

Nutzen-Risiko-Bewertung der Computertomographie für die individuelle Früherkennung von Krankheiten

Elke A. Nekolla

CT-Früherkennungsuntersuchungen

- **Rechtlicher Hintergrund**
- **Nutzen**
- **Risiken**
 - **Strahlenrisiko**
 - **Nutzen-Risiko-Evaluation**



Früherkennung mittels radiologischer Verfahren

Im Bereich der Früherkennung von Krankheiten haben die bildgebenden Verfahren der radiologischen Diagnostik besondere Bedeutung:

→ konventionelle Röntgenaufnahmen, z.B. die Röntgen-Mammographie

→ Zunehmender Trend: Röntgen-Computertomographie (CT)

*CT → räumlich hoch aufgelöste Darstellung
großer Untersuchungsregionen
innerhalb weniger Sekunden,
aber auch **dosisintensiver!***

Rechtlicher Hintergrund

Anwendungsgrundsätze § 25 Abs. 1 RöV

Patient (→ symptomatisch):

medizinische Diagnostik ⇒
Heilkunde (⇒ Individuell er-
stellte **rechtfertigenden Indi-
kation** nach § 23 Abs. 1 RöV)

**asymptomatische
Bevölkerungsgruppe:**
zugelassenes Screening-
Programm

**asymptomatische
Einzelperson:**

opportunistisches („graues“)
Screening zur **Früherkennung**
einer Erkrankung

Individuell
erstellte
rechtfertigenden
Indikation nach
§ 23 Abs. 1 RöV
???

Rechtlicher Hintergrund

EU-Grundnorm

RICHTLINIEN

RICHTLINIE 2013/59/EURATOM DES RATES

vom 5. Dezember 2013

zur Festlegung grundlegender Sicherheitsnormen für den Schutz vor den Gefahren einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und zur Aufhebung der Richtlinien 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom und 2003/122/Euratom

KAPITEL VII MEDIZINISCHE EXPOSITIONEN

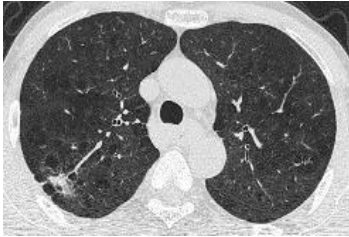
Artikel 55 Rechtfertigung

(2) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass ...

h) jedes medizinisch-radiologische Verfahren, das bei einer **asymptomatischen Einzelperson zur Früherkennung einer Krankheit** angewendet wird, ... eine ... **spezielle dokumentierte Rechtfertigung** für diese Person erfordert, unter Hinzuziehung von **Leitlinien** der entsprechenden medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaften und der zuständigen Behörde. ... **Unterrichtung der Person (Risiko/Nutzen)...**

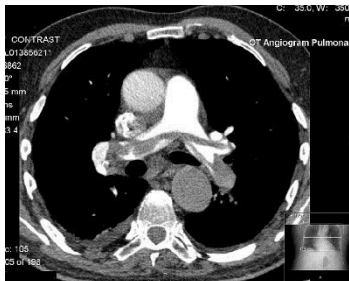


Welche CT-Untersuchungen zur Früherkennung von Erkrankungen werden zunehmend diskutiert ?



Lungen-CT zur Früherkennung von Lungenkrebs
(z.B. bei Rauchern oder Asbestarbeitern)

Kolon: „Virtuelle Koloskopie“ zur Früherkennung von
Darmpolypen und –tumoren



Herz: koronare CT-Angiographie zur Früherkennung der
KHK (Gefäßwandveränderungen / -einengungen)
(Technische Aspekte noch in Diskussion)
(„**Calcium Scoring**“ zur Früherkennung von Arteriosklerose)

Lungenkrebs

- ca. ¼ aller Krebstodesfälle
- 5-Jahres-Überleben 15%
- Entdeckung in frühem Stadium (ohne Früherkennungsmaßnahmen): 15%
- **Option: Lungenkrebs-Früherkennung für Hochrisikogruppen**
 - **Zahlreiche klinische Studien / Machbarkeitsstudien aus den USA, Japan und Europa**
 - ✱ Verschiebung hin zu günstigeren Tumorstadien
 - ✱ Bessere Möglichkeit der operativen Entfernung
 - ✱ Höhere Überlebensraten

Lungenkrebs

Widersprüchliche Ergebnisse bei den klinischen Studien:

