

## 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

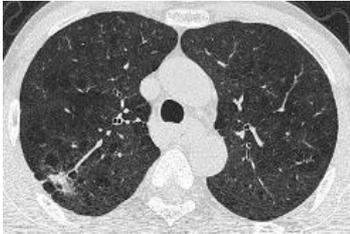
#### Artikel 55 Rechtfertigung

(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:**

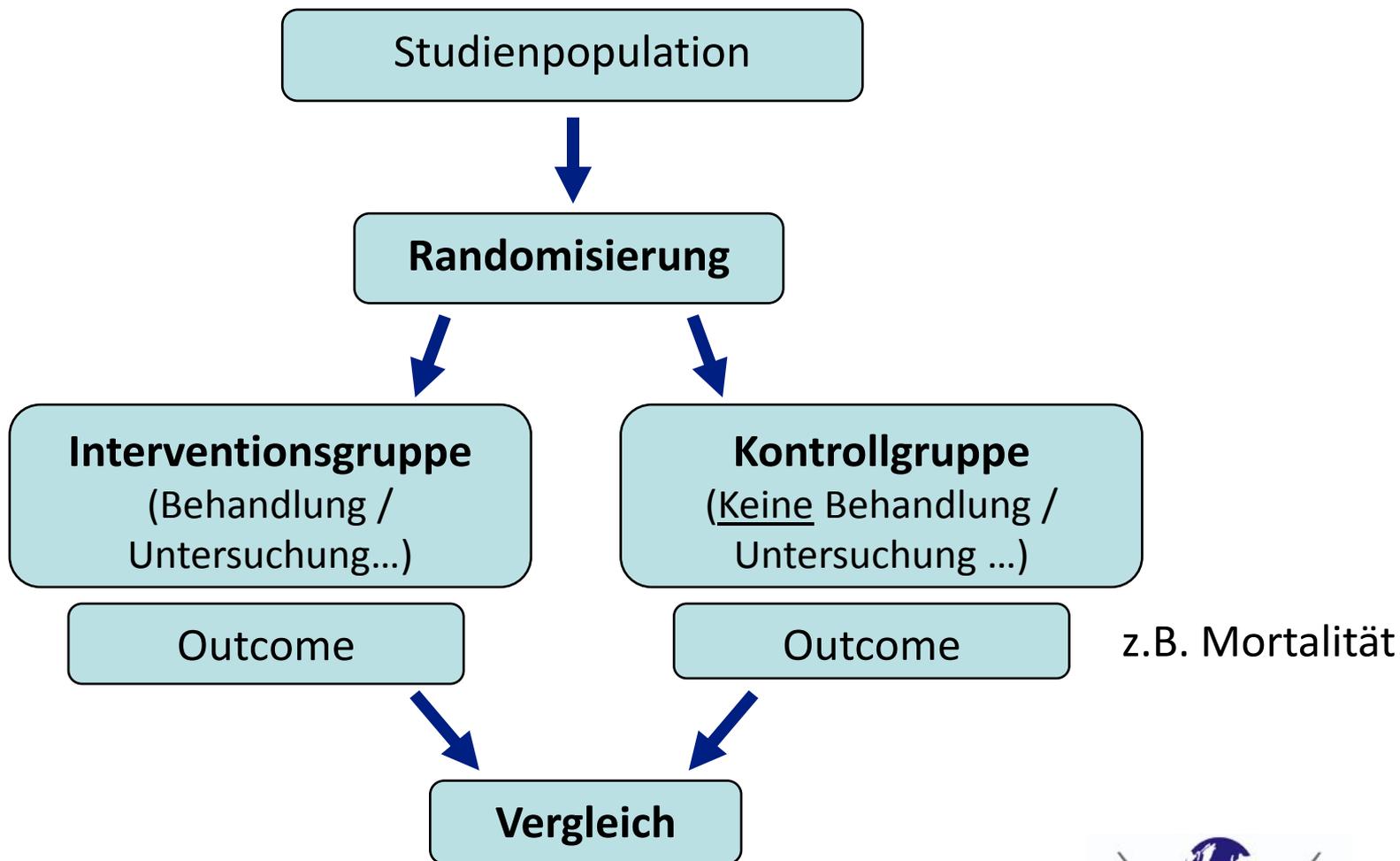
- **I-ELCAP** (International Early Lung Cancer Action Project) [Henschke et al., N Engl J Med 2006]
  - ✱ geschätztes 10-J-Überleben von 88%
- **CT-Screening-Studien USA/Italien (Mayo Clinic Rochester, Moffitt Cancer Center Tampa, Instituto Tumori Milano)** [Bach et al., JAMA 2007]
  - ✱ kein Überlebensvorteil
  - ✱ 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	<b>53.400</b>
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). ... ”

# Früherkennungsmaßnahmen mit CT: Nutzen

## 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 4<sup>th</sup> 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 / CO<sub>2</sub>) 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

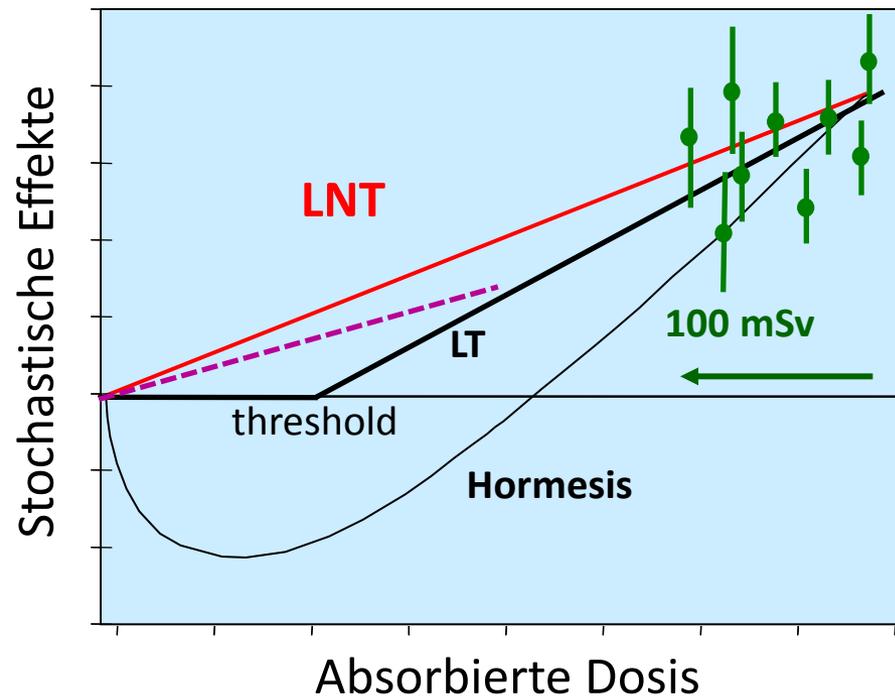
→ Extrapolation von Risiken, die im höheren Dosisbereich beobachtet wurden, in den niedrigen Dosisbereich

