



Bundesamt
für Strahlenschutz

Bericht

Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie

**Wissenschaftliche Bewertung
des Bundesamtes für Strahlenschutz
gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz**

BfS-34/21



Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0

Fax: +49 30 18333-1885

E-Mail: ePost@bfs.de

De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:

urn:nbn:de:0221-2021082028027

August/2021



Gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) in Verbindung mit der *Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten* (StrlSchGVwV-Früherkennung), in welcher das Verfahren der wissenschaftlichen Bewertung im Detail geregelt ist, wurde der vorliegende wissenschaftliche Bericht zur Früherkennung von Lungenkrebs mittels der Niedrigdosis-Computertomographie bei Rauchenden und Ex-Rauchenden vom Bundesamt für Strahlenschutz gemeinsam mit einer Gruppe von Sachverständigen erarbeitet. Die gemeinsame Bewertungsgruppe hat unter dem Vorsitz des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) viermal getagt und alle relevanten Aspekte im Detail gemeinsam diskutiert und im Konsens beschlossen. Abschließend wurden die im Rahmen eines Konsultationsverfahrens übermittelten Stellungnahmen einschlägiger Fachkreise geprüft und soweit möglich berücksichtigt.

Die Mitglieder der Sachverständigengruppe waren (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Gerald Antoch	Universitätsklinikum Düsseldorf
Prof. Dr. Peter Bartenstein	Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Stefan Delorme	Deutsches Krebsforschungszentrum
Prof. Dr. Joachim Ficker	Klinikum Nürnberg
Prof. Dr. Rudolf Kaaks	Deutsches Krebsforschungszentrum
Prof. Dr. Marc Kachelrieß	Deutsches Krebsforschungszentrum
Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor	Universitätsklinikum Heidelberg
Dr. Belinda Martschinke	Verband der privaten Krankenversicherung e.V.
Prof. Dr. Michael Pfeifer	Klinik Donaustauf
Prof. Dr. Mathias Prokop	Radboud University Nijmegen
PD Dr. Niels Reinmuth	Asklepios Fachkliniken München-Gauting
Prof. Dr. Stefan Sauerland	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Prof. Dr. Erich Stoelben	Kliniken der Stadt Köln gGmbH
	Der Gemeinsame Bundesausschuss war durch eine Vertreterin der Geschäftsstelle bei den Sitzungen der Sachverständigengruppe vertreten.

Seitens des Bundesamtes für Strahlenschutz waren folgende Personen an der Erstellung des Berichts beteiligt (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Gunnar Brix	Abteilung „Medizinischer und beruflicher Strahlenschutz“
Dr. Hugo de las Heras Gala	
Dr. Augusto Giussani	
Dr. Jürgen Griebel	
Dr. Theresa Hunger	
Dr. Erik Mille	
Dr. Elke Nekolla	
Dr. Eva Wanka-Pail	

Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) war durch Herrn Piel bei den gemeinsamen Sitzungen von BfS und Sachverständigengruppe vertreten.



INHALT

KURZFASSUNG	8
ABSTRACT	10
1 EINLEITUNG.....	12
1.1 Hintergrund zur Erkrankung	12
1.2 Hintergrund zur Niedrigdosis-Computertomographie	14
2 NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG.....	15
2.1 Forschungsfrage und Herangehensweise.....	15
2.2 Systematische Literaturübersicht	15
2.2.1 Methoden	15
2.2.1.1 Literaturrecherche.....	16
2.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.2.1.3 Literaturselektion, Qualitätsbewertung und Datenextraktion.....	17
2.2.1.4 Informationssynthese.....	17
2.2.2 Ergebnisse der Literaturrecherche	17
2.2.2.1 Literaturselektion	17
2.2.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	19
Randomisierte kontrollierte Studien.....	19
Systematische Reviews.....	25
2.2.2.3 Bewertung der eingeschlossenen Studien	27
2.2.3 Ergebnisse	28
2.2.3.1 Mortalität	28
Lungenkrebsmortalität	28
Exkurs: Zusatzauswertung mit neuen Studienergebnissen	29
Gesamt mortalität	30
2.2.3.2 Morbidität	31
2.2.3.3 Lebensqualität	32
2.2.3.4 Sicherheit und Schadenspotential	32
Testgüte.....	33
Strahlenexposition und -risiko.....	35
Invasive Abklärungsdiagnostik und Komplikationen	36
Überdiagnose	36
Zufallsbefunde	38
2.2.3.5 Änderung des Rauchverhaltens	39
2.3 Zusätzliche Informationsquellen: Leitlinien	39
2.4 Strahlenrisiko.....	41
2.4.1 Hintergrund	41
2.4.2 Basis-Risikomodelle.....	42
2.4.3 „Risikotransfer“ zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten.....	43
2.4.4 Die Risikomodelle des BEIR VII-Komitees	44