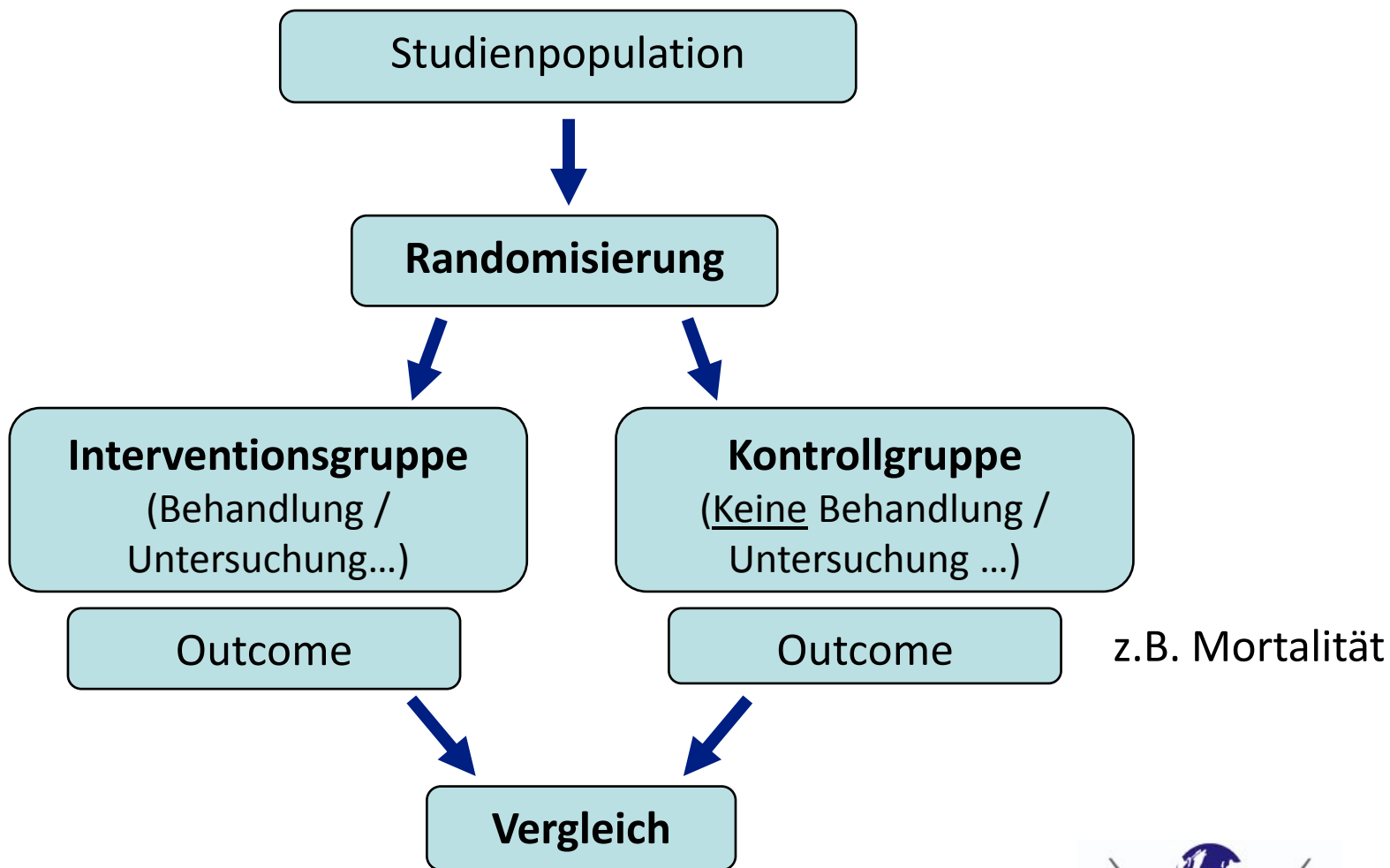
- **I-ELCAP** (International Early Lung Cancer Action Project) [Henschke et al., N Engl J Med 2006]
 - ✿ geschätztes 10-J-Überleben von 88%
- **CT-Screening-Studien USA/Italien (Mayo Clinic Rochester, Moffitt Cancer Center Tampa, Instituto Tumori Milano)** [Bach et al., JAMA 2007]
 - ✿ kein Überlebensvorteil
 - ✿ 3-fache Erhöhung der Anzahl diagnostizierter Fälle
 - ✿ 10-fache Erhöhung der Anzahl von Lungen-Resektionen

Früherkennungsmaßnahmen mit CT: Nutzen

Lungenkrebs:

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)!

„Goldstandard“



Früherkennungsmaßnahmen mit CT: Nutzen

Lungenkrebs:

Randomisierte kontrollierte Studien:

- **USA: National Lung Screening Trial NLST** (LD-CT vs. Rö-Thorax)
- **Europa: mehrere RCT** (LD-CT vs. kein Screening)

		Rekrutierung	Scr.-Runden / Intervall	Anzahl TN
NLST	USA	2002	3 / 1	53.400
NELSON	NL/B	2004	4 / 1; 2; 2; 5	15.800
DLCST	DK	2004	5 / 1	4.100
LUSI	GE	2007	4 / 1	4.000
MILD	IT	2005	10 bzw. 5 / 1 bzw. 2	4.100
ITALUNG	IT	2004	4 / 1	3.200
DANTE	IT	2001	4 / 1	2.500
UKLS	UK	2011	1 / -	36.000

} **33.700**

Lungenkrebs:

USA – NLST



Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening

The National Lung Screening Trial Research Team*

“... a relative reduction in mortality from lung cancer with low-dose CT screening of **20.0%** (95% CI, 6.8 to 26.7; P=0.004). ... ”

Lungenkrebs:

Europäische RCTs



*"Italian lung cancer CT screening
trial workshop"
Pisa, March 3-4, 2011*



**International workshop on randomized lung cancer screening trials.
State of the art in Europe after early conclusion of the US National Lung
Screening Trial**

The European Lung Cancer Trials

**The PISA Position Statement
Pisa, Italy, March 4th 2011**

... all EUCT trials should continue and value the full effect of low-dose CT screening as compared to no-screening (usual care) ...

There are many questions to be answered before lung cancer screening with low dose CT can be recommended to millions of current and former smokers.



Kolorektale Karzinome:

- Zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland
- klar definierte Vorformen (Adenome: flache oder gestielte Polypen)
 - Früherkennung besitzt somit auch Potential zur primären Prävention eines Karzinoms

Goldstandard: konventionelle Koloskopie (Darmspiegelung)

- **Nachteile:** Zeitaufwand; meist Einsatz von Schmerz-/Beruhigungsmitteln; **geringe Akzeptanz!**
- **Vorteile:** Gewebeproben und Abtragung von Polypen im gleichen Untersuchungsgang möglich; gute Diagnose auch kleiner und flacher Polypen

Kolorektale Karzinome:

Virtuelle Koloskopie

- Darmreinigung und Insufflation (Luft / CO₂) ebenfalls notwendig
- Wahrscheinlich trotzdem höhere Akzeptanz

***Keine* randomisierten kontrollierten Studien!**

Zahlreiche klinische Studien zum Vergleich

konventionelle Koloskopie ↔ virtuelle Koloskopie

- ☀ hohe Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate; „Trefferquote“)
- ☀ Hohe Spezifität (Richtig-Negativ-Rate)
- ☀ Einschränkung: Zumeist *keine* asymptomatischen Personen

Fazit: Wissenschaftliche Datenlage bislang noch unbefriedigend

- Zahlreiche klinische Studien / Machbarkeitsstudien
- Für Lungenkrebs: Mehrere randomisierte kontrollierte Studien:
 - große amerikanische Studie, *National Lung Screening Trial NLST*: Reduktion der Lungenkrebsmortalität 20%; hohe falsch-positiv Rate
 - Ergebnisse der europäischen Studien stehen noch aus

→ Eingeschränkte / keine wissenschaftliche Evidenz für eine Reduktion der Krebsmortalität durch CT

Dennoch offensive Werbung:

- Vorbild: USA, Großbritannien ...
- Zunehmend auch in Deutschland

Beispiele (... so oder ähnlich ... im Internet / in Broschüren):

- „Vorsorge sichert Lebensqualität“
- „Früherkennung rettet Leben“
- „ ... moderne Radiologie ermöglicht heute effektive Vorsorge und Früherkennung ... “
- „ ... maßgeschneiderte Vorsorgeprogramme...“
- „ ... Lungenvorsorge mit integriertem Raucher-Check-up ... “
- „... virtuelle Koloskopie – die zuverlässige Alternative zur Darmspiegelung ... „ (da Darmspiegelung „unbeliebt“)
- „... Innovativ: Kardio-CT sorgt für Klarheit ohne belastenden Eingriff...“

Dennoch **offensive Werbung**:

... unter Angabe von **Risikofaktoren zur Rechtfertigung**:

- Alter (> 35 Jahre / > 40 Jahre / > 50 Jahre ...)
- Rauchen
- Passiv-Rauchen
- Übergewicht
- Bewegungsarmut
- Erhöhter Cholesterin-Spiegel
- Bluthochdruck
- Zuckerkrankheit
- Stress
- ...

Wie bei allen Früherkennungsmaßnahmen:

- Überdiagnosen („klinisch nicht relevante“ Befunde → „unnötige“ Therapien)
- Falsch-positive Befunde (→ weitere Abklärung, evtl. invasiv)
- Falsch-negative Befunde (→ falsche Beruhigung)
- *Lead time bias* (→ vorgezogene Diagnose ohne Nutzen)

Wie bei allen Früherkennungsmaßnahmen durch radiologische Verfahren:

- **Strahlenrisiko**

Wie hoch ist das Risiko im niedrigen Dosisbereich?

Erhebliche Kontroversen!

- Strahleninduzierte Krebserkrankungen können als solche *nicht* erkannt werden
 - strahlenepidemiologische Studien notwendig (z.B. *LSS* der japanischen Atombombenüberlebenden)
 - Mathematische Modellierung → Strahlenrisiko-Modelle
- Eine signifikante Erhöhung des Krebsrisikos beim Menschen wurde in strahlenepidemiologischen Studien für den niedrigen Dosisbereich nicht beobachtet (< 50 – 100 mSv)
 - **“Zusätzliche Krebsfälle“** auf Basis von Risikomodellen sind für den niedrigen Dosisbereich **hypothetisch**

“Vorsorgliche Annahme” für den Strahlenschutz:

Linear Non-Threshold (LNT) Hypothese:

Keine Schwellendosis

→ Jede noch so kleine Dosis kann einen „stochastischen“ Effekt (insbesondere Krebs) haben

Linear

→ Die Wahrscheinlichkeit dieser Effekte ist proportional zur Dosis

Strahlenrisiko – Dosis-Effekt-Beziehung

Signifikante Beobachtungen für
Dosen > 100 mSv

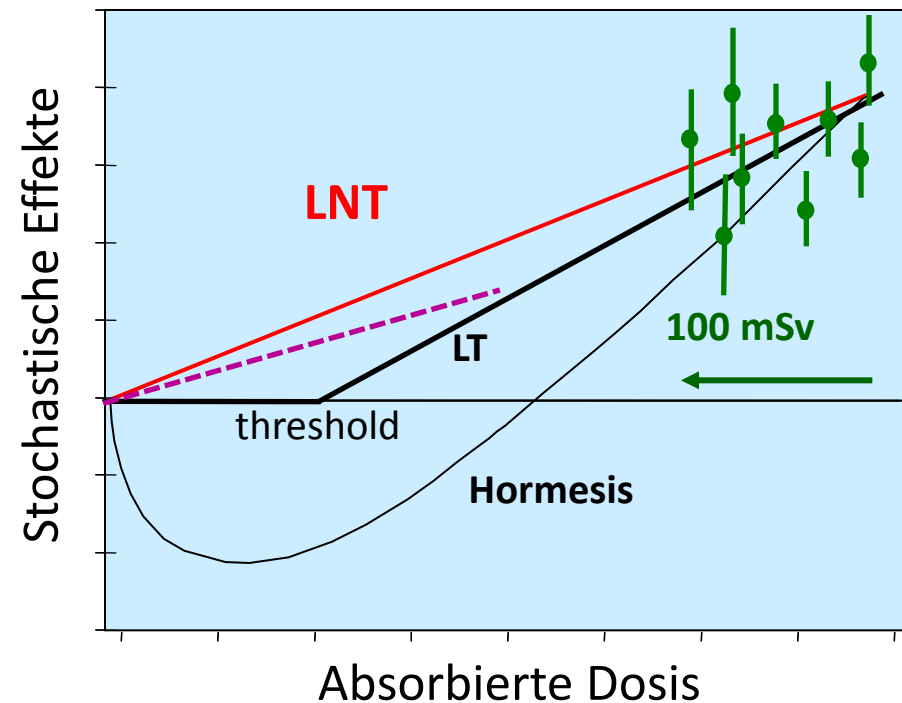
→ Extrapolation von Risiken, die im höheren Dosisbereich beobachtet wurden, in den niedrigen Dosisbereich

1. Linear non threshold LNT
2. LNT mit *DDREF*
3. Linear mit Schwellendosis LT
4. Strahlenhormesis

DDREF Dose and Dose Rate Effectiveness Factor,

z.B. $DDREF = 2 \rightarrow$ Risikoschätzungen werden für niedrige Dosen halbiert

Dosis-Effekt-Beziehungen



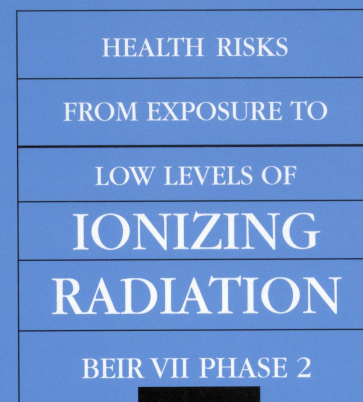
Strahlenrisiko

Risikomodelle aus dem aktuellen
BEIR VII-Bericht 2006
(BEIR: *Biological Effects of Ionizing Radiation*)

aktuelle Daten der *Life Span Study LSS* der
japanischen Atombombenüberlebenden

zur **Krebsinzidenz** (1958-1998) &
zur **Krebsmortalität** (1950-2000);

aktuelle **Meta-Analysen**: Daten von Personen, die aus
medizinisch-diagnostischen oder
medizinisch-therapeutischen
Gründen strahlenexponiert wurden



BEIR VII, 2006

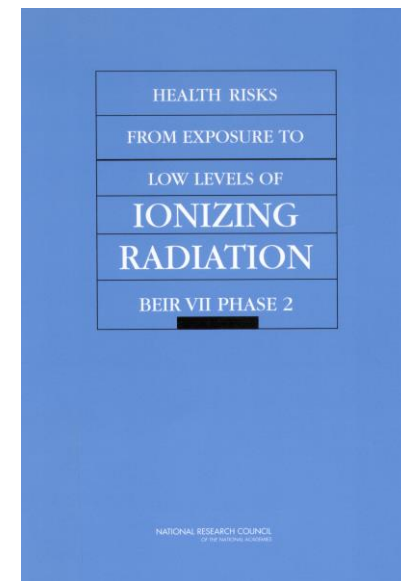
Abschätzung des Strahlenrisikos nach BEIR VII

BEIR VII-Bericht 2006

- Relative Risikomodelle
 - Absolute Risikomodelle
 - Für verschiedene Krebsarten
 - In Abhängigkeit von Organdosis, Alter, Expositionsalter, Geschlecht ...
- **Abschätzung des zusätzlichen Lebenszeitrisikos (*Lifetime Attributable Risk LAR*) für die U.S. Bevölkerung:**

LAR = zusätzliches Lebenszeitrisiko, infolge einer Strahlenexposition an Krebs/Leukämie zu erkranken (oder zu versterben)

Dose and Dose Rate Effectiveness Factor DDREF = 1,5



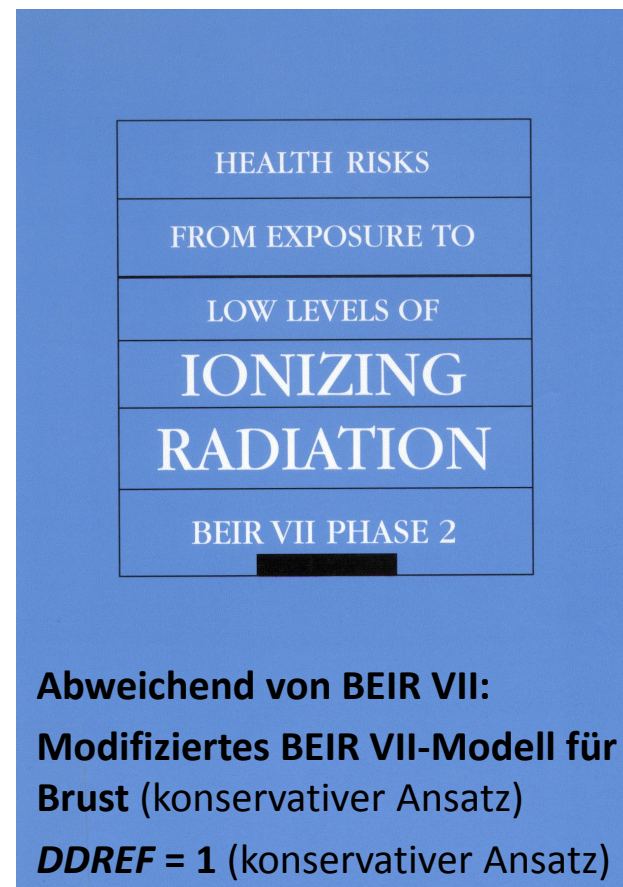
Strahlenrisiko (Ansatz BfS)

→ Schätzung alters-, geschlechts- und organ-spezifischer Werte des

zusätzlichen Lebenszeitriskos *LAR*

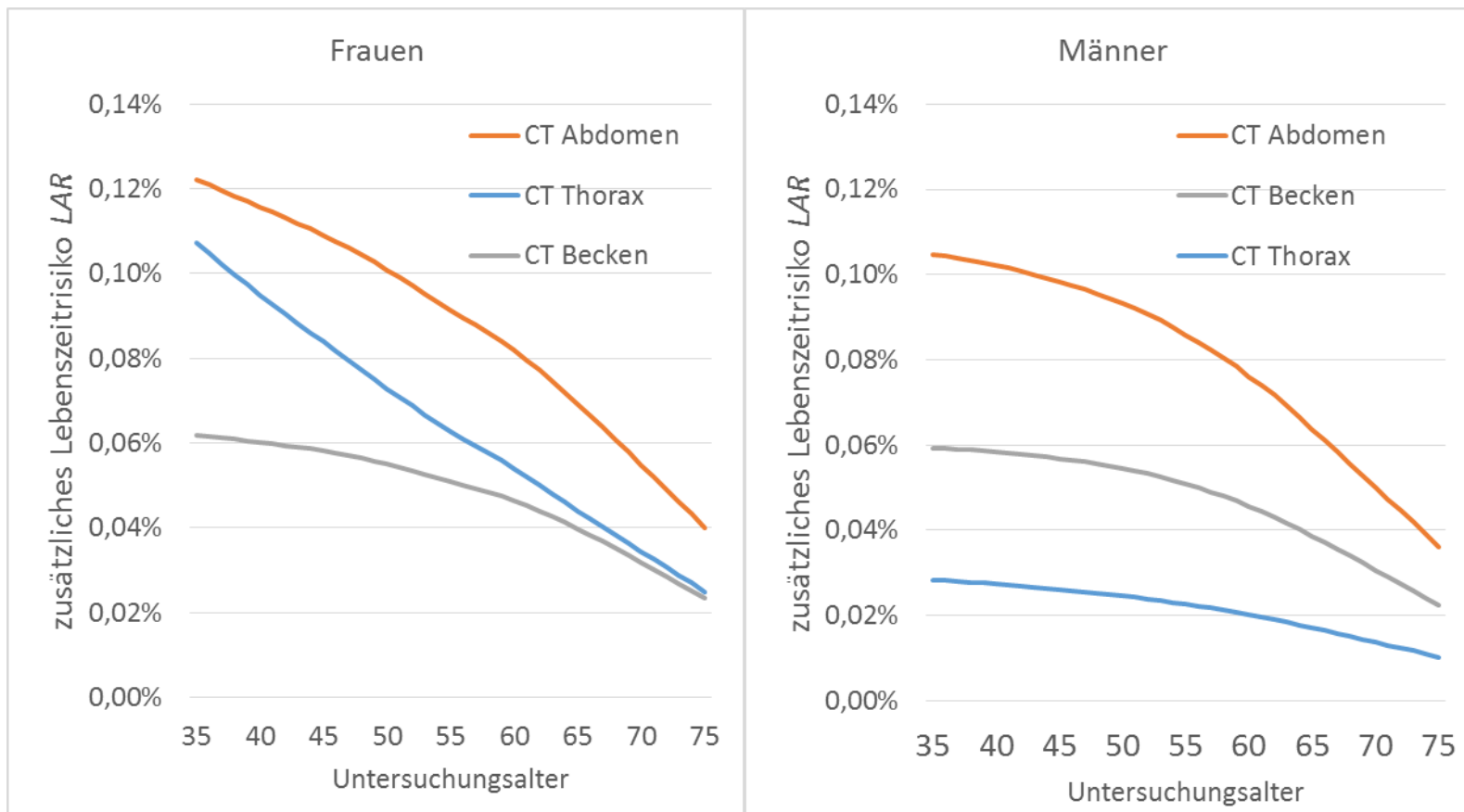
für eine deutsche Bevölkerung auf Basis:

- der BEIR VII Risikomodelle
- von Daten für Krebsinzidenz/-mortalität und Gesamtmortalität für Deutschland
- repräsentativer Organdosen für einzelne CT-Untersuchungen (Lunge, Kolon ...)



Strahlenrisiko *LAR* nach BEIR VII (BfS-Ansatz)

Schätzungen des **LAR (Krebsinzidenz)** für repräsentative CT Untersuchungen für die deutsche Bevölkerung in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter



„Normales“ Lebenszeitrisiko für Krebs

➔ *Im Vergleich dazu...*

„Normales“ Lebenszeitrisiko, an Krebs zu erkranken oder zu sterben (Deutschland, 2010):

Alle Krebsarten ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs	Erkrankungsrisiko	Sterberisiko
Frauen	43%	20%
Männer	51%	26%

Krebs in Deutschland 2009/2010, Robert-Koch-Institut 2014
www.krebsdaten.de



Bundesamt für Strahlenschutz

Strahlenrisiko – Beispiel „Lungen-CT Raucher“

Mehrere Organe exponiert!

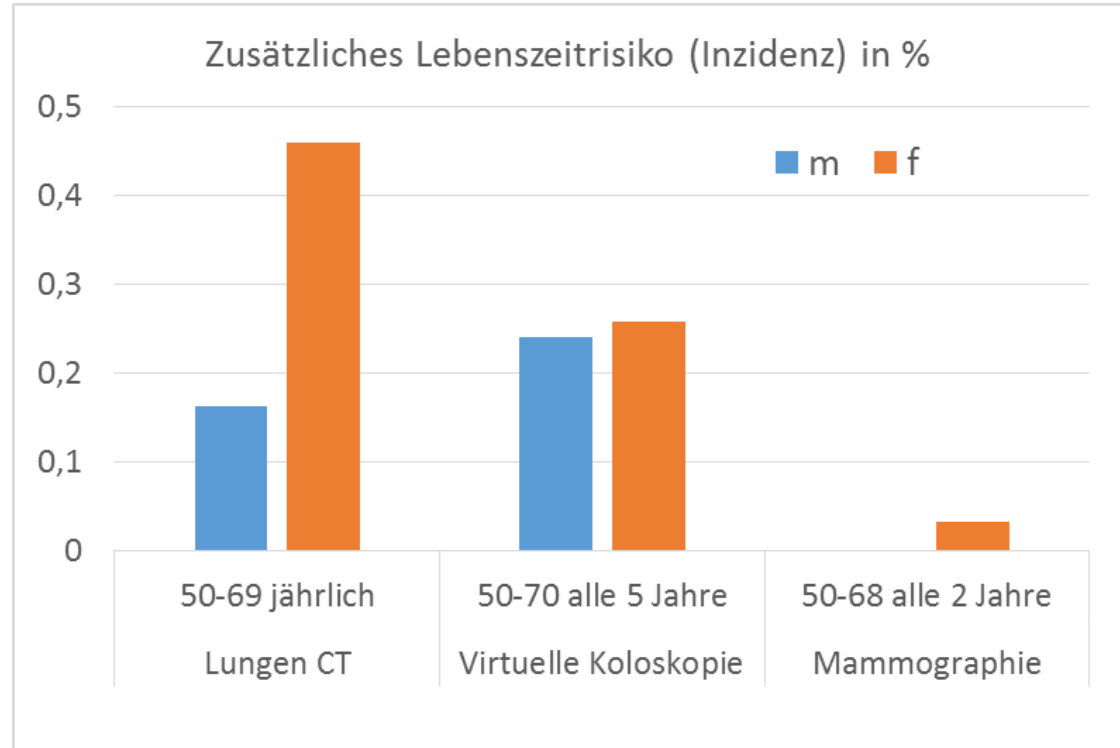
ORGAN	Organdosis (mSv) <i>pro Untersuchung</i>	
	m	w
Brust		4
Schilddrüse	4,7	5,1
Ösophagus	3,8	3,9
Lunge	3,9	3,9
Leber	1,1	1,3
Magen	0,7	0,8
Niere	0,2	0,3
r. Knochenmark	1	1,1

Zusätzliches
Lebenszeitrisiko **LAR**
(Inzidenz)
0,2 % / 0,5 % (m / w)

20 Untersuchungen zwischen 50 und 69 Jahren

Zusätzliches Lebenszeitrisiko *LAR*

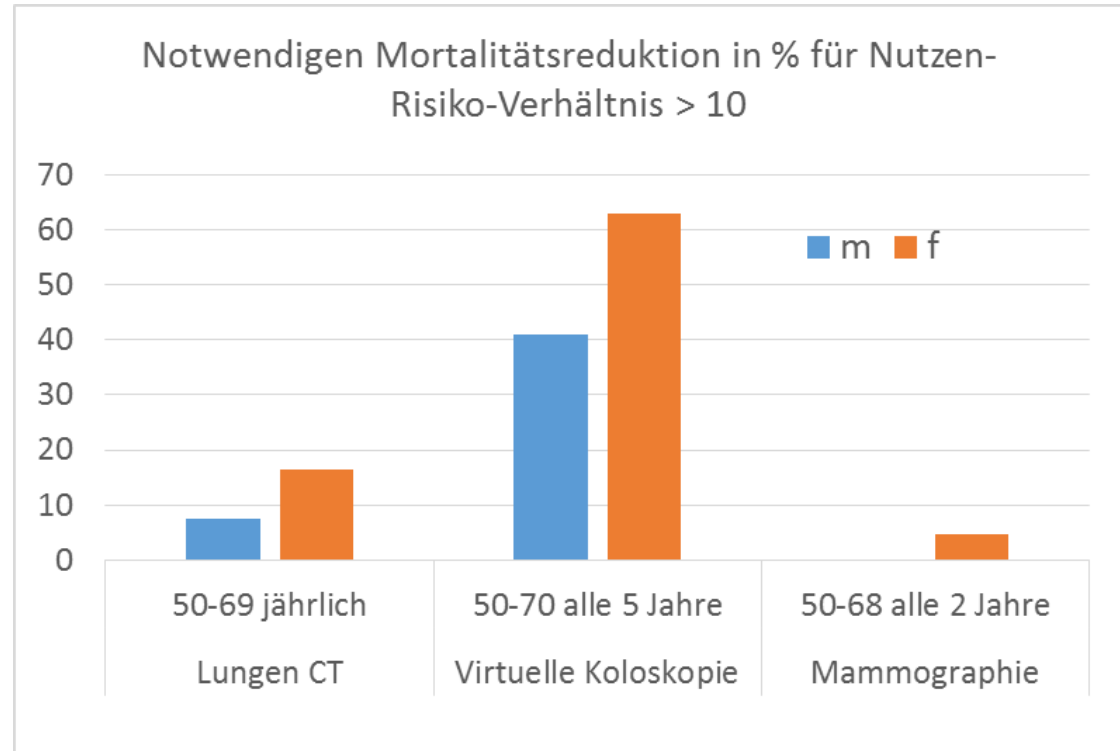
Lungen-CT	50 - 69 jährlich: 20 x
Kolon (virtuelle Koloskopie)	50 - 70 alle 5 J.: 5 x
Mammographie- Screening-Programm	50 - 68 alle 2 J.: 10 x



Früherkennungsmaßnahmen mit CT: Nutzen-Risiko-Evaluation

Nutzen-Risiko-Evaluation *Problem: Nutzen unklar*

Lungen-CT	50 - 69 jährlich: 20 x
Kolon (virtuelle Koloskopie)	50 - 70 alle 5 J.: 5 x
Mammographie- Screening-Programm	50 - 68 alle 2 J.: 10 x



NLST
20 %

RCT
15-25 %

Früherkennungsmaßnahmen mit CT: Zusammenfassung

- Opportunistische CT-Früherkennungsmaßnahmen werden auch in Deutschland durchgeführt und offensiv beworben
- Jedoch fehlen zum großen Teil valide Studien (insbesondere randomisierte kontrollierte Studien) zum Nutzen
- Für bestimmte CT-Screening-Szenarien und typische CT-Protokolle können Organdosen und somit auch Strahlenrisiken mittels etablierter Methoden und Risikomodellen abgeschätzt werden
 - Durch regelmäßige Früherkennungsmaßnahmen mittels CT können Organdosen und Strahlenrisiken – im Vergleich zu einem Mammographie-Screening-Programm – nicht zu vernachlässigende Werte erreichen
- Allerdings spielen bei der Bewertung des Gesamtrisikos Strahlenrisiken im Vergleich zu anderen negativen Folgen der CT-Früherkennung, z.B. falsch-positive Befunde, eine eher untergeordnete Rolle

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Salzgitter
Leitung
Sicherheit nuklearer Entsorgung
Sicherheit in der Kerntechnik
Verwaltung
Messnetzknotten
KTA-Geschäftsstelle

Freiburg
Strahlenschutz
und Umwelt
Messnetzknotten

Berlin
Strahlenschutz und Umwelt
Strahlenschutz und Gesundheit
Messnetzknotten

Bonn
SSK-/RSK-/ESK-Geschäftsstellen

**Oberschleißheim /
Neuherberg bei München**
Strahlenschutz und Gesundheit
Strahlenschutz und Umwelt
Messnetzknotten