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



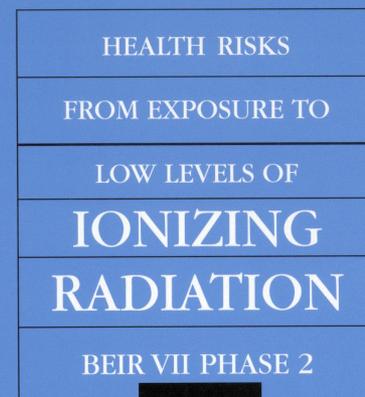
## Strahlenrisiko

**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



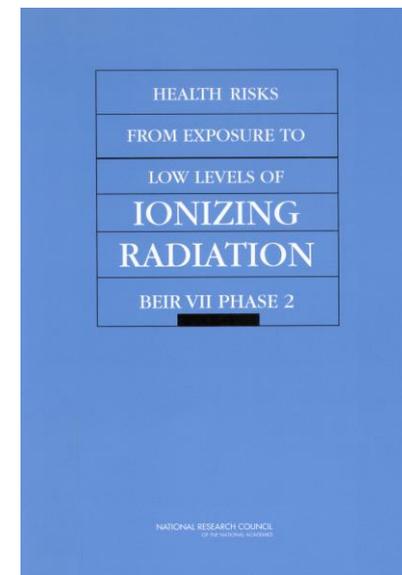
BEIR VII, 2006

## 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*



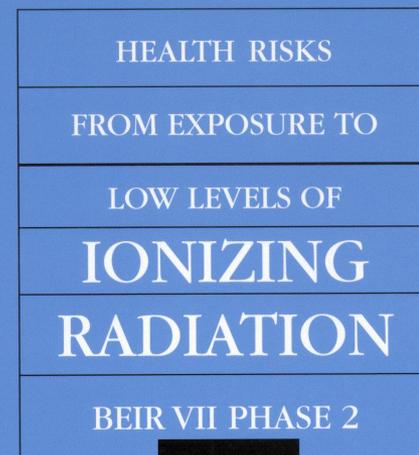
## Strahlenrisiko (Ansatz BfS)

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

### zusätzlichen Lebenszeitriskos *LAR*

für eine deutsche Bevölkerung auf Basis:

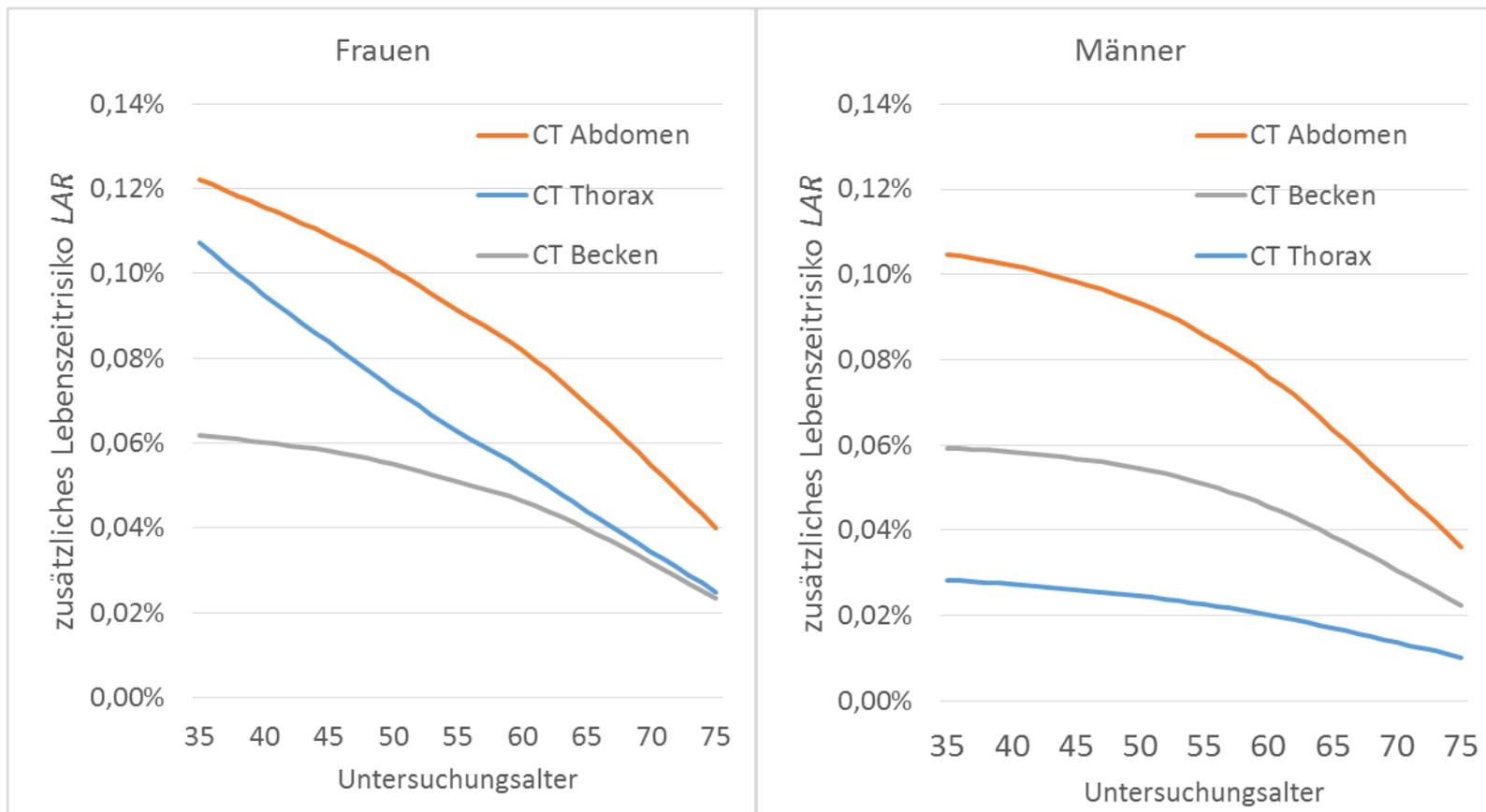
- der BEIR VII Risikomodelle
- von Daten für Krebsinzidenz/-mortalität und Gesamtmortalität für Deutschland
- repräsentativer Organdosen für einzelne CT-Untersuchungen (Lunge, Kolon ...)



**Abweichend von BEIR VII:**  
**Modifiziertes BEIR VII-Modell für Brust** (konservativer Ansatz)  
**DDREF = 1** (konservativer Ansatz)

# 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](http://www.krebsdaten.de)

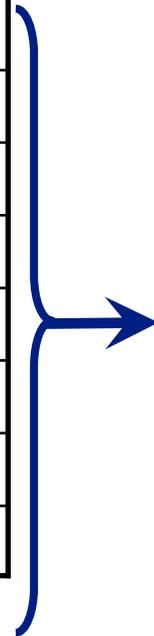


Bundesamt für Strahlenschutz

## 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

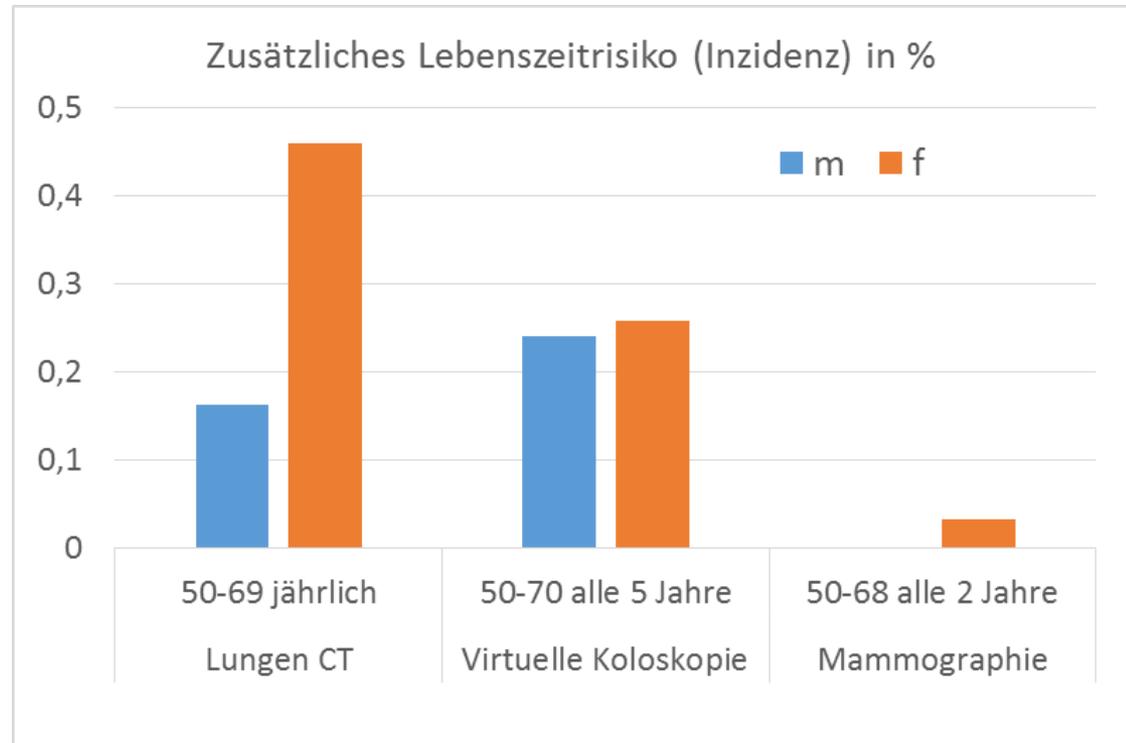


Zusätzliches  
Lebenszeitrisiko **LAR**  
(Inzidenz)  
**0,2 % / 0,5 % (m / w)**

20 Untersuchungen zwischen 50 und 69 Jahren

## Zusätzliches Lebenszeitrisiko *LAR*

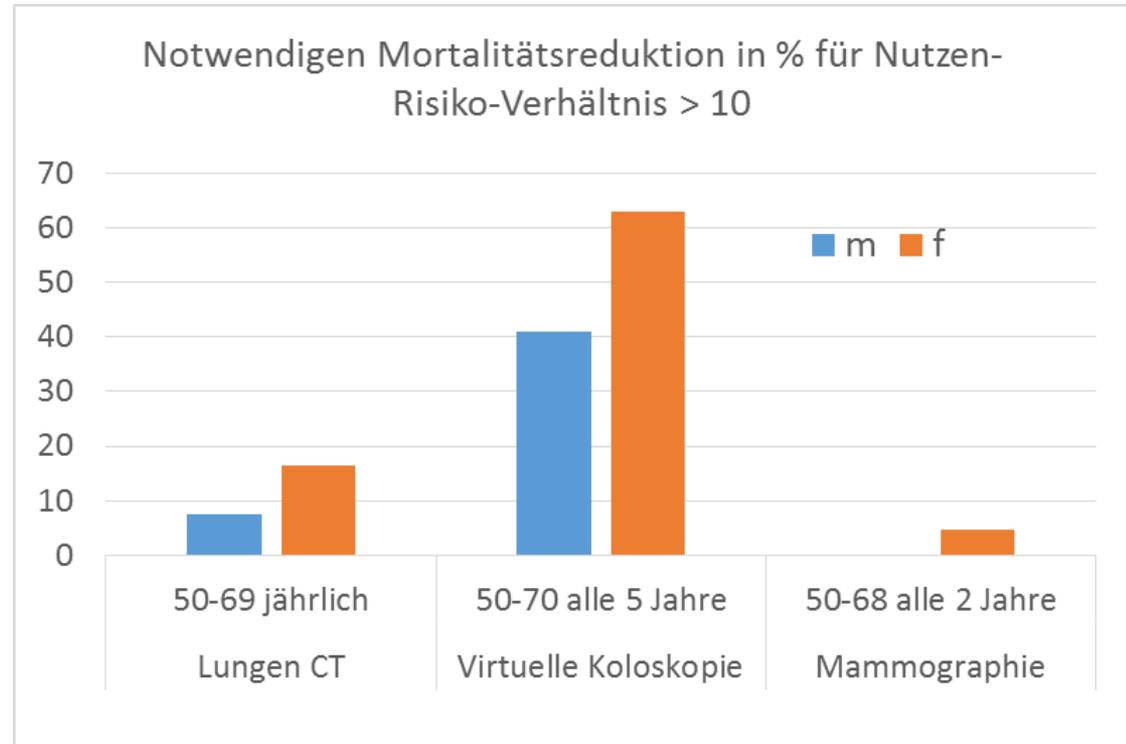
Lungen-CT	50 - 69 jährlich: 20 x
Kolon (virtuelle Koloskopie)	50 - 70 alle 5 J.: 5 x
Mammographie- Screening-Programm	50 - 68 alle 2 J.: 10 x



# 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