2.4.5	Strahlenrisiko für Brustkrebs.....	45
2.4.6	Strahlenrisiko für Lungenkrebs	45
2.4.6.1	Interaktion Strahlung und Rauchen	46
2.4.7	Verwendeter Ansatz zur Abschätzung der zusätzlichen Lebenszeitriskien auf Basis der BEIR VII-Modelle	47
2.4.8	Ergebnisse nach dem verwendeten Ansatz	48
2.4.8.1	Zusätzliches Lebenszeitrisiko infolge von LDCT-Lungenkrebsfrüherkennungsuntersuchungen..	48
2.4.8.2	Verhältnis von Nutzen zu Risiko bei der LDCT-Lungenkrebsfrüherkennung	50
2.4.9	Abschließende Anmerkungen zum Strahlenrisiko	51
2.5	Diskussion und zusammenfassende Bewertung.....	52
3	BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN AN DIE LUNGENKREBSFRÜH-ERKENNUNG	56
3.1	Einführung und Überblick	56
3.2	Strahlenschutzrelevante Strukturen der Lungenkrebsfrüherkennung.....	60
3.2.1	Fachliche Anforderungen.....	60
3.2.1.1	Zertifizierte Zentren.....	60
3.2.1.2	Fallkonferenzen	61
3.2.1.3	Pneumologische Einrichtungen	61
3.2.1.4	Radiologische Einrichtungen	61
3.2.2	Wissenschaftliche Begründung	62
3.3	Definition der Zielgruppe für die Lungenkrebsfrüherkennung	62
3.3.1	Fachliche Anforderungen.....	62
3.3.2	Wissenschaftliche Begründung	63
3.3.2.1	Quantitative Modelle zur Bewertung des erwarteten Nutzens gegenüber möglichen Schäden ...	63
3.3.2.2	Screeningeignung basierend auf dem absoluten Lungenkrebsrisiko des Individuums	65
3.3.2.3	Schlussfolgerungen aus den vorgestellten Studienergebnissen	65
3.4	Anforderungen an das persönliche Beratungsgespräch und an die Stellung der rechtfertigenden Indikation	66
3.4.1	Fachliche Anforderungen.....	66
3.4.1.1	Beratungs- und Aufklärungsgespräch	66
3.4.1.2	Stellung der rechtfertigenden Indikation	67
3.4.2	Wissenschaftliche Begründung	67
3.4.2.1	Beratungs- und Aufklärungsgespräch	67
3.4.2.2	Stellung der rechtfertigenden Indikation	68
3.5	Anforderungen an die Qualifikation des Personals.....	68
3.5.1	Fachliche Anforderungen.....	69
3.5.1.1	Assoziierte*r Pneumolog*in und Pneumolog*in im zertifizierten Zentrum.....	69
3.5.1.2	Assoziierte*r Radiolog*in und Radiolog*in im zertifizierten Zentrum.....	69
3.5.2	Wissenschaftliche Begründung	69
3.6	Anforderungen an die Ausrüstung und die Durchführung der LDCT	70
3.6.1	Fachliche Anforderungen.....	70
3.6.2	Wissenschaftliche Begründung	72
3.7	Anforderungen an die Befundung der LDCT	74



3.7.1	Fachliche Anforderungen	74
3.7.2	Wissenschaftliche Begründung	75
3.8	Anforderungen an die Verlaufskontrolle bzw. Abklärungsdiagnostik	77
3.8.1	Fachliche Anforderungen	77
3.8.2	Wissenschaftliche Begründung	78
3.9	Qualitätssicherung und Evaluation	80
3.9.1	Fachliche Anforderungen	80
3.9.1.1	Qualitätssicherung	80
3.9.1.2	Evaluation	81
3.9.1.3	Zu erfüllende Voraussetzung für Qualitätssicherung und Evaluation	81
3.9.2	Wissenschaftliche Begründung	82
3.10	Zertifizierung und Rezertifizierung	83
3.10.1	Fachliche Anforderungen	83
3.10.2	Wissenschaftliche Begründung	83
3.11	Anforderungen an die bundeseinheitliche Umsetzung und Überwachung	84
3.11.1	Fachliche Anforderungen	84
4	FAZIT	86
ANHANG A EMPFEHLUNG DES BFS UND DER SACHVERSTÄNDIGENGRUPPE ZU EINER MÖGLICHEN UMSETZUNG IN DEUTSCHLAND		88
A.1	Organisationsstruktur	88
A.1.1	Grundsätzliche Überlegungen	88
A.1.2	Strukturelemente eines Früherkennungsprogramms	88
A.1.2.1	Lungenkrebszentren	90
A.1.2.2	Assoziierte klinische Einrichtungen (Dependancen)	90
A.1.2.3	Pneumologische und radiologische Einrichtungen	90
A.1.2.4	Steuerungsgruppe eines Früherkennungsprogramms	91
A.1.2.5	Wissenschaftlicher Beirat	91
A.1.2.6	Kooperationsverträge	92
A.1.2.7	Bundesweites Register	92
A.2	Weitergehende Überlegungen zur Abklärung und Versorgung von Patienten aus der Lungenkrebsfrüherkennung	93
A.2.1	Klinische Abklärung außerhalb der Früherkennung	93
A.2.2	Staging und Therapie	93
ANHANG B NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG		94
B.1	Recherchesyntax	94
B.2	In die systematische Literaturübersicht eingeschlossene Publikationen	94
B.3	Darstellung der eingeschlossenen Studien	96
B.4	Im Rahmen der systematischen Literaturübersicht ausgeschlossene Volltexte mit Begründung	101



B.5	Abklärungsschemata	109
B.6	Effektivitätsdaten.....	112
B.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder psychosoziale Konsequenzen	116
B.8	Rauchverhalten.....	120
	Abkürzungsverzeichnis	126
	Abbildungsverzeichnis	130
	Tabellenverzeichnis.....	131
	LITERATURVERZEICHNIS	132



LUNGENKREBSFRÜHERKENNUNG MITTELS NIEDRIGDOSIS- COMPUTERTOMOGRAPHIE

KURZFASSUNG

Lungenkrebs ist eine schwere Erkrankung, die besonders bei Rauchenden auftritt und eine der führenden Krebstodesursachen in Deutschland darstellt. Bei Entdeckung des Tumors im Frühstadium kann der Therapieerfolg deutlich gesteigert werden, so dass der Früherkennung eine wichtige Funktion zukommt. Hierfür stellt die moderne Niedrigdosis-Computertomographie (low-dose computed tomography, LDCT) eine Möglichkeit dar.

Für die Nutzen-Risiko-Bewertung der Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT bei Rauchenden wurden in einer systematischen Literaturrecherche randomisierte, kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT) gesucht. Es wurden zehn RCT identifiziert und im Detail analysiert. Die Ergebnisse von fünf RCT konnten zur Bewertung der lungenkrebspezifischen Mortalitätsreduktion durch LDCT-Screening herangezogen werden. In der NLST-Studie mit ca. 53.000 Teilnehmenden wurde die Früherkennung mittels LDCT versus Röntgenthorax untersucht. Sie ist die einzige Studie, die eine statistisch signifikante Verringerung der Lungenkrebssterblichkeit durch LDCT-Screening zeigen konnte. Zwei Studien zeigten eine nicht signifikante Reduktion, zwei Studien keine Reduktion. Insgesamt starben in den Screeninggruppen ca. 19 von 1.000 Teilnehmenden und in den Kontrollgruppen ca. 22 von 1.000. Die Metaanalyse zeigte eine statistisch signifikante relative Reduktion der Lungenkrebsmortalität von 15 % (risk ratio (RR)=0,85; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,75-0,96). Nach Abschluss der Literaturrecherche wurde in einer Publikation der NELSON-Studie ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität nachgewiesen. Darüber hinaus zeigte die deutsche LUSI-Studie eine deutliche und statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität für Frauen, nicht aber für Männer.

Bezüglich der Gesamtmortalität konnte von sechs berücksichtigten RCT nur die NLST-Studie eine statistisch signifikante Reduktion nachweisen, vier Studien zeigten eine nicht signifikante Reduktion und eine Studie zeigte keinen Effekt. Insgesamt ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität von 6 % (RR=0,94; 95%-KI: 0,89-0,99).

In allen zehn Studien wurde durch das LDCT-Screening eine Verschiebung der Diagnose hin zu früheren Tumorstadien erreicht (über alle eingeschlossenen Studien: 53 % in der Screeninggruppe versus 29 % in der Kontrollgruppe in Stadium I und 20 % versus 40 % in Stadium IV). Insgesamt wurde bei 2 bis 8 % der am Screening Teilnehmenden und bei 0,3 bis 6 % der Kontrollen Lungenkrebs diagnostiziert. Ein Teil der Lungenkrebsdiagnosen in der Screeninggruppe war dabei als Überdiagnose zu werten, also als Lungenkrebs, der zu Lebzeiten nicht klinisch manifest geworden wäre. Nach der ersten LDCT-Aufnahme wurde bis zu ein Viertel der Gescreenten zu einem vorzeitigen Kontroll-LDCT oder zu weiterer Abklärungsdiagnostik wiedereinbestellt. Von den als abklärungsbedürftig beurteilten LDCT-Aufnahmen stellten sich bis zu 96 % als falsch-positive Befunde heraus. In den weiteren Screeningrunden war die Wiedereinbestellungsrate deutlich niedriger.

Die Berechnung des Strahlenrisikos, welches mit einer LDCT-Lungenkrebsfrüherkennung verbunden ist, basiert auf etablierten strahlenepidemiologischen Modellen und berücksichtigt aktuelle Normalraten für Krebserkrankungen in Deutschland, das Alter bei Exposition und das Geschlecht der Screeningteilnehmenden sowie die Strahlenexposition je LDCT-Untersuchung. Daraus wurde das zusätzliche Lebenszeitrisko geschätzt, also das durch die Strahlenbelastung verursachte zusätzliche Risiko, bis zum Lebensende an Krebs zu erkranken oder zu versterben. Wird ein jährliches LDCT-Screening im Alter von 50 bis 75 Jahren angenommen, so belaufen sich die Schätzungen des strahlenbedingten zusätzlichen Lebenszeitriskos für eine Krebserkrankung auf unter 0,25 % für Frauen und etwa 0,1 % für Männer.

Die Abwägung von Nutzen und Risiko zeigt, dass die Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT bei Rauchenden die Lungenkrebssterblichkeit verringert, andererseits aber auch mit Strahlenrisiken und unerwünschten Wirkungen verbunden ist. Um ein möglichst vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis sicherzustellen, sind strenge Bedingungen und Anforderungen an eine Lungenkrebsfrüherkennungsmaßnahme mittels LDCT zu stellen. Dazu gehört aus fachlicher Sicht im Besonderen:

- Die Zielpopulation umfasst stark Rauchende oder Ex-Rauchende seit weniger als 10 Jahren, die mehr als 15 Zigaretten/Tag über 25 Jahre oder mehr als 10 Zigaretten/Tag über 30 Jahre geraucht haben.
- Die Teilnahme an der Lungenkrebsfrüherkennung setzt ein Aufklärungsgespräch mit umfassender Beratung zu deren Vorteilen und Risiken durch eine*n Pneumolog*in voraus. Integraler Bestandteil dieses Gesprächs ist zudem einerseits die Überprüfung und Dokumentation der Ein- und Ausschlusskriterien und andererseits ein Angebot zur Rauchentwöhnung. Der/die



Pneumolog*in erstellt ein Risikoprofil des/der Teilnehmenden unter Berücksichtigung eventueller Vorerkrankungen.

- Nach Überweisung durch den/die Pneumolog*in hat die rechtfertigende Indikation für jede teilnehmende Person individuell durch eine*n fachkundige*n Radiolog*in zu erfolgen. Der/die Radiolog*in bezieht dabei die Risikoeinschätzung des/der überweisenden Pneumolog*in mit ein.
- Die LDCT ist nach einem standardisierten Protokoll und unter strenger Qualitätskontrolle durchzuführen.
- An die Qualifikation des beteiligten ärztlichen Fachpersonals werden hohe Ansprüche gestellt. Neben einer speziellen Fortbildung sind von den Radiolog*innen zusätzlich Mindestfallzahlen an LDCT-Untersuchungen zur Lungenkrebsfrüherkennung pro Jahr zu erfüllen.
- Die LDCT-Untersuchungen sind strukturiert zu befunden. Die Erstbefundung erfolgt durch eine*n Radiolog*in unter Zuhilfenahme einer computergestützten Diagnosesoftware. Bei unklaren Befunden erfolgt eine Referenzbefundung durch eine*n weitere*n Radiolog*in in einem zertifizierten Zentrum.
- Anhand eines detaillierten Algorithmus, der unter anderem die Größe von Läsionen (Durchmesser, Volumen) berücksichtigt, wird über eventuell notwendige Verlaufskontrollen zur Bestimmung der Größenveränderung durch weitere LDCT-Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung entschieden. Ist die weitergehende Untersuchung eines klinisch abklärungsbedürftigen Befundes notwendig, so verlässt der/die Teilnehmende die Früherkennung und wird zum/zur Patient*in. An der Schnittstelle zwischen Lungenkrebsfrüherkennung und klinischer Abklärung sowie ggf. Therapie soll eine enge kollegiale Verzahnung der Beteiligten bestehen.
- An der Lungenkrebsfrüherkennung beteiligte Einrichtungen benötigen eine initiale Zertifizierung und regelmäßige Rezertifizierung. Im Rahmen der Früherkennung ist eine anspruchsvolle und bundesweit einheitliche Qualitätssicherung entlang aller Schritte des gesamten Früherkennungsprozesses zu implementieren. Sie stellt die Basis für eine fortlaufende Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität auf lokaler Ebene sowie bundesweit dar. Die Früherkennungsmaßnahme muss sich kontinuierlich weiterentwickeln, indem die gewonnenen Erkenntnisse aus der Evaluation genutzt werden, um den Nutzen für die Teilnehmenden weiter zu gewährleisten, zu steigern sowie die Strahlenrisiken und unerwünschten Wirkungen zu minimieren. Nach spätestens fünf Jahren ist gemäß *Allgemeiner Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten* (StrlSchGVwV-Früherkennung) zu prüfen, ob die Erkenntnisse aus der bundesweiten Evaluation eine Weiterführung der Früherkennungsmaßnahme rechtfertigen.
- Die Früherkennung ist in einer Netzwerkstruktur mit regionalen Struktureinheiten zu organisieren, um einerseits eine flächendeckende Versorgung der Zielpopulation sicherzustellen und andererseits die Kompetenz für die Referenzbefundung und Entscheidungsfindung zur weiteren Abklärung in zertifizierten Zentren zu bündeln.
- Die Einführung der Lungenkrebsfrüherkennung ist nur auf Basis einer Zulassungsverordnung gemäß § 84 Absatz 2 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) zulässig. Die in dieser Verordnung festgelegten Bedingungen und Anforderungen sind verbindlich einzuhalten.
- Die Bedingungen und Anforderungen der Zulassungsverordnung sollten durch Umsetzungsempfehlungen ergänzt werden. Diese könnten die Ein- und Ausschlusskriterien, den Algorithmus für die Befundung und Abklärung von fokalen Lungenläsionen, die Anforderungen an die Qualifikation des Personals sowie an die eingesetzten Geräte und die (Re-)Zertifizierung der beteiligten Einrichtungen innerhalb des rechtlich vorgegebenen Rahmens einheitlich näher beschreiben, so dass überall dasselbe hohe Qualitätsniveau sichergestellt wird.



LUNG CANCER SCREENING WITH LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY

ABSTRACT

Lung cancer is a severe disease that affects predominantly smokers and represents a leading cause of cancer death in Germany. Diagnosis in early tumour stages significantly increases the therapeutic success. Therefore, early detection of lung cancer can play an important role. Modern low-dose computed tomography (LDCT) imaging may be an option for screening.

For the benefit-risk-analysis of lung cancer screening, a systematic literature search for randomized controlled trials (RCT) was performed. Ten RCT were identified and analysed in detail. The results of five studies contributed to the assessment of the reduction of lung cancer mortality by LDCT screening. In the largest study, the NLST with about 53,000 participants, LDCT screening was compared with chest X-ray (CXR) screening. It was the only study that showed a statistically significant reduction of lung cancer mortality by LDCT screening. Two studies showed a non-significant reduction and another two studies showed no reduction. Across all studies, 19 per 1,000 participants died of lung cancer in the screening arms and 22 per 1,000 in the control arms. The meta-analysis showed a statistically significant relative reduction in lung cancer mortality of 15 % (risk ratio (RR)=0.85; 95% confidence interval (CI): 0.75-0.96). After the search period for the review, the results of the NELSON study were published and showed also a statistically significant reduction of lung cancer mortality. Furthermore, the German LUSI study showed a considerable and statistically significant reduction for women but not for men.

Of the six studies that reported results on overall mortality, only the NLST study showed a statistically significant reduction, four studies showed a non-significant reduction and one study showed no reduction. Across all available studies, a statistically significant reduction in overall mortality of about 6 % was found (RR=0.94; 95%-CI: 0.89-0.99).

All ten studies reported a shift to early tumour stages (stage I: 53 % of the screening versus 29 % of the control group; stage IV: 20 % versus 40 %). Lung cancer was diagnosed in 2 to 8 % of screening participants and in 0.3 to 6 % of controls. A fraction of the diagnoses in the screening arm are to be considered as over diagnosis, i.e. as lung cancers that would not have become clinically manifest during the lifetime of the individual. After the baseline LDCT scan, up to one fourth of screened subjects were recalled for early control LDCT scans or further diagnostic work-up. Of those LDCT scans that were labelled positive, up to 96 % turned out to be false-positive. The recall rate declined considerably in the following screening rounds.

Calculations of the radiation risk associated with LDCT lung cancer screening are based on established radio-epidemiological models and consider current background rates for cancer in Germany, age at exposure and gender, as well as radiation exposure of a single LDCT scan. On this basis, the excess lifetime risk was assessed, i. e. the additional risk over the lifetime of a person to develop a cancer that was caused by radiation, or die from it. Assuming annual LDCT screening from age 50 to age 75, the estimated radiation induced excess lifetime risk of cancer is below 0.25 % for women and about 0.1 % for men.

Balancing the benefits and risks shows that LDCT screening in smokers reduces lung cancer mortality, but is associated with adverse effects. To assure a favorable benefit-harm balance, strict requirements and conditions must be made for lung cancer screening. From a scientific perspective, these include most notably the following:

- The target population includes heavy current smokers and former smokers who quit not more than 10 years ago, with a smoking history of more than 15 cigarettes/day for 25 years or more than 10 cigarettes/day for 30 years.
- A prerequisite for inclusion in the screening program is a personal consultation with comprehensive information on the benefits and risks by a pneumologist. Additionally, the verification and documentation of eligibility criteria as well as a smoking cessation counselling are integral parts of this visit. The pneumologist compiles a risk profile of the participant including pre-existing diseases.
- After referral by the pneumologist, a competent radiologist has to do the individual justification for each participant, taking into account the risk profile provided by the referring pneumologist.
- The LDCT scan is to be carried out according to a standardized protocol under strict quality control.



- The involved pneumologists and radiologists need to be highly qualified. Besides a specialized training, minimum case counts of LDCT scans for lung cancer screening per year are to be met by the radiologists.
- The LDCT scans have to be assessed using structured reporting. The first reading has to be done by a radiologist under assistance of a computer-aided diagnosis software. In case of unclear results, a reference reading is done by another radiologist in a certified centre. A detailed algorithm that considers, among others, the size of the lesion (diameter, volume) substantiates the decision about possibly necessary follow-up examinations to assess changes in lesion size by additional LDCT scans within the screening program. If further work-up is indicated, the participant exits the screening program and becomes a patient. Between the screening program and clinical diagnostics as well as therapy there shall be close interaction and consultation.
- The participating medical facilities require an initial certification, and a periodic recertification. An elaborated and nationwide uniform quality assurance along the entire screening process has to be implemented. It represents the basis for continuing evaluation of structural, process, and outcome quality, on the local and nationwide level. The screening program needs to advance continuously by implementing findings from the evaluation in order to maintain or further improve the participants' benefit and to minimize the risks and adverse events. Results of the evaluation need to be reviewed to decide whether continuation of the screening program is justified, after five years the latest.
- The screening is to be organized as a network with regional operating units to provide access throughout the country, and also to concentrate expertise for reference reading and decision making for further work-up at certified centres.
- The introduction of a lung cancer screening is only permissible on the basis of a statutory ordinance according to § 84 paragraph 2 German Radiation Protection Act (Deutsches Strahlenschutzgesetz). All conditions and requirements laid down there are mandatory.
- The conditions and requirements of the statutory ordinance should be refined by recommendations for the implementation. These could describe within the given legal framework further and consistently the inclusion and exclusion criteria, the algorithm for the assessment and diagnostic work-up of nodules, the requirements for the qualification of the personnel and for the technical equipment as well as the (re-)certification of involved facilities in order to ensure a consistent high quality level overall.



1 EINLEITUNG

Nach dem Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) ist die Früherkennung mittels ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten nur zulässig, wenn eine Rechtsverordnung nach § 84 Absatz 2 StrlSchG dies vorsieht. Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) ist ermächtigt, durch Rechtsverordnung festzulegen, welche Früherkennungsuntersuchungen unter welchen Voraussetzungen für eine besonders betroffene Personengruppe zulässig sind. Dabei sind die Ergebnisse der wissenschaftlichen Bewertung des Bundesamts für Strahlenschutz (BfS) zu berücksichtigen. Das Verfahren der wissenschaftlichen Bewertung durch das BfS ist in der *Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten* (StrlSchGVwV-Früherkennung) geregelt [1]. Danach beinhaltet die ausführliche Begutachtung eine Nutzen-Risiko-Bewertung sowie die Darlegung von Bedingungen und Anforderungen an die Durchführung der Früherkennungