

Computertomographie für Lungenkarzinom-Screening

Kurzrecherche

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Wirksamkeit eines Lungenkarzinom-Screenings durch Computertomographie mit niedriger Strahlendosis

Kurzrecherche

Autorinnen:

Daniela Pertl

Barbara Fröschl

Anja Laschkolnig

Projektassistenz:

Romana Landauer

Wien, im April 2016

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Zitiervorschlag: Pertl, Daniela; Fröschl, Barbara; Laschkolnig, Anja (2016): Wirksamkeit eines Lungenkarzinom-Screenings durch Computertomographie mit niedriger Strahlendosis. Gesundheit Österreich, Wien.

Zl. P4/3/4595

Herausgeber und Verleger: Gesundheit Österreich GmbH, Stubenring 6, 1010 Wien,
Tel. +43 1 515 61, Fax +43 1 513 84 72, Homepage: www.goeg.at

Der Umwelt zuliebe:

Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne optische Aufheller hergestellt.

Inhalt

Tabellen	IV
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	1
3 Methodik.....	2
3.1 Literatursuche und -selektion	2
3.2 Einschätzung der Studienqualität	3
4 Ergebnisse.....	4
4.1 Ergebnisse der Literatursuche	4
4.2 Ergebnisse der identifizierten Studien	4
4.2.1 Systematische Übersichtsarbeit und Empfehlung der U.S. Preventive Service Task Force.....	6
4.2.2 Multinationale Studie.....	8
4.2.3 U.S.-Amerikanische Studien	9
4.2.4 Europäische Studien	13
5 Synthese der Evidenz	24
6 Diskussion und Schlussfolgerung.....	25
7 Literatur	28
8 Anhang	32
8.1 Suchstrategie PubMed (Ovid).....	32
8.2 Suchstrategie Cochrane (Ovid).....	33
8.3 Qualitätsbewertung des systematischen Reviews	34

Tabellen

Tabelle 2.1:	PICO-Prinzip für Lungenkarzinom-Screening mittels Computertomographie	1
Tabelle 3.1:	Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturselektion	3
Tabelle 4.1	Amerikanische und europäische Studien zum CT-Screening mit niedriger Strahlendosis zur frühzeitigen Identifizierung von Lungenkarzinomen – Übersicht	5
Tabelle 4.2:	I-ELCAP – International Early lung cancer action project	8
Tabelle 4.3:	PLCO – The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.....	9
Tabelle 4.4:	Mayo Lung Project	10
Tabelle 4.5:	LSS – Lung Screening Study	11
Tabelle 4.6:	PLuSS – Pittsburg Lung Screening Study.....	11
Tabelle 4.7:	NLST – National Lung Screening Trial	12
Tabelle 4.8:	DANTE – Detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular assays	13
Tabelle 4.9:	DEPISCAN	15
Tabelle 4.10:	NELSON – Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek	16
Tabelle 4.11:	ITALUNG – Italian lung cancer computed tomography screening trial	17
Tabelle 4.12:	DLCST – Danish lung cancer screening trial	18
Tabelle 4.13:	COSMOS – Continuing Observation of Smoking Subjects.....	19
Tabelle 4.14:	MILD – Multicentric Italian lung detection	19
Tabelle 4.15:	LUSI – Lung screening intervention.....	21
Tabelle 4.16:	UKLS – United Kingdom lung screen	22
Tabelle 4.17:	PALCAD – ProActive Lung Cancer Detection.....	23
Tabelle 8.1:	Humphrey et al. (2013), Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko).....	34

1 Hintergrund

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) beauftragte die Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) mit der Erstellung einer Kurzsrecherche zur Wirksamkeit eines Lungenkarzinom-Screenings durch Computertomographie mit niedriger Strahlendosis. Unter Berücksichtigung des vom BMG veröffentlichten „Krebsrahmenprogramms Österreich“ wurde im Herbst 2015 mit den Arbeiten begonnen. Die Thematik wurde ausgehend von den im Jahr 2014 veröffentlichten Empfehlungen und der systematischen Übersichtsarbeit der U.S. Preventive Service Task Force sowie unter Berücksichtigung aktueller publizierter europäischer Studien aufgearbeitet.

2 Fragestellung

Die operationalisierte Fragestellung der vorliegenden Kurzsrecherche lautet:

Wie ist die Wirksamkeit eines Screenings zur frühzeitigen Identifizierung von Lungenkarzinomen mittels Computertomographie (CT) mit niedriger Strahlendosis im Vergleich zu Thorax-Röntgen bzw. zur normalen klinischen Versorgung zu bewerten?

Tabelle 2.1:

PICO-Prinzip für Lungenkarzinom-Screening mittels Computertomographie

Population	Hochrisikopatientinnen und -patienten in Bezug auf Lungenkrebs (aktive bzw. ehemalige Raucher/innen)
Intervention	Screening mittels Computertomographie (CT) mit niedriger Strahlendosis zur frühzeitigen Identifizierung eines Lungenkarzinoms
Control	Thorax-Röntgen Normale Versorgung (z. B. jährliche klinische Untersuchung, Röntgen)
Outcome	Lungenkrebsbezogene Mortalität Anteil richtig positiver / richtig negativer Befunde Anteil falsch positiver / falsch negativer Befunde Number needed to screen Folgeuntersuchungen nach positivem Screening-Ergebnis

Quelle und Darstellung: GÖG

3 Methodik

3.1 Literatursuche und –selektion

In den Datenbanken PubMed und Cochrane Library wurde über die Benutzeroberfläche OVID eine systematische Literatursuche durchgeführt. Dafür wurden die im Anhang angeführten Suchstrategien formuliert (siehe 8.1 und 8.2). Zur Identifizierung relevanter Literatur wurden eine Schlagwortgruppe mit Begriffen zur Erkrankung (Lungenkarzinom) und eine Schlagwortgruppe mit Begriffen zur Intervention (frühzeitige Diagnose / Screening durch eine Computertomographie) gebildet. Zusätzlich wurde ein Filter für die Einschränkung auf bestimmte Studientypen (Meta-Analysen, systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte Studien, klinische Studien) verwendet.

Die Thematik wurde ausgehend von den Empfehlungen der U.S. Preventive Service Task Force (Moyer/U.S. Preventive Services Task Force 2014), der zugrunde liegenden systematischen Übersichtsarbeit (Screening for Lung Cancer with low-dose computed tomography: A systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation (Humphrey et al. 2013)) sowie unter Berücksichtigung aktueller publizierter europäischer Studien aufgearbeitet. In die Literatursuche und –selektion fanden daher deutsch- und englischsprachige Publikationen der letzten drei Jahre (2013 bis 2015) Eingang. Zur Identifizierung relevanter Studien wurden vorab Selektionskriterien definiert.

Tabelle 3.1:
Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturselektion

Ausschlusskriterien	
Formale Ausschlusskriterien	
A1	Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2	Duplikate
A3	Studien, die auf Österreich oder vergleichbare Länder nicht übertragbar sind
Thematische Ausschlusskriterien	
A4	Andere Fragestellung
A5	Andere Erkrankung
A6	Andere Intervention (z. B. PET, PET/CT, MRT)
A7	Andere Zielgruppe
Publikationstyp/Studiendesign	
A8	Nicht passendes Studiendesign (z. B. narrative Reviews, In-vitro- oder Tier-Studien, Fallberichte)
A9	Publikationen ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B. Abstracts ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentationen, Posters, „Comments“, „Letters“)
A10	Primärstudien, die in einer eingeschlossenen Sekundärstudie (systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, HTAs) zur selben Fragestellung und Intervention bereits berücksichtigt werden
Einschlusskriterien	
Einschlusskriterien	
E1	HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen
E2	Interventionsstudien
E3	Beobachtungsstudien
E4	Hintergrund
E5	Guidelines

Quelle und Darstellung: GÖG

Die systematische Literaturrecherche wird durch eine Handsuche ergänzt, z. B. durch Prüfung von Literaturreferenzen der vorliegenden Studien, durch Prüfung relevanter Websites sowie durch eine Internetsuche nach (laufenden) klinischen Studien.

3.2 Einschätzung der Studienqualität

Für die systematische Übersichtsarbeit der U.S. Preventive Service Task Force wird die interne Validität (Bias-Risiko) der Studienergebnisse beurteilt (siehe 8.3). Aufgrund der Vielzahl der identifizierten Primärstudien erfolgt im Rahmen der vorliegenden Kurzrecherche keine Qualitätsbewertung für diese Studien.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literatursuche

Die systematische Literaturrecherche wurde am 16. 9. 2015 durchgeführt und erzielte in Summe 202 Treffer (dedupliziert innerhalb der beiden Datenbanken) aus den letzten drei Jahren (2013 bis einschließlich 2015). Die Handsuche erbrachte in Summe fünf Treffer. Nach Selektion der Treffer lagen eine relevante systematische Übersichtsarbeit, 13 randomisierte kontrollierte Studien und sechs Beobachtungsstudien/Kohortenstudien zur Beantwortung der Forschungsfrage sowie zehn Artikel als Hintergrundinformation vor.

