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2- year results. *Lancet* 2003; 362: 593-7
90. Patz EF, et al. Correlation of Tumor Size and Survival in Patients with Stage- IA non-small cell Lung Cancer. *Chest* 2000; 117: 1568-71
91. Patz EF, et al. CT- Screening for Lung Cancer: Not Ready for Routine Practice. *Radiology* 2001; 221: 587-591
92. Patz EF, Goodman PC et al.; Screening for Lung Cancer. *The New England Journal Of Medicine*, 2000, Vol. 343, No. 22, pp. 1627-1633
93. Phillips M, et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross- sectional study. *Lancet* 1999; 353: 1930-33
94. Porter JC, Spiro SG; Detection of Early Lung Cancer. *Thorax* 2000; 55 (Suppl.1):S56-S62
95. Read RC, Schaefer R et al; Diameter, Cell Type, and Survival in Stage I Primary Non-Small- Cell Lung Cancer. *Arch Surg* 1998; 123: 446-449
96. Remy- Jardin M, et al.; Pulmonary Nodules: Detection with Thick- Section Spiral CT versus Conventional CT. *Radiology* 1993; 187: 513-520

97. Risch HA, Howe GR et al; Are Female Smokers at Higher Risk for Lung Cancer than Male Smokers? *Am J Epidemiol* 1993; 138: 281-293
98. Rothenberg LN, Pentlow KS; AAPM Tutorial: Radiation dose in CT. *Radiographics* 1992; 12: 1225-1243
99. Rusinek H, et al.; Pulmonary Nodule Detection: low-dose versus conventional- dose CT. *Radiology* 1998; 209: 243-249
100. Samet JM; Radon and Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 745-57
101. Samet JM; The epidemiology of lung cancer. *Chest* 1993; 103: 20S-29S
102. Sellers TA. Familial predisposition to lung cancer. In: Roth LA, Cox JD, Hong WK, eds. *Lung Cancer*. Boston: Blackwell, 1993; 20-33
103. Seltzer SE, et al.; Spiral CT of the Chest : Comparison of Cine and Film- based Viewing. *Radiology* 1995; 197: 73-78
104. Shah R et al ; Results of Surgical Treatment of Stage I and II Lung Cancer. *J Cardiovasc surg* 1996; 37: 169-172
105. Shaten BJ, et al.; Lung cancer mortality after 16 years in MRFIT participants in intervention and usual- care groups: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 125-36
106. Shields PG, et al.; Familial predisposition to lung cancer. In: Roth LA, Cox JD, Hong WK, eds. *Lung Cancer*. Boston: Blackwell, 1993; 3-19
107. Shields PG, et al.; Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer. *JAMA* 1991; 266: 681-87
108. Shields TW et al; Surgical Resection in the Management of Small Cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 481-488

109. Shopland DR et al; Smoking- attributable Cancer Mortality in 1991: Is Lung Cancer now the Leading Cause of Death in the United States?
J Natl Cancer Inst 1991; 83: 1142-1148
110. Shyu CL, Lee YC, Perng RP. Fast growing squamous cell lung cancer.
Lung Cancer 2002; 36: 199-202
111. Sobue T, et al.; Screening for Lung Cancer with low-dose spiral computed tomography: anit-lung cancer association project.
J Clin Oncol 2002; 20: 911-920
112. Sobue T, et al.; Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated.
Cancer 1992; 69: 658-92
113. Sone S, et al.; Characteristics of small lung cancer invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT.
Br J Radiol 2000; 73: 137-145
114. Sone S, et al.; Results of three- year mass screening programme for lung cancer using mobile low- dose spiral computed tomography scanner.
British Journal of Cancer 2001; 84(1): 25-32
115. Sone S, Takashima S, et al.; Mass Screening for Lung Cancer with Mobile Spiral Computed Tomography Scanner. Lancet 1998; 351: 1242-1245
116. Sozzi G, et al. Detection of Microsatellite Alterations in Plasma DNA of Non- Small Cell Lung Cancer Patients. A Prospect for Early Diagnosis.
Clin Cancer Res 1999; 5: 2689-92
117. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Gesundheitsbericht Deutschland 1998
118. Strauss GM; Screening for Lung Cancer- An Evidence- Based Synthesis. Surgical Oncology Clinics Of North America, Vol.8, No.4, October 1999, pp 747-774
119. Strauss GM, Gleason RE et al; Screening for Lung Cancer- Another Look; a Different View. Chest 1997; 111: 754-768

120. Swensen SJ, et al.; Lung Nodule Enhancement al CT: Multicenter Study. Radiology 2000; 214: 73-80
121. Swensen S, Jett JR et al.; Screening for Lung Cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Resp Crit Care Med 2002; 165, 4: 508-513
122. Swensen S, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic Experience. Radiology 2003; 226: 756-61
123. Tillich M, et al.; Detection of Pulmonary Nodules with Helical CT: Comparison of Cine and Film- Based Viewing. AJR 1997; 169: 1611-1614
124. The Alpha- Tocopherol Beta Carotene Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta- carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 1994; 330: 1029-35
125. Tong L, Spitz M et al; Lung Carcinoma in Former Smokers. Cancer 1996; 78: 1004-1010
126. US Preventive Service Task Force: Guide to clinical preventive services, ed. 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996
127. van Reens MT et al; Prognostic Assessment of 2361 Patients Who Underwent Pulmonary Resection for Non- Small Cell Lung Cancer, Stage I, II and IIIA. Chest 2000; 117: 374-379
128. Wade JP, et al.; CT standard protocols are of limited value in assessing actual patient dose. Br J Radiol 1997; 70: 1146-1151
129. Weiss W. et a.; The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project: early roentgenologic appearance of bronchogenic carcinoma: Arch Intern Med 1974; 134: 306-11
130. Willett W, et al.; Vitamin A and lung cancer. In Willett W (ed): Nutritional Epidemiology. New York, Oxford University Press, 1998, pp 357-376

131. Wilson JMG, Jungner G.; Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: WHO 1968 (Public Health Paper No. 34)
132. Yankelevitz DF, et al.; Small Pulmonary Nodules: Evaluation with Repeat CT- Preliminary Experience. Radiology 1999; 212: 561-566
133. Yankelevitz DF, et al.; Small Pulmonary Nodules: Volumetrically Determined Growth Rates Based on CT Evaluation. Radiology 2000; 217: 251-256
134. Yankelevitz DF, Henschke, CI; Does 2- Year Stability Imply that Pulmonary Nodules Are Benign? AJR 1997; 168: 325-328
135. Zang EA, Wynder EL; Cumulative Tar Exposure. A New Index for Estimating Lung Cancer Risk Among Cigarette Smokers. Cancer 1992; 70: 69-76
136. Zang EA, Wynder EL; Differences in Lung Cancer Risk between Men and Women: Examination of the Evidence. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 183-192
137. Ziegler RG; A review of epidemiologic evidence that carotenoids reduce risk of lung cancer. J Nutr 1989; 119: 116-22
138. 195. Pressemitteilung (15.07.1996). Wiesbaden. Statistisches Bundesamt 1996

IX. Anhang

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus Prävalenzphase.
- Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus Inzidenzphase.
- Abbildung 3a,b: Niedrigdosis- CT: Größenkonstanter Rundherd (36 Monate).
- Abbildung 4a,b: Niedrigdosis- CT: Größenprogredienter Rundherd.
Innerhalb von 12 Monaten Wachstum von 6mm auf 12mm.
Die Histologie ergab ein nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom im TNM- Stadium pT1 pN0 cM0.
- Abbildung 5a,b: Niedrigdosis- CT: Intervall- Karzinom.
Weniger als 6 Monate nach einer als unauffällig befundenen CT- Untersuchung entwickelte der Patient eine therapierefraktäre Pneumonie.
Auf einer aus diesem Grund auswärts angefertigten Röntgenthoraxaufnahme zeigte sich ein Lungenrundherd, welcher sich auch bei einer erneut durchgeführten CT- Untersuchung nachweisen ließ.
Histologisch ergab sich ein Plattenepithelkarzinom im TNM- Stadium cT2 cN2 Mx.
- Abbildung 6a,b,c: Niedrigdosis- CT: Neu aufgetretener Rundherd.
Innerhalb von 12 Monaten neu aufgetretener ca. 3cm großer Lungenrundherd. Histologisch handelte es sich um ein Adenokarzinom im TNM- Stadium pT2 N3 M1 (Abb. 6c: Weichteilfenster).

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Adenokarzinom
ACS	American Cancer Society
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ALCA	Anti- lung cancer association
ANF	Atrialer natriuretischer Faktor
ben.	Benigne
Ca.	Karzinom
CAD- Systeme	Computer- assistierte Diagnosesysteme
CEA	Carzinoembryonales Antigen
Chemoth.	Chemotherapie
cm.	Zentimeter
COPD	chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
CT	Computertomographie
DSCT	Dünnschicht- Computertomographie
ED	Extended disease
ELCAP	Early lung cancer action project
et al.	et altera
etc.	et cetera
FEV	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
GBP	britische Pfund
HE	Hounsfield- Einheiten
ICRP	International Comission on Radiological Protection
kg.	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Kontr.interv.	Kontrollintervall
KV	Kilovolt
KW	Kilowatt
l.	Liter
Läs.	Läsion
LD	Limited disease
LK	Lymphknoten

lt.	laut
M	männlich
mA	Milliampere
mAs	Milliamperesekunden
mg.	Milligramm
mGy	Milligray
Mio.	Million
MIP	Maximum Intensity Projektionen
ml.	Milliliter
mm.	Millimeter
Mon.	Monat
MRT	Magnetresonanztomographie
MSv	Millisievert
MTAR	Medizinisch- technische Angestellte in der Radiologie
N.	Nervus
NLST	National Lung Screening Trial
NSCLC	Non Small cell lung cancer (nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom)
NSE	Neuronen- spezifische Enolase
Pat.	Patient
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen- Emissions Tomographie
Postop.	Postoperativ
PSA	Prostata- spezifisches Antigen
PTH	Parathormon
PY	Pack Year (Packungsjahr)
RCTs	Randomised controlled trials (randomisierte kontrollierte Studien)
RF	Raumforderung
RH	Rundherd
ROI	Region of Interest
Rö.	Röntgen
s., sec.	Sekunde
SCLC	Small cell lung cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
SL	(Lungen-) Segment links
s.o.	siehe oben
SR	(Lungen-)Segment rechts
s.u.	siehe unten

Sv	Sievert
Tbc.	Tuberkulose
Undiff.	Undifferenziert
ÜR	Überlebensrate
VOC	Volatile organische Komponenten
vs.	versus
W	weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Wo.	Woche
Z.n	Zustand nach
z.T.	zum Teil

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. med. S. Diederich für die Überlassung des Themas und die stets ausgezeichnete Betreuung. Die vielen fachlichen und auch privaten Gespräche haben nicht nur maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen, sondern mich auch in vieler Hinsicht persönlich geprägt.

Des weiteren danke ich insbesondere meinen Eltern Burkhard und Shirin Weber und meinem Freund Dirk Ehrlich, die immer für mich da waren und sein werden. Sie haben mich während meines gesamten Studiums stets unterstützt und mir geholfen, meine Ziele zu verwirklichen.

Danke auch an Kerstin, die mir mit ihrer verrückten Art oft zu einem anderen, wohl besseren Blick auf die Dinge verholfen hat und mir- vielleicht unbewusst- so viele neue Wege aufgezeigt hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anushe Helena Weber
Geburtsdatum: 26.04.1979
Geburtsort: Bochum
Nationalität: deutsch
Eltern: Dipl.-Ing. Prof. Dr. Burkhard Weber und Dipl.-Ing. Shirin Weber

Schulbildung

1985-1989 Grundschule, Gräfin- Imma- Schule, Bochum
1989-1998 Gymnasium, Graf- Engelbert- Schule, Bochum
1998 Abitur

Studium

10/1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster
09/2000 Physikum
08/2001 1. Staatsexamen
09/2003 2. Staatsexamen
bis 09/2004 Praktisches Jahr am Klinikum Dortmund gGmbH und am Chesterfield and North
Derbyshire Royal Hospital, Chesterfield, England, mit Wahlfach Gynäkologie und
Geburtshilfe
11/2004 3. Staatsexamen
12/2004 Approbation als Ärztin durch die Bezirksregierung Arnsberg

beruflicher Werdegang

seit 04/2005 Assistenzärztin in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
am St. Marien- Hospital Hamm, Chefarzt PD. Dr. med. W. Wiesmann




Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus Prävalenzphase




Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus Inzidenzphase




Abbildung 3a




Abbildung 3b



Abbildung 4a



Abbildung 4b



Abbildung 5a



Abbildung 5b



Abbildung 6a




Abbildung 6b




Abbildung 6c