4.2 Ergebnisse der identifizierten Studien

Vorliegende Kurzrecherche baut auf den im Jahr 2014 veröffentlichten Empfehlungen der U.S. Preventive Service Task Force zur Durchführung eines jährlichen CT-Screenings mit niedriger Strahlendosis zur frühzeitigen Identifizierung von Lungenkarzinomen auf (Moyer/U.S. Preventive Services Task Force 2014). Die zugrunde liegende systematische Übersichtsarbeit (Humphrey et al. 2013) sowie die daraus resultierenden Ergebnisse werden im Kapitel 4.2.1 erläutert.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden folgende amerikanische und europäische Studien identifiziert, die ein CT-Screening mit niedriger Strahlendosis zur frühzeitigen Identifizierung eines Lungenkarzinoms untersuchen:

Tabelle 4.1

Amerikanische und europäische Studien zum CT-Screening mit niedriger Strahlendosis zur frühzeitigen Identifizierung von Lungenkarzinomen – Übersicht

Studie		Studientyp	Land	Beginn
I-ELCAP	International Early lung cancer action project	Kohorten-Studie	International (USA, Kanada, China, Israel, Italien, Japan, Spanien, Schweiz)	Unterschiedliche Beginnzeiten in den 90er Jahren
PLCO	The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial	RCT	USA	1993
Mayo Lung Project		Kohorten-Studie	USA	1999
LSS	Lung Screening Study	RCT	USA	2000
PLuSS	Pittsburg Lung Screening Study	Kohorten-Studie	USA	2002
NLST	National Lung Screening Trial	RCT	USA	2002
DANTE	Detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular assays	RCT	Italien	2001
DEPISCAN	Un projet pilote pour évaluer le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par le scanner hélicoïdal à faible dose	RCT	Frankreich	2002
NELSON	Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek	RCT	Niederlande, Belgien	2003
ITALUNG	Italian lung cancer computed tomography screening trial	RCT	Italien	2004
DLCST	Danish lung cancer screening trial	RCT	Dänemark	2004
COSMOS	Continuing Observation of Smoking Subjects	Kohorten-Studie	Italien	2004
MILD	Multicentric Italian lung detection	RCT	Italien	2005
LUSI	Lung screening intervention	RCT	Deutschland	2007
UKLS	United Kingdom lung screen	RCT	Großbritannien	2012
PALCAD	ProActive Lung Cancer Detection	Kohorten-Studie	Irland	K. A.

K. A. = Keine Angabe; RCT = randomisierte kontrollierte Studie

Quelle und Darstellung: GÖG

Eckdaten und Ergebnisse dieser Studien werden in den Kapiteln 4.2.2 bis 4.2.4 beschrieben.

Zu den einzelnen Studien gibt es häufig mehrere Publikationen, welche sich aufgrund von Subgruppenanalysen hinsichtlich der Teilnehmeranzahl unterscheiden oder auch unterschiedliche Endpunkte sowie Zeitpunkte untersuchen und deshalb teilweise unterschiedliche Gesamtergebnisse bzw. Teilergebnisse liefern. In der vorliegenden Arbeit wurden die aktuellsten Ergebnisse der jeweils letzten Screening-Runde bzw. Follow-up-Untersuchung herangezogen.

4.2.1 Systematische Übersichtsarbeit und Empfehlung der U.S. Preventive Service Task Force

Die U.S. Preventive Service Task Force aktualisierte und veröffentlichte im Jahr 2014 eine Empfehlung zur Durchführung eines jährlichen Computertomographie-Screenings mit niedriger Strahlendosis für bestimmte Zielgruppen (Moyer/U.S. Preventive Services Task Force 2014). Grundlage dafür war eine systematische Übersichtsarbeit mit amerikanischen und europäischen Studien. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Übersichtsarbeit waren jedoch teilweise nur erste Zwischenergebnisse aus den europäischen Studien verfügbar. Insgesamt wurden 31 randomisierte kontrollierte Studien (DANTE (2 Studien), DLCST (5 Studien), ITALUNG (3 Studien), LSS (4 Studien), MILD (1 Studie), NELSON (9 Studien), NLST (3 Studien), PLCO (3 Studien), LUSI (1 Studie)) sowie 23 Kohortenstudien (COSMOS (3 Studien), I-ELCAP (9 Studien), Mayo Lung Project (5 Studien), PALCAD (1 Studie), PLuSS (3 Studien), Japanese population (2 Studien)) berücksichtigt (Humphrey et al. 2013). Das Bias-Risiko der systematischen Übersichtsarbeit wird als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 8.1).

Hinsichtlich des Endpunkts lungenkrebspezifischer Mortalität und Morbidität wurden vier randomisierte kontrollierte Studien (NLST, DANTE, DLCST, MILD) in die systematische Übersichtsarbeit der U.S. Preventive Service Task Force eingeschlossen, die ein CT-Screening mit niedriger Strahlendosis bei rauchenden bzw. früher rauchenden Personen mit einer normalen Versorgung (z. B. Thorax-Röntgenaufnahme, jährliche klinische Untersuchung) untersuchen. Eine große US-Studie (NLST, n = 53.454 Studienteilnehmer/innen) mit guter methodischer Qualität zeigte eine signifikante Reduktion der lungenkrebsbezogenen Mortalität um 20 Prozent sowie eine Reduktion der Gesamtmortalität um 6,7 Prozent durch ein CT-Screening mit niedriger Strahlendosis im Vergleich zu Thorax-Röntgenaufnahmen bei einem Follow-up von 6,5 Jahren. Die drei europäischen Studien (DANTE, DLCST, MILD) weisen deutlich kleinere Studienpopulationen auf (n = 2.450; n = 4.104; n = 4.099) sowie eine kürzere Follow-up-Dauer. Hinsichtlich lungenkrebsbezogener Mortalität und Morbidität sowie Gesamtmortalität konnte in den europäischen Studien kein Nutzen des CT-Screenings nachgewiesen werden. Es wird limitierend angemerkt, dass die drei europäischen Studien methodische Einschränkungen, mangelnde Power sowie eine zu kurze Follow-up-Dauer aufweisen, um die Effektivität des CT-Screenings bestätigen zu können (Humphrey et al. 2013).

Als mögliche Risiken eines CT-Screenings werden in den inkludierten RCTs und Kohortenstudien Überdiagnosen, die Strahlenexposition sowie eine hohe Rate von falsch positiven Ergebnissen genannt, die den Einsatz weiterer Untersuchungen zur Klärung erfordern (Humphrey et al. 2013).

Die systematische Übersichtsarbeit der U.S. Preventive Service Task Force kommt zu dem Schluss, dass durch ein Computertomographie-Screening mit niedriger Strahlendosis die lungenkrebsbezogene Mortalität sowie die Gesamtmortalität reduziert wird (Stärke der Evidenz: hoch). Allerdings müssen die mit dem Screening verbundenen Risiken sorgfältig mit den Vorteilen abgewogen werden bzw. Methoden identifiziert werden, die die Risiken verringern können. Die Ausrichtung des CT-Screenings mit niedriger Strahlendosis auf Hochrisikopersonen ist im Rahmen zukünftiger Forschungsarbeiten zu untersuchen. Auch ist es wichtig, die psychosozialen

Konsequenzen einer Screening-Untersuchung bzw. deren Ergebnisse für Patientinnen und Patienten weiter zu evaluieren (Humphrey et al. 2013).

Letztendlich spricht die U.S. Preventive Service Task Force eine Empfehlung für die Durchführung eines jährlichen Computertomographie-Screenings mit niedriger Strahlendosis zur Identifizierung von Lungenkrebs aus. Als Zielgruppe werden asymptomatische Erwachsene zwischen 55 und 80 Jahren empfohlen, die 30 Jahre lang mindestens eine Schachtel Zigaretten pro Tag geraucht haben (30 pack years / Packungsjahre) und derzeit noch rauchen bzw. innerhalb der letzten 15 Jahre mit dem Rauchen aufgehört haben (Moyer/U.S. Preventive Services Task Force 2014).

4.2.2 Multinationale Studie

Tabelle 4.2:

I-ELCAP – International Early lung cancer action project

Land	Internationale Einzelstudien bzw. Subanalysen (USA, Kanada, China, Israel, Italien, Japan, Spanien, Schweiz)
Beginn	Unterschiedliche Beginnzeiten, ab den 90er Jahren
Intervention	Unterschiedlich je nach Einzelstudie/Subanalyse (entweder nur Computertomographie mit niedriger Strahlendosis, Computertomographie allgemein oder nur Lungenröntgen; Kohortenstudien)
Inkludierte Studienpopulation	Unterschiedlich je nach Einzelstudie/Subanalyse Die größte Einzelstudie wurde in den USA mit n = 31.567 Studienteilnehmer/innen durchgeführt (Intervention: LDCT; keine Kontrollgruppe)
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen > 40 Jahre „pack years“ unterschiedlich / nicht einheitlich geregelt (Einzelstudie USA: 30 pack years Median)
Screening-Runden	Vorgesehen lt. I-ELCAP-Protokoll: Anzahl: 2 Runden Intervall (y): T0, T1 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	Vorgesehen lt. I-ELCAP Protokoll: 10 Jahre bei diagnostizierten Lungenkrebsfällen
CT-Scan-Interpretation	Nicht einheitlich geregelt; ggf. zweifache Prüfung zur Qualitätssicherung
Untersuchte Endpunkte	Unterschiedlich je nach Einzelstudie/Subanalyse (u.a. Inzidenz, Sensitivität / Spezifität, Histologische Charakteristika, Folgeuntersuchungen nach positivem Screening-Ergebnis, etc.)
Ergebnisse	Ergebnisse der größten Einzelstudie aus den USA: Anzahl diagnostizierter Lungenkrebs Zu T0: 405 Zu T1: 74 Insgesamt: 484
Status	Unterschiedlich je nach Einzelstudien/Subanalysen
Referenz	Flores et al. (2014); Humphrey et al. (2013); I-ELCAP (2013)
Sonstige Kommentare	Bisher erschienen 46 Einzelstudien bzw. Subanalysen im Rahmen des I-ELCAP-Projektes, die auf der Projektwebsite aufgelistet werden: http://ielcap.org/publications In einem Protokoll werden bestimmte Aspekte (z. B. Voraussetzung an Patientencharakteristika) zur Durchführung einer Studie im Rahmen des International Early lung cancer action project (I-ELCAP) einheitlich geregelt (Henschke 2014).

CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; T0 = Messzeitpunkt 0; Tx = Messzeitpunkt x

Quelle und Darstellung: GÖG

4.2.3 U.S.–Amerikanische Studien

Tabelle 4.3:

PLCO – The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

Land	USA
Beginn	1993
Intervention	IG: Thorax-Röntgenaufnahme (CXR) KG: normale Versorgung
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 154.900 IG: n = 77.445 KG: n = 77.456
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen 55–74 Jahre
Screening-Runden	Anzahl: 4 Intervall (y): T0, T1, T2, T3 Frequenz: 1 / Jahr
Follow-up	13 Jahre
CT-Scan-Interpretation	Einfache Prüfung, danach Vergleich mit vorherigen CXR wenn verfügbar
Untersuchte Endpunkte	Lungenkrebsbezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Inzidenz, mit dem Screening assoziierte Komplikationen
Ergebnisse	<p>» Lungenkrebsbezogene Mortalität: Kein Effekt des Screenings in Bezug auf die lungenkrebsbezogene Mortalität IG: 14,0 pro 10.000 Personenjahre KG: 14,4 pro 10.000 Personenjahre RR 0,99 (95 % CI, 0,87 – 1,22)</p> <p>» Positives Screening-Ergebnis: 13.038 Personen (16,8 %) wurden in einer oder mehreren Screening-Runde/n positiv getestet. Insgesamt gab es 17.645 positive Screening-Ergebnisse. Die Biopsie-Rate nach einem positiven Screening-Ergebnis war 3,3 %, davon waren 55,6 % richtig positiv (Lungenkrebs wurde bestätigt). Nach dem zweiten oder dem nachfolgenden positiven Screening lag die Biopsie-Rate bei 2,4 %, davon waren 59,1 % richtig positiv.</p> <p>» Anzahl durch Screening diagnostizierter Lungenkrebs (Kumulative Inzidenzraten für Lungenkrebs während 13 Jahre Follow-up): IG: 20,1 pro 10.000 Personenjahre KG: 19,2 pro 10.000 Personenjahre (RR von 1,05, 95 % CI: 0,98–1,1)</p> <p>» Positiver Vorhersagewert des Screenings: 1,7 %</p>
Status	Abgeschlossen
Referenz	Verschiedene Studien zu unterschiedlichen Endpunkten (Hocking et al. 2013)
Sonstige Kommentare	Es erfolgte keine Computertomographie mit niedriger Strahlendosis

CI = Konfidenzintervall; CXR = Thorax-Röntgenaufnahme; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.4:
Mayo Lung Project

Land	USA
Beginn	1999
Intervention	Computertomographie mit niedriger Strahlendosis
Inkludierte Studienpopulation	IG: n = 1.520 Keine Kontrollgruppe (Kohortenstudie)
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen (< 10 Jahre) Alter > 50 Jahre ≥ 20 pack years
Screening-Runden	Anzahl: 5 Intervall (y): T0, T1, T2, T3, T4 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	5 Jahre
CT-Scan-Interpretation	K. A.
Untersuchte Endpunkte	Lungenkrebsbezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Prävalenz, Inzidenz, Folgeuntersuchungen
Ergebnisse	» Lungenkrebsbezogene Mortalität: n = 9 » Gesamtmortalität: n = 48 » Anzahl Lungenkrebsfälle (Prävalenz bzw. Inzidenz): n = 31 bzw. n = 35
Status	Abgeschlossen
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013)
Sonstige Kommentare	-

K. A. = Keine Angabe; IG = Interventionsgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force; Tx = Messzeitpunkt x

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.5:
LSS – Lung Screening Study

Land	USA
Beginn	2000
Intervention	IG: Computertomographie mit niedriger Strahlendosis (LDCT) vs. KG: Thorax-Röntgenaufnahme
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 3.318 IG: n = 1.660 KG: n = 1.658
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen (≤ 10 Jahre) 55–74 Jahre > 30 pack years
Screening-Runden	Anzahl: 2 Intervall (y): T0, T1 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	5 Jahre
CT-Scan-Interpretation	K. A.
Untersuchte Endpunkte	Inzidenz, Untersuchungen nach Screening
Ergebnisse	» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen durch Screening (Inzidenz) IG: 38 (T0) bzw. 40 (T1) KG: 16 (T0) bzw. 20 (T1) » Folgeuntersuchungen nach positivem Screening-Ergebnis (T1) Bronchoskopie: 14 in IG bzw. 8 in KG Biopsie: 18 in IG bzw. 10 in KG
Status	Abgeschlossen
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013)
Sonstige Kommentare	–

IG = Interventionsgruppe; K. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force; Tx = Messzeitpunkt x

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.6:
PLuSS – Pittsburg Lung Screening Study

Land	USA
Beginn	2002
Intervention	Computertomographie mit niedriger Strahlendosis
Inkludierte Studienpopulation	IG: n = 3.642 Keine Kontrollgruppe (Kohortenstudie)
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen (< 10 Jahre) 50–79 Jahre $\geq 0,5$ Packungen pro Tag für 25 Jahre
Screening-Runden	Anzahl: 2 Intervall (y): T0, T1 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	3 Jahre
CT-Scan-Interpretation	Zweifache Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Inzidenz, histologische Charakteristika
Ergebnisse	» Anzahl Lungenkrebsfälle (Inzidenz): n = 80
Status	Abgeschlossen
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013)
Sonstige Kommentare	–

CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.7:
NLST – National Lung Screening Trial

Land	USA
Beginn	2002
Intervention	IG: Computertomographie mit niedriger Strahlendosis (LDCT) vs. KG: Thorax-Röntgenaufnahme
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 53.454 IG: n = 26.722 KG: n = 26.732
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen 55–74 Jahre > 30 pack years (max. 15 pack years bei Ex-Rauchern/-Raucherinnen)
Screening-Runden	Anzahl: 3 Intervall (y): T0, T1, T2 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	Median 6,5 Jahre
CT-Scan-Interpretation	Einfache Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Lungenkrebsbezogene Mortalität, verhinderte krankheitsbezogene Mortalität, Gesamt mortalität, Inzidenz, richtig positive / richtig negative Befunde, Sensitivität/Spezifität, Number needed to screen, Nebenwirkungen, falsch positive / falsch negative Befunde, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Ängste durch Screening-Ergebnisse, Folgeuntersuchungen nach positivem Screening-Ergebnis, Zusammenhang zwischen Größe der identifizierter Rundherde und des Lungenkrebses, Krankheitsverlauf, Behandlungen, histologische Charakteristika des Lungenkrebses, Kosten-Effektivität, Analyse der Endpunkte für diverse Subgruppen (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit)
Gesamtergebnis	<p>» Lungenkrebsbezogene Mortalität (insgesamt für T0, T1, T2): Durch LDCT kommt es zu einer signifikanten Reduktion der lungenkrebsbezogenen Mortalität um 20 % (RR; 95 % CI, 6,8–26,7, p = 0,004) in IG (n = 356 bzw. 247 per 100.000 Personenjahre) vs. KG (n = 443 bzw. 309 per 100.000 Personenjahre) bei einem Follow-up von 6,5 Jahren (Median).</p> <p>» Gesamt mortalität (insgesamt für T0, T1, T2): Signifikante Reduktion der Gesamt mortalität um 6,7 % (RR; 95 % CI, 1,2–13,6, p=0,02) in IG (n = 1.877) vs. KG (n = 2.000).</p> <p>» Positives Screening-Ergebnis (insgesamt für T0, T1, T2): In der IG wurde bei 18.146 Personen ein positives Screening-Ergebnis festgestellt, davon sind 649 Befunde (3,6 %) richtig positiv (Lungenkrebs bestätigt) bzw. 17.497 Befunde (96,4 %) falsch positiv (Lungenkrebs nicht bestätigt). In der KG wurde bei 5.043 Personen ein positives Screening-Ergebnis festgestellt, davon sind 279 Befunde (5,5 %) richtig positiv (Lungenkrebs bestätigt) bzw. 4.764 Befunde (94,5 %) falsch positiv (Lungenkrebs nicht bestätigt)</p> <p>» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Inzidenz): IG: n = 1.060 (645 per 100.000 Personenjahre) KG: n = 941 (572 per 100.000 Personenjahre)</p> <p>» Falsch negative Befunde (insgesamt für T0, T1, T2): IG: n = 44 KG: n = 137</p> <p>» Number needed to screen to prevent 1 lung cancer death n = 320</p>

	<p>» Folgeuntersuchungen nach positivem Screening-Ergebnis / Überdiagnose: In 18,5 % der Lungenkrebs-Fälle in der IG bzw. in 11,0 % der Fälle in der KG liegt eine Überdiagnose vor¹ (Sub-Analyse geht von 1.089 diagnostizierten Lungenkrebs-Fällen in IG bzw. 969 Fällen in KG aus).</p>				
	<table border="0"> <tr> <td>» Sensitivität zum Zeitpunkt T1 bzw T2: IG: 94,4 % bzw. 93,0 % KG: 59,6 % bzw. 63,9 %</td> <td>» Spezifität zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 72,6 % bzw. 83,9 % KG: 94,1 % bzw. 95,3 %</td> </tr> <tr> <td>» Positiver Vorhersagewert zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 2,4 % bzw. 5,2 % KG: 4,4 % bzw. 6,7 %</td> <td>» Negativer Vorhersagewert zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 99,9 % bzw. 99,9 % » KG: 99,8 % bzw. 99,8 %</td> </tr> </table>	» Sensitivität zum Zeitpunkt T1 bzw T2: IG: 94,4 % bzw. 93,0 % KG: 59,6 % bzw. 63,9 %	» Spezifität zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 72,6 % bzw. 83,9 % KG: 94,1 % bzw. 95,3 %	» Positiver Vorhersagewert zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 2,4 % bzw. 5,2 % KG: 4,4 % bzw. 6,7 %	» Negativer Vorhersagewert zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 99,9 % bzw. 99,9 % » KG: 99,8 % bzw. 99,8 %
» Sensitivität zum Zeitpunkt T1 bzw T2: IG: 94,4 % bzw. 93,0 % KG: 59,6 % bzw. 63,9 %	» Spezifität zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 72,6 % bzw. 83,9 % KG: 94,1 % bzw. 95,3 %				
» Positiver Vorhersagewert zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 2,4 % bzw. 5,2 % KG: 4,4 % bzw. 6,7 %	» Negativer Vorhersagewert zum Zeitpunkt T1 bzw. T2: IG: 99,9 % bzw. 99,9 % » KG: 99,8 % bzw. 99,8 %				
Status	Abgeschlossen, verschiedene Studien zu unterschiedlichen Endpunkten publiziert				
Referenzen	USPSTF (Humphrey et al. 2013) (Review als Basis) 6 neue Studien (Aberle et al. 2013; Black et al. 2014; Church et al. 2013; Gareen et al. 2014; Kovalchik et al. 2013; Patz et al. 2014)				

CI = Konfidenzintervall; CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force

Quelle und Darstellung: GÖG

4.2.4 Europäische Studien

Tabelle 4.8:

DANTE – Detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular assays

Land	Italien
Beginn	2001
Intervention	IG: Computertomographie mit niedriger Strahlendosis (LDCT) vs. KG: normale Versorgung (jährliche klinische Untersuchung, Röntgen,)
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 2.450 (die Studienpopulation wurde in der Endpublikation aufgrund von 20 doppelten Eintragungen sowie zwei Testeintragungen von insgesamt 2.472 auf 2.450 Studienteilnehmer/innen bereinigt) IG: n = 1.264 KG: n = 1.186
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher oder Ex-Raucher 60–74 Jahre > 20 pack years
Screening-Runden	Anzahl: 5 Intervall (y): T0, T1, T2, T3, T4 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	Median 8,35 Jahre
CT-Scan-Interpretation	Doppelte Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Lungenkrebsbezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Inzidenz, Folgeuntersuchungen nach positivem Screening-Ergebnis, Resektionsrate, histologische Charakteristika des Lungenkrebses, Krebsstadium, Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewerte

1

Die Entdeckung einer Krebserkrankung (meist durch eine Screening-Untersuchung), die üblicherweise nicht klinisch manifest geworden wäre.

Ergebnisse	<p>» Lungenkrebsbezogene Mortalität: Keine signifikante Reduktion der lungenkrebsbezogenen Mortalität durch LDCT (n = 543 per 100.000 Personenjahre) vs. normaler Versorgung (n = 544 per 100.000 Personenjahre); (HR 0,993, 95 % CI).</p> <p>» Gesamt mortalität: Keine signifikante Reduktion der Gesamt mortalität in IG (n = 1.655 per 100.000 Personenjahre) vs. KG (n = 1.742 per 100.000 Personenjahre); (HR 0,947, 95 % CI).</p> <p>» Positives Screening-Ergebnis (= Feststellung irgendwelcher Abnormitäten, die einer weiterführenden Untersuchung bedürfen): In der IG wurden bei 471 Personen Abnormitäten festgestellt, wobei bei 355 Personen eine weiterführende Untersuchung durchgeführt wurde. Davon sind 66 Befunde richtig positiv (Lungenkrebs bestätigt) bzw. 289 Befunde falsch positiv (Lungenkrebs nicht bestätigt). KG: k. A.</p> <p>» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Inzidenz; insgesamt): IG: n = 104 Patientinnen/Patienten, 118 Lungenkrebs-Diagnosen KG: n = 72 Patientinnen/Patienten, 75 Lungenkrebs-Diagnosen</p> <p>» Falsch negative Befunde: IG: n = 17 KG: k. A.</p> <p>» Sensitivität des LDCT-Screenings: 79,52 % » Spezifität des LDCT-Screenings: 75,53 % » Positiver Vorhersagewert des LDCT-Screenings: 18,59 % » Negativer Vorhersagewert des LDCT-Screenings: 98,13 %</p>
Status	Abgeschlossen
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013) (Review als Basis) Eine neue Studie zu Langzeit-Follow-up-Ergebnissen (Infante et al. 2015)
Sonstige Kommentare	Limitierte statistische Power Nur Männer ab 60 Jahren eingeschlossen Studienpopulation wurde in Endpublikation bereinigt (aufgrund doppelter bzw. Test-Eintragungen) Kleine Studienpopulation

CI = Konfidenzintervall; CT = Computertomographie; HR = Hazard Ratio; IG = Interventionsgruppe; k. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; Tx = Messzeitpunkt x; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force;

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.9:
DEPISCAN

Land	Frankreich
Beginn	2002
Intervention	IG: Computertomographie mit niedriger Strahlendosis vs. KG: Thorax-Röntgen
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 765 (Auswertungen für n = 621) IG: n = 336 KG: n = 285
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen (<15 Jahre) 50–75 Jahre ≥15 Zigaretten pro Tag für mind. 20 Jahre
Screening-Runden	Anzahl: 3 Intervall (y): T0, T1, T2 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	K. A.
CT-Scan-Interpretation	Zweifache Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Lungenkrebs, Rundherde
Ergebnisse	» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Inzidenz): IG: n = 8 KG: n = 1
Status	Abgeschlossen
Referenz	Blanchon et al. (2007)
Sonstige Kommentare	-

CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; K. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.10:

NELSON – Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek

Land	Niederlande, Belgien
Beginn	2003
Intervention	IG: Computertomographie mit niedriger Strahlendosis (LDCT) vs. KG: normale Versorgung
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 15.822 IG: 7.915 KG: 7.907
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen und Ex-Raucher/innen (≤ 10 Jahre) 50–75 Jahre >15 Zigaretten pro Tag für >25 Jahre oder >10 Zigaretten pro Tag für >30 Jahre
Screening–Runden	Anzahl: 4 Intervall (y): T0, T1, T2, T3 Frequenz: 1/Jahr für T1 und T2, 2,5 Jahre für T3
Follow–up	Median 8,16 Jahre
CT–Scan–Interpretation	Zweifache Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Histologische Charakteristika des Lungenkrebses / Krebsstadium, Inzidenz, Falsch–positiv–Rate, Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewerte, Häufigkeit von Lungenkrebs in Intervallen zwischen Screenings
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> » Lungenkrebsbezogene Mortalität: K. A. » Anzahl Lungenkrebs–Diagnosen (Inzidenz; insgesamt): IG: 187 Patienten (3%) (durch das Screening entdeckter Lungenkrebs: 296) Intervall–Krebs: 34 Patienten (Lungenkrebs: 35) KG: k. A. » Falsch–positiv–Rate des LDCT–Screenings: 1,2 % aller Screening–Ergebnisse (nach drei Screening–Runden mit 2–Jahres–Follow–up) » Sensitivität des LDCT–Screenings: 84,6 % (95 % CI 79,6 – 89,2) » Spezifität des LDCT–Screenings: 98,6 % (95 % CI 98,5 – 98,8) » Positiver Vorhersagewert des LDCT–Screenings: 40,4 % (95 % CI 35,9 – 44,7) » Negativer Vorhersagewert des LDCT–Screenings: 99,8 % (95 % CI 99,8 – 99,9)
Status	Abgeschlossen, verschiedene Studien zu unterschiedlichen Endpunkten publiziert
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013) 3 neue Studien (Horeweg et al. 2013a; Horeweg et al. 2013b; Horeweg et al. 2014)
Sonstige Kommentare	Mortalitätsbezogene Analysen sind erst zehn Jahre nach Randomisierung geplant und derzeit noch nicht verfügbar. Anzahl der Überdiagnosen ist aufgrund der fehlenden Datenlage noch nicht bekannt.

CI = Konfidenzintervall; CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; k. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.11:

ITALUNG – Italian lung cancer computed tomography screening trial

Land	Italien
Beginn	2004
Intervention	IG: Computertomographie mit niedriger Strahlendosis (LDCT) vs. KG: normale Versorgung
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 3.206 IG: n = 1.613 KG: n = 1.593
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen (≤ 10 Jahre) 55–69 Jahre > 20 pack years
Screening-Runden	Anzahl: 4 Intervall (y): T0, T1, T2, T3, Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	7 Jahre
CT-Scan-Interpretation	Doppelte Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Inzidenz, Folgeuntersuchungen nach Screening-Ergebnis, histologische Charakteristika des Lungenkrebses, Krebsstadium, Sensitivität und Spezifität der Folgeuntersuchungen
Ergebnisse	<p>» Lungenkrebsbezogene Mortalität: k. A.</p> <p>» Positives Screening-Ergebnis: In der IG wurden zu Studienbeginn 426 Personen (30,3 %) bzw. während der drei Screening-Runden 618 Personen (15,8 %) positiv getestet. Insgesamt wurden 966 Folgeuntersuchungen mit LDCT durchgeführt. 741 von 1.406 gescreenten Patienten/Patientinnen hatten mind. ein positives Screening-Ergebnis in Bezug auf Rundherde.</p> <p>» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Prävalenz bzw. Inzidenz): Insgesamt: n = 41 (21 Lungentumore bei 20 Patientinnen/Patienten zu Studienbeginn und 20 Lungentumore bei 18 Patientinnen/Patienten während der drei Screening-Runden) IG: n = 35 (18 zu Studienbeginn und 17 während der drei Screening-Runden) KG: n = 6 (3 zu Studienbeginn und 3 während der drei Screening-Runden)</p> <p>» Folgeuntersuchungen durch LDCT bei 966 Patientinnen/Patienten (K. A. zur Sensitivität und Spezifität) FDG-PET bei 102 Patientinnen/Patienten (6,5 %) (Sensitivität: 84 %; Spezifität: 90 % für bösartige Läsionen) CT-guided FNAB bei 38 Patientinnen/Patienten (2,4 %) (Sensitivität: 90 %; Spezifität: 88 %)</p> <p>» Richtig positive, falsch positive, richtig negative und falsch negative Befunde werden nur für die Folgeuntersuchungen FDG-PET und CT-guided FNAB angegeben, jedoch nicht für LDCT.</p>
Status	Abgeschlossen; verschiedene Studien zu unterschiedlichen Endpunkten publiziert
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013) (Review als Basis) Eine neue Studie (Lopes-Pegna et al. 2013)
Sonstige Kommentare	Unklare, fehlende Angaben zu Endpunkten und deren Endergebnissen

CT = Computertomographie; FDG-PET = Fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography; FNAB = CT-guided fine-needle aspiration biopsy; FBS = Fibrobronchoscopy; IG = Interventionsgruppe; K. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.12:
DLCST – Danish lung cancer screening trial

Land	Dänemark
Beginn	2004
Intervention	IG: Computertomographie mit niedriger Strahlendosis (LDCT) vs. KG: normale Versorgung
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 4.104 IG: n = 2.052 KG: n = 2.052
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen (≤ 10 Jahre) 50–70 Jahre > 20 pack years
Screening-Runden	Anzahl: 5 Intervall (y): T0, T1, T2, T3, T4 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	5 Jahre (Median 4,8 Jahre)
CT-Scan-Interpretation	Doppelte Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Lungenkrebsbezogene Mortalität, gesamte Mortalität, Lungenkrebsbefunde, histologische Charakteristika des Lungenkrebs, psychosoziale Konsequenzen des Screenings
Ergebnisse	<p>» Lungenkrebsbezogene Mortalität Keine signifikante Reduktion der lungenkrebsbezogenen Mortalität durch LDCT vs. normaler Versorgung (HR 1,03; p=0,888; 95 % CI: 0,66 – 1,6)</p> <p>» Gesamt mortalität: Keine signifikanten Unterschiede in der gesamten Mortalität zwischen LDCT und normaler Versorgung (HR 1,02; p = 0,867, 95 % CI: 0,82 - 1,27)</p> <p>» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Prävalenz bzw. Inzidenz): Signifikant mehr Lungenkarzinome wurde in der IG (n = 100) vs. KG (n = 53) diagnostiziert (p < 0,001).</p>
Status	Abgeschlossen; verschiedene Studien zu unterschiedlichen Endpunkten publiziert
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013) (Review als Basis) 2 neue Studien (Rasmussen et al. 2015; Wille et al. 2015)
Sonstige Kommentare	-

CI = Konfidenzintervall; CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.13:
COSMOS – Continuing Observation of Smoking Subjects

Land	Italien
Beginn	2004
Intervention	Computertomographie mit niedriger Strahlendosis
Inkludierte Studienpopulation	IG: n = 5.200 Keine Kontrollgruppe (Kohortenstudie)
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen (< 10 Jahre) > 50 Jahre ≥ 20 pack years (Median: 44 pack years)
Screening-Runden	Anzahl: 5 Intervall (y): T0, T1, T2, T3, T4 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	K. A.
CT-Scan-Interpretation	Zweifache Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Prävalenz, Inzidenz, Lungenkrebs-Stadium, Folgeuntersuchungen
Ergebnisse	» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Prävalenz und Inzidenz): T0: n = 55 (Prävalenz) T1: n = 13 (Inzidenz)
Status	Abgeschlossen
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013)
Sonstige Kommentare	-

CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; K. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.14:
MILD – Multicentric Italian lung detection

Land	Italien
Beginn	2005
Intervention	IG1: Jährliche LDCT vs. IG2: zweijähriges LDCT vs. KG: normale Versorgung, Primärpräventionsprogramm (Lungenfunktionstest, Bluttest)
Inkludierte Studienpopulation*	Insgesamt: n = 4.099 IG1: n = 1.190 IG2: n = 1.186 KG: n = 1.723
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen (> 10 Jahre) ≥ 49 Jahre ≥ 20 pack years
Screening-Runden	Anzahl: 7 Intervall (y): T0, T1, T2, T3, T4, T5, T6 Frequenz: 1/Jahr bzw. 2/Jahr
Follow-up	Unterschiedlich je nach Studienuntersuchung: 4 Jahre für IG (1 und 2) bzw. 5 Jahre für KG 7,3 Jahre (Median, gesamt) für Folgeanalyse
CT-Scan-Interpretation	Doppelte Prüfung (Einsatz einer Software zur automatisierten Volumenmessung möglich)
Untersuchte Endpunkte	Lungenkrebsbezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Inzidenz, Sensitivität / Spezifität, positive/negative Vorhersagewerte, richtig positive / richtig negative Befunde, falsch

	positive / falsch negative Befunde, histologische Charakteristika von Lungenkrebs, Folgeuntersuchungen nach positivem Screening-Ergebnis	
Ergebnisse	<p>» Lungenkrebsbezogene Mortalität (nach 5 Jahren Follow-up)*: Keine signifikante Reduktion der lungenkrebsbezogenen Mortalität in IG1 vs. KG (RR = 1,98) bzw. IG2 vs. KG (RR = 1,00). IG1: n = 216 per 100.000 Personenjahre IG2: n = 109 per 100.000 Personenjahre KG: n = 109 per 100.000 Personenjahre</p> <p>» Gesamt mortalität (nach 5 Jahren Follow-up)*: Keine signifikanten Unterschiede bzgl. Gesamt mortalität in IG (1 und 2 gesamt) vs. KG (RR = 1,40; CI 0,82–2,38) bzw. IG2 vs. KG (RR = 1,80; CI 1,56–2,07) (unterschiedliche Follow-up-Dauer). IG1: n = 558 per 100.000 Personenjahre IG2: n = 363 per 100.000 Personenjahre KG: n = 310 per 100.000 Personenjahre</p> <p>» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (kumulative 5-Jahres-Inzidenz): IG1: n = 34 (662 per 100.000 Personenjahre bzw. n = 620 per 100.000 Personenjahre)* IG2: n = 25 (457 per 100.000 Personenjahre) KG: n = 20 (216 per 100.000 Personenjahre bzw. n = 311 per 100.000 Personenjahre)*</p> <p>» Positives Screening-Ergebnis (nach 7,3 Jahren Follow-up): In der IG1 wurden 6.893 Computertomographien bei 1.152 Personen durchgeführt, wovon 91 ein positives Screening-Ergebnis zeigten, davon sind 37 Befunde richtig positiv (Lungenkrebs bestätigt) bzw. 54 Befunde falsch positiv (Lungenkrebs nicht bestätigt). In der IG2 wurden 4.715 Computertomographien bei 1.151 Personen durchgeführt, wovon 59 ein positives Screening-Ergebnis zeigten, davon sind 25 Befunde richtig positiv (Lungenkrebs bestätigt) bzw. 34 Befunde falsch positiv (Lungenkrebs nicht bestätigt). Zur KG wurden keine Angaben getätigt.</p>	
	<p>» Negative Befunde (nach 7,3 Jahren Follow-up): Richtig negative Befunde IG1 = 6.513 IG2 = 4.393 KG = k. A. Falsch negative Befunde IG1 = 17 IG2 = 9 KG = k. A.</p> <p>» Sensitivität (nach 7,3 Jahren Follow-up): IG1: 68,5 % IG2: 73,5 % KG: k. A.</p>	<p>» Spezifität (nach 7,3 Jahren Follow-up): IG1: 99,2 % IG2: 99,2 % KG: k. A.</p> <p>» Positiver Vorhersagewert (nach 7,3 Jahren Follow-up): IG1: 40,6 % IG2: 42,4 % KG: k. A.</p> <p>» Negativer Vorhersagewert (nach 7,3 Jahren Follow-up): IG1: 99,7 % IG2: 99,8 % KG: k. A.</p>
Status	Abgeschlossen, verschiedene Studien zu unterschiedlichen Endpunkten publiziert	
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013) (Review als Basis) Eine neue Studie (Sverzellati et al. 2016)	
Sonstige Kommentare	Unterschiedliche Follow-up-Dauer innerhalb der Gruppen Systematische Unterschiede der Patientencharakteristika in IGs und KG Inadäquate Randomisierung	
*Widersprüchliche Angaben in den Studien CI = Konfidenzintervall; CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; k. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.15:
LUSI – Lung screening intervention

Land	Deutschland
Beginn	2007
Intervention	IG: Computertomographie mit niedriger Strahlendosis (LDCT) vs. KG: normale Versorgung
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 4.052 IG: n = 2.029 KG: n = 2.023
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen 50–69 Jahre Mindestens 25 Jahre > 15 Zigaretten pro Tag bzw. mindestens 30 Jahre > 10 Zigaretten pro Tag
Screening-Runden	Anzahl: 6 Intervall (y): T0, T1, T2, T3, T4, T5 Frequenz: 1/Jahr
Follow-up	6,5 Jahre (für Patientinnen/Patienten, die im Oktober 2007 randomisiert wurden) Mindestens 3 Jahre (für Patientinnen/Patienten, die im April 2011 randomisiert wurden)
CT-Scan-Interpretation	K. A.
Untersuchte Endpunkte	Mortalität, Inzidenz, histologische Charakteristika von Lungenkrebs
Ergebnisse	» Kumulative Gesamtmortalität T0: IG = 5 und KG=2 T1: IG = 9 und KG=12 T3: IG = 11 und KG=15 T4: IG = 11 und KG =12 T5: IG = 11 und KG =11 » Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Inzidenz) Statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der diagnostizierten Lungenkrebs zwischen IG und KG ($p < 0,0001$) IG: n = 62 KG: n = 32
Status	Laufend
Referenz	USPSTF (Humphrey et al. 2013) (Review als Basis) Eine neue Studie (Becker et al. 2015)
Sonstige Kommentare	–

CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; K. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.16:
UKLS – United Kingdom lung screen

Land	Großbritannien
Beginn	2012
Intervention	IG= Computertomographie mit niedriger Strahlendosis (LDCT) vs. KG= keine Intervention / Standardbehandlung
Inkludierte Studienpopulation	Insgesamt: n = 4.055 IG: n = 2.028 KG: n = 2.027
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen oder Ex-Raucher/innen 50–75 Jahre Hochrisikogruppe: Risiko von ≥ 5 % für die Entwicklung von Lungenkrebs in den kommenden fünf Jahren, basierend auf dem „Liverpool Lung Project“ (LLP) Risikomodell
Screening-Runden	Anzahl: 3 Frequenz: Screening bei Baseline, je nach Ergebnis (Kategorie der Rundherde): » Kein weiteres Screening » Screening nach drei Monaten, falls positiv, wiederholt nach 9 Monaten » Screening nach 12 Monaten » Überweisung für Folgeuntersuchungen
Follow-up	Nicht abgeschlossen
CT-Scan-Interpretation	Zweifache Prüfung (einmal in lokalem Zentrum, einmal an zentralem Standort)
Untersuchte Endpunkte	Inzidenz, richtig positive / richtig negative Befunde, falsch positive / falsch negative Befunde
Ergebnisse	» Positives Screening-Ergebnis: In der IG wurden 114 (5,7 %) der Teilnehmer für weitere Untersuchungen und Behandlungen überwiesen, davon sind 42 Befunde (2,1 % aller gescreenten Personen) richtig positiv (Lungenkrebs bestätigt) bzw. 72 (3,6 % aller gescreenten Personen) falsch positiv (Lungenkrebs nicht bestätigt). Keine Angaben zur KG. » Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Inzidenz) IG = 42 (2,1 %) KG = k. A.
Status	Laufend
Referenz	Erste Ergebnisse (Field et al. 2016) Nicht in USPSTF inkludiert
Sonstige Kommentare	Bisher nur Angaben zur IG

CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; USPSTF = U.S. Preventive Service Task Force

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 4.17:

PALCAD – ProActive Lung Cancer Detection

Land	Irland
Beginn	K. A.
Intervention	Computertomographie mit niedriger Strahlendosis
Inkludierte Studienpopulation	IG: n = 449 Keine Kontrollgruppe (Kohortenstudie)
Charakteristika der Studienpopulation	Raucher/innen 50–74 Jahre > 10 pack years
Screening-Runden	Anzahl: 4 Intervall (y): T0, T ½ (nach 6 Monaten), T1, T2 Frequenz: 2/Jahr bzw. 1/Jahr
Follow-up	2 Jahre
CT-Scan-Interpretation	Zweifache Prüfung
Untersuchte Endpunkte	Lungenkrebs (Prävalenz, Inzidenz), Rundherde, Charakteristika Lungenkrebs/Rundherde, Folgeuntersuchungen
Ergebnisse	» Anzahl Lungenkrebs-Diagnosen (Prävalenz und Inzidenz): T0: n = 2 (Prävalenz) T2: n = 3 (Inzidenz)
Status	Abgeschlossen
Referenz	MacRedmond et al. (2006)
Sonstige Kommentare	–

CT = Computertomographie; IG = Interventionsgruppe; K. A. = Keine Angabe; KG = Kontrollgruppe; LDCT = low dose computed tomography / Computertomographie mit niedriger Strahlendosis; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; Tx = Messzeitpunkt x

Quelle und Darstellung: GÖG

5 Synthese der Evidenz

In den letzten 15 Jahren wurden weltweit zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien sowie Beobachtungsstudien gestartet, die die Wirksamkeit eines Computertomographie-Screenings mit niedriger Strahlendosis zur frühzeitigen Identifizierung von Lungenkarzinomen untersuchen.

Die vorliegenden Studien zur Beantwortung der Forschungsfrage zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Die National Lung Screening Trial (NLST) wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt und ist mit über 50.000 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die größte randomisierte kontrollierte Studie. Die Studie wurde im Jahr 2010 vorzeitig beendet, da eine Zwischenanalyse gezeigt hat, dass durch das CT-Screening mit niedriger Strahlendosis im Vergleich zu einer Thorax-Röntgenaufnahme die lungenkrebsbezogene Mortalität um 20 Prozent sowie die Gesamtmortalität um 6,7 Prozent reduziert werden konnte. Diese Resultate führten dazu, dass mehrere amerikanische wissenschaftliche Gesellschaften ein CT-Screening mit niedriger Strahlendosis für Patientinnen/Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der NLST empfehlen (The National Lung Screening Trial Research Team 2011).

Europäische wissenschaftliche Gesellschaften sind mit Empfehlungen hinsichtlich eines CT-Screenings mit niedriger Strahlendosis hingegen zurückhaltend (Couraud et al. 2013; Kasenda et al. 2013; Prosch/Mostbeck 2013; Prosch/Schaefer-Prokop 2014).

In Europa laufen ebenfalls mehrere randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien, einige Studien sind bereits abgeschlossen. Erste Ergebnisse zeigen jedoch keine so klare Überlegenheit des CT-Screenings mit niedriger Strahlendosis wie jene der amerikanischen Studie NLST (vgl. Tabelle 4.7). Im Detail konnten die europäischen Studien keinen signifikanten Effekt des CT-Screenings mit niedriger Strahlendosis auf die lungenkrebsbezogene Mortalität feststellen, ebenso wenig auf die Gesamtmortalität. Dabei ist jedoch zu beachten, dass keine der europäischen Studien genügend Studienteilnehmer/innen einschließt, um Unterschiede in der lungenkrebspezifischen Mortalität und Gesamtmortalität sichtbar zu machen und statistisch relevante Aussagen tätigen zu können (inadäquate Power). Zudem ist die methodische Qualität einiger Studien als niedrig einzustufen (z. B. aufgrund fehlender Angaben, unzureichender Randomisierung etc.). Weiters weisen die europäischen Studien tw. eine kürzere Follow-up-Dauer auf als die amerikanische NLST. Sowohl Follow-up-Dauer als auch Charakteristika der Studienteilnehmer/innen variieren (z. B. hinsichtlich Alter, Geschlecht, Raucheranamnese/-gewohnheiten etc.) zwischen den Studien, was die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erschwert.

Die vorliegenden Studien berichten einen hohen Anteil an falsch positiven Befunden im Rahmen des CT-Screenings mit niedriger Strahlendosis, wodurch der Einsatz von weiteren Untersuchungen (nicht-invasive sowie invasive Eingriffe) zur Abklärung notwendig ist.

6 Diskussion und Schlussfolgerung

Obwohl die Ergebnisse der identifizierten Studien zum Teil darauf hinweisen, dass ein CT-Screening mit niedriger Strahlendosis dazu beitragen kann, die Mortalität durch Lungenkarzinome zu reduzieren, erscheint die Umsetzung eines flächendeckend organisierten CT-Screenings mit niedriger Strahlendosis zur frühzeitigen Identifizierung von Lungenkarzinomen außerhalb von Studien derzeit nicht gerechtfertigt. Zuvor sind wesentliche Fragen zur Definition der Zielgruppe, zur optimalen Anzahl der Screening-Runden, zu den Screening-Intervallen, zur Art und Weise der Durchführung und der damit verbundenen Strahlenbelastung sowie zum geeigneten Management der im Screening entdeckten Rundherde sowie zur Problematik der Überdiagnose zu klären.

Definition der Zielgruppe

Die Definition der Personengruppe, die unter Abwägung der Nachteile durch das assoziierte Strahlungsrisiko sowie die falsch positiven Befunde am stärksten von der frühen Entdeckung von Lungenkarzinomen durch ein Screening profitiert, ist von großer Bedeutung, jedoch bislang nicht einheitlich (Schaefer-Prokop et al. 2014).

Die vorliegenden Studien berücksichtigen größtenteils die Ein- bzw. Ausschlusskriterien Alter und Raucheranamnese zur Risikoabschätzung, da diese das Lungenkarzinom-Risiko stark beeinflussen. Die Kriterien variieren jedoch deutlich zwischen den Studien. So wurden beispielsweise in die NLST Studienteilnehmer/innen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren eingeschlossen, während andere Studien die Altersgrenze mit 50 oder 60 Jahren ansetzen und/oder eine Obergrenze von 80 Jahren festlegen. Auch hinsichtlich Raucheranamnese und Rauchgewohnheiten bestehen Unterschiede zwischen den Studien; manche definieren den Einschluss von Raucherinnen und/oder Raucher mit einer festgelegten Anzahl an Packungsjahren (z. B. 30 Packungsjahre, was dem Rauchen von einer Schachtel Zigaretten pro Tag für 30 Jahre entspricht), manche schließen Nichtraucher/innen, die vor einer bestimmten Anzahl an Jahren mit dem Rauchen aufgehört haben, ein. Dementsprechend variieren die Krebserkennungsraten in den unterschiedlichen Studien und machen die Studienergebnisse nur begrenzt vergleichbar. In einigen Studien wurden neben Alter, Geschlecht und Raucheranamnese auch weitere Kriterien wie Lungenentzündungen, soziodemographische Aspekte, familiäre Vorbelastungen, genetische Faktoren sowie Belastungen durch lungentoxische Substanzen (z. B. Asbestexposition) zur Risikoberechnung inkludiert, um die Risikogruppe zielgenauer festlegen zu können.

Die Gruppe der Nichtraucher/innen wurde bislang in keiner Screening-Studie berücksichtigt, hierfür müssten allerdings andere Risikofaktoren festgelegt werden (Schaefer-Prokop et al. 2014).

Anzahl der Screening-Runden (Dauer) und Intervall des Screenings

Die inkludierten Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl der Screening-Runden (Dauer) und des Intervalls des Screenings sowie der Kontrolluntersuchungen (alle sechs Monate, jährlich, alle zwei Jahre). Die optimale Anzahl an Screening-Runden sowie das optimale Intervall eines CT-

Screenings sind bislang noch nicht geklärt. Neben dem organisatorischen und finanziellen Aufwand sind vor allem die Strahlenbelastung sowie die Sensitivität des Screenings (Anteil der tatsächlich identifizierten Lungenkarzinome) zu bedenken (Schaefer-Prokop et al. 2014).

Werden die Intervalle zwischen einzelnen Screening-Runden kurz gewählt, so ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Intervallkarzinomen (Karzinome, die zwischen regulären Screening-Untersuchungen detektiert werden) gering, jedoch steigen die Kosten, der organisatorische Aufwand sowie die Strahlenbelastung. Sind die Intervalle zwischen den Screening-Untersuchungen jedoch zu lange, steigt das Risiko, schnell wachsende Tumore erst im Spätstadium zu entdecken (Prosch/Mostbeck 2013).

Von einer einmaligen Screening-Untersuchung raten Expertinnen und Experten ab (Schaefer-Prokop et al. 2014).

Durchführung des CT-Screenings und Strahlenbelastung

In den vorliegenden Studien wird die Strahlendosis, mit der die Computertomographie durchgeführt wird, „niedrig“ genannt.

Die Definition einer niedrigen Strahlendosis variiert jedoch im Zeitverlauf durch die technische Weiterentwicklung der verwendeten Geräte. So wurde in älteren Studien eine Effektivdosis von < 5 mSV angenommen, wohingegen aktuellere Studien mit neuerer Technik eine Effektivdosis von < 1 mSV erreichen. Trotz der niedrigen Strahlendosis ist jedoch zu erwarten, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten einem höheren strahleninduzierten Risiko ausgesetzt ist und durch das Screening Schaden erleiden könnte. Dies hängt u. a. vom Körpergewicht der Patientin / des Patienten, vom Gerät, dem Hersteller sowie von der Anzahl der durchgeführten CT-Untersuchungen (z. B. für die Abklärung von identifizierten Rundherden) ab (Prosch/Mostbeck 2013; Schaefer-Prokop et al. 2014).

Management von im Screening entdeckten Rundherden

Die vorliegenden Studien klassifizieren Rundherde unterschiedlich und definieren unterschiedliche Grenzwerte dafür, ab wann ein positives Screening-Ergebnis vorliegt und die Studienteilnehmer/innen einer weiteren Untersuchung unterzogen werden sollen. Neben dem Durchmesser des Rundherdes wurde in einigen Studien das Rundherdvolumen herangezogen, um maligne von benignen Herden zu unterscheiden. Auch spielt das biologische Verhalten (schnelles bzw. langsames Wachstum) der Rundherde für weitere klinische Entscheidungen eine Rolle. Die weitere Abklärung positiver Screening-Ergebnisse sowie Kontrolluntersuchungen variieren in den vorliegenden Studien zwischen nicht-invasiven (z. B. CT-Kontrolle, Positronenemissionstomographie) sowie invasiven Verfahren (z. B. Biopsien, Resektionen). In den vorliegenden Studien wurden Rundherde daher in unterschiedliche Kategorien mit einer Beschreibung der klinischen Konsequenz eingeteilt.

Überdiagnosen, psychologische Aspekte, Forschungsbedarf

Vor dem Hintergrund einer hohen Rate an falsch positiven Screening-Ergebnissen ist zusätzlich die Problematik möglicher Überdiagnosen (overdiagnosis bias) zu berücksichtigen. Der Nachweis von Lungenkarzinomen in einem frühen Stadium führt nicht zwangsläufig zu einer Reduktion der Mortalität, da die Krebserkrankung möglicherweise klinisch nicht manifest geworden wäre und die Lebenserwartung der Patientin / des Patienten gar nicht beeinflusst hätte. Um der Problematik der Überdiagnose entgegenzutreten, wird der Einsatz von größeren Kontrollintervallen, eine gezielte Definition der Risikogruppen sowie eine Festlegung, wann Auffälligkeiten kontrolliert werden sollen, vorgeschlagen. Auch die Erfahrung der Radiologin / des Radiologen, die/der die Befundung durchführt, sowie der Einsatz einer unterstützenden Detektionssoftware spielen eine wesentliche Rolle bei der Zuverlässigkeit eines Befundes (Schaefer-Prokop et al. 2014).

Auch die psychologischen Auswirkungen durch positive Screening-Ergebnisse (sowohl richtig positive als auch falsch positive) auf die Patientinnen und Patienten sind bei Durchführung eines CT-Screenings zu berücksichtigen bzw. in weiterführenden Studien zu erforschen.

Ein Vergleich der unterschiedlich angewandten Screening-Maßnahmen bzw. der Screening-Varianten in den Studien erscheint im Rahmen weiterer Untersuchungen sinnvoll, um ein geeignetes Vorgehen für die Implementierung eines CT-Screenings mit niedriger Strahlendosis zur Früherkennung von Lungenkarzinomen zu entwickeln. In ein Gesamtkonzept sollten auch präventive und gesundheitsförderliche Maßnahmen wie Rauchentwöhnungs- und Beratungsprogramme zur nachhaltigen Unterstützung von Patientinnen und Patienten einfließen.

7 Literatur

- Aberle, D. R.; DeMello, S.; Berg, C. D.; Black, W. C.; Brewer, B.; Church, T. R.; Clingan, K. L.; Duan, F.; Fagerstrom, R. M.; Gareen, I. F.; Gatsonis, C. A.; Gierada, D. S.; Jain, A.; Jones, G. C.; Mahon, I.; Marcus, P. M.; Rathmell, J. M.; Sicks, J.; National Lung Screening Trial Research, Team (2013): Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. In: *New England Journal of Medicine* 369/10:920–931
- Becker, N.; Motsch, E.; Gross, M. L.; Eigentopf, A.; Heussel, C. P.; Dienemann, H.; Schnabel, P. A.; Eichinger, M.; Optazait, D. E.; Puderbach, M.; Wielpütz, M.; Kauczor, H. U.; Tremper, J.; Delorme, S. (2015): Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. In: *Journal of thoracic oncology* 10/6:890–896
- Black, W. C.; Gareen, I. F.; Soneji, S. S.; Sicks, J. D.; Keeler, E. B.; Aberle, D. R.; Naeim, A.; Church, T. R.; Silvestri, G. A.; Gorelick, J.; Gatsonis, C.; National Lung Screening Trial Research, Team (2014): Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. In: *New England Journal of Medicine* 371/19:1793–1802
- Blanchon, Thierry; Bréchet, Jeanne-Marie; Grenier, Philippe A.; Ferretti, Gilbert R.; Lemarié, Etienne; Milleron, Bernard; Chagué, Dominique; Laurent, François; Martinet, Yves; Beigelman-Aubry, Catherine; Blanchon, François; Revel, Marie-Pierre; Friard, Sylvie; Rémy-Jardin, Martine; Vasile, Manuela; Santelmo, Nicola; Lecalier, Alain; Lefébure, Patricia; Moro-Sibilot, Denis; Breton, Jean-Luc; Carette, Marie-France; Brambilla, Christian; Fournel, François; Kieffer, Alexia; Fria, Guy; Flahault, Antoine (2007): Baseline results of the Depiscan study: A French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). In: *Lung Cancer* 58/1:50–58
- Church, T. R.; Black, W. C.; Aberle, D. R.; Berg, C. D.; Clingan, K. L.; Duan, F.; Fagerstrom, R. M.; Gareen, I. F.; Gierada, D. S.; Jones, G. C.; Mahon, I.; Marcus, P. M.; Sicks, J. D.; Jain, A.; Baum, S. (2013): Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. In: *New England Journal of Medicine* 368/21:1980–1991
- Couraud, S.; Cortot, A. B.; Greillier, L.; Gounant, V.; Mennecier, B.; Girard, N.; Besse, B.; Brouchet, L.; Castelnau, O.; Frappe, P.; Ferretti, G. R.; Guittet, L.; Khalil, A.; Lefebure, P.; Laurent, F.; Liebart, S.; Molinier, O.; Quoix, E.; Revel, M. P.; Stach, B.; Souquet, P. J.; Thomas, P.; Tredaniel, J.; Lemarie, E.; Zalcman, G.; Barlesi, F.; Milleron, B.; French lung cancer screening statement, taskforce; groupe d'Oncologie de langue, française (2013): From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). In: *Annals of Oncology* 24/3:586–597

Field, J. K.; Duffy, S. W.; Baldwin, D. R.; Whynes, D. K.; Devaraj, A.; Brain, K. E.; Eisen, T.; Gosney, J.; Green, B. A.; Holemans, J. A.; Kavanagh, T.; Kerr, K. M.; Ledson, M.; Lifford, K. J.; McDonald, F. E.; Nair, A.; Page, R. D.; Parmar, M. K.; Rassl, D. M.; Rintoul, R. C.; Screatton, N. J.; Wald, N. J.; Weller, D.; Williamson, P. R.; Yadegarfar, G.; Hansell, D. M. (2016): UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. In: *Thorax* 71/2:161–170

Flores, R.; Bauer, T.; Aye, R.; Andaz, S.; Kohman, L.; Sheppard, B.; Mayfield, W.; Thurer, R.; Smith, M.; Korst, R.; Straznicka, M.; Grannis, F.; Pass, H.; Connery, C.; Yip, R.; Smith, J. P.; Yankelevitz, D.; Henschke, C.; Altorki, N.; Investigators, I. Elcap (2014): Balancing curability and unnecessary surgery in the context of computed tomography screening for lung cancer. In: *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 147/5:1619–1626

Gareen, I. F.; Duan, F.; Greco, E. M.; Snyder, B. S.; Boiselle, P. M.; Park, E. R.; Fryback, D.; Gatsonis, C. (2014): Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. In: *Cancer* 120/21:3401–3409

Henschke, C. (2014): International Early Lung Cancer Action Program: Enrollment and Screening Protocol, <http://www.ielcap.org/protocols>

Hocking, W. G.; Tammemagi, M. C.; Commins, J.; Oken, M. M.; Kvale, P. A.; Hu, P.; Ragard, L. R.; Riley, T. L.; Pinsky, P.; Beck, T. M.; Prorok, P. C. (2013): Diagnostic evaluation following a positive lung screening chest radiograph in the Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. In: *Lung Cancer* 82/2:238–244

Horeweg, N.; van der Aalst, C. M.; Thunnissen, E.; Nackaerts, K.; Weenink, C.; Groen, H. J.; Lammers, J. W.; Aerts, J. G.; Scholten, E. T.; van Rosmalen, J.; Mali, W.; Oudkerk, M.; de Koning, H. J. (2013a): Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. In: *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 187/8:848–854

Horeweg, N.; van der Aalst, C. M.; Vliegthart, R.; Zhao, Y.; Xie, X.; Scholten, E. T.; Mali, W.; Thunnissen, E.; Weenink, C.; Groen, H. J.; Lammers, J. W.; Nackaerts, K.; van Rosmalen, J.; Oudkerk, M.; de Koning, H. J. (2013b): Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. In: *European Respiratory Journal* 42/6:1659–1667

Horeweg, N.; Scholten, E. T.; de Jong, P. A.; van der Aalst, C. M.; Weenink, C.; Lammers, J. W.; Nackaerts, K.; Vliegthart, R.; ten Haaf, K.; Yousof-Khan, U. A.; Heuvelmans, M. A.; Thunnissen, E.; Oudkerk, M.; Mali, W.; de Koning, H. J. (2014): Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. In: *Lancet Oncology* 15/12:1342–1350

Humphrey, L. L.; Deffebach, M.; Pappas, M.; Baumann, C.; Artis, K.; Mitchell, J. P.; Zakher, B.; Fu, R.; Slatore, C. G. (2013): Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a

- systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. In: *Annals of Internal Medicine* 159/6:411–420
- I-ELCAP (2013): International Early Lung Cancer Action Project [Online]. <http://ielcap.org/> [Zugriff am Februar 2016]
- Infante, M.; Cavuto, S.; Lutman, F. R.; Passera, E.; Chiarenza, M.; Chiesa, G.; Brambilla, G.; Angeli, E.; Aranzulla, G.; Chiti, A.; Scorsetti, M.; Navarra, P.; Cavina, R.; Ciccarelli, M.; Roncalli, M.; Destro, A.; Bottoni, E.; Voulaz, E.; Errico, V.; Ferraroli, G.; Finocchiaro, G.; Toschi, L.; Santoro, A.; Alloisio, M.; Group, Dante Study (2015): Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. In: *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 191/10:1166–1175
- Kasenda, B.; Raatz, H.; Bucher, H. C. (2013): [Lung cancer screening – an overview about chances and risks]. In: *Therapeutische Umschau* 70/4:237–243; discussion 244
- Kovalchik, S. A.; Tammemagi, M.; Berg, C. D.; Caporaso, N. E.; Riley, T. L.; Korch, M.; Silvestri, G. A.; Chaturvedi, A. K.; Katki, H. A. (2013): Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. In: *New England Journal of Medicine* 369/3:245–254
- Lopes-Pegna, A.; Picozzi, G.; Falaschi, F.; Carrozzi, L.; Falchini, M.; Carozzi, F. M.; Pistelli, F.; Comin, C.; Deliperi, A.; Grazzini, M.; Innocenti, F.; Maddau, C.; Vella, A.; Vaggelli, L.; Paci, E.; Mascalchi, M.; Group, Italung Study Research (2013): Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. In: *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 8/7:866–875
- MacRedmond, R.; McVey, G.; Lee, M.; Costello, R. W.; Kenny, D.; Foley, C.; Logan, P. M. (2006): Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. In: *Thorax* 61/1:54–56
- Moyer, V. A.; U.S. Preventive Services Task Force (2014): Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.[Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2014 Mar 4;160(5):I–40; PMID: 24378963]. In: *Annals of Internal Medicine* 160/5:330–338
- Patz, E. F., Jr.; Pinsky, P.; Gatsonis, C.; Sicks, J. D.; Kramer, B. S.; Tammemagi, M. C.; Chiles, C.; Black, W. C.; Aberle, D. R.; Team, Nlst Overdiagnosis Manuscript Writing (2014): Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer.[Erratum appears in *JAMA Intern Med.* 2014 May;174(5):828]. In: *JAMA Internal Medicine* 174/2:269–274
- Prosch, H.; Mostbeck, G. (2013): [Lung cancer screening – where are we in 2013?]. In: *Zentralblatt für Chirurgie* 138 Suppl 1/S11–15

- Prosch, H.; Schaefer-Prokop, C. (2014): Screening for lung cancer. In: *Current Opinion in Oncology* 26/2:131–137
- Rasmussen, Jakob F.; Siersma, V.; Pedersen, J. H.; Brodersen, J. (2015): Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). In: *Lung Cancer* 87/1:65–72
- Schaefer-Prokop, C.; Prosch, H.; Prokop, M. (2014): [Lung cancer screening. What have we learnt for the practice so far?]. In: *Radiologe* 54/5:462–469
- Sverzellati, N.; Silva, M.; Calareso, G.; Galeone, C.; Marchiano, A.; Sestini, S.; Sozzi, G.; Pastorino, U. (2016): Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. In: *European Radiology*
- The National Lung Screening Trial Research Team (2011): Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. In: *New England Journal of Medicine* 365/5:395–409
- Wille, M. M.; Dirksen, A.; Ashraf, H.; Saghir, Z.; Bach, K. S.; Brodersen, J.; Clementsen, P. F.; Hansen, H.; Larsen, K. R.; Mortensen, J.; Rasmussen, J. F.; Seersholm, N.; Skov, B. G.; Thomsen, L. H.; Tonnesen, P.; Pedersen, J. H. (2015): Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-risk Profiling. In: *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 542–551

8 Anhang

8.1 Suchstrategie PubMed (Ovid)

1	exp Lung Neoplasms/	372688
2	((Lung\$ or bronchi\$ or alveol\$ respiratory tract\$ or pulmonar\$) adj5 (neoplas\$ or cancer\$ or malig\$ or tumor\$ or tumour\$ or carcino\$ or adenocarcino\$ or metastas\$)).ab,ti.	367854
3	1 or 2	486109
4	exp Mass Screening/	213571
5	screen\$.ab,ti.	996668
6	((early or earlier or earliest) adj5 (detect\$ or diagnos\$ or discover\$ or find or finding)).ab,ti.	319602
7	exp early diagnosis/	53312
8	4 or 5 or 6 or 7	1361838
9	3 and 8	27034
10	exp Tomography, X-Ray Computed/	657148
11	(comput\$ adj3 tomograph\$).ab,ti.	402184
12	10 or 11	820436
13	9 and 12	5362
14	remove duplicates from 13	2688
15	limit 14 to humans	2420
16	limit 15 to yr="2013 -Current"	544
17	limit 16 to (english or german)	519
18	limit 17 to (meta analysis or "review" or systematic reviews)	123
19	limit 17 to (clinical trial, all or clinical trial or controlled clinical trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial)	59

8.2 Suchstrategie Cochrane (Ovid)

1	exp Lung Neoplasms/	4479
2	((Lung\$ or bronchi\$ or alveol\$ respiratory tract\$ or pulmonar\$) adj5 (neoplas\$ or cancer\$ or malig\$ or tumor\$ or tumour\$ or carcino\$ or adenocarcino\$ or metastas\$)).ab,ti.	9520
3	1 or 2	10191
4	exp Mass Screening/	4789
5	screen\$.ab,ti.	22141
6	((early or earlier or earliest) adj5 (detect\$ or diagnos\$ or discover\$ or find or finding)).ab,ti.	3606
7	exp early diagnosis/	782
8	4 or 5 or 6 or 7	26282
9	3 and 8	619
10	exp Tomography, X-Ray Computed/	3745
11	(comput\$ adj3 tomograph\$).ab,ti.	5610
12	10 or 11	7437
13	9 and 12	176
14	remove duplicates from 13	172
15	limit 14 to yr="2013 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	64
16	limit 15 to (clinical trial or controlled clinical trial or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in CDSR,DARE,CLCMR,CLHTA,CLEED; records were retained]	25
17	limit 15 to (meta analysis or "review" or "review literature" or "review of reported cases" or review, academic or review, multicase) [Limit not valid in CDSR,DARE,CLCMR,CLHTA,CLEED; records were retained]	9
18	limit 17 to "review" [Limit not valid in DARE,CLCMR; records were retained]	9
19	17 or 18	9
20	limit 15 to (clinical trial or clinical trial,all or controlled clinical trial) [Limit not valid in CCTR,CDSR,DARE,CLCMR,CLHTA; records were retained]	10
21	16 or 20	25

8.3 Qualitätsbewertung des systematischen Reviews

Tabelle 8.1:

Humphrey et al. (2013), Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	x			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	x			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	x			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	x			
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	x			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			
Kommentare				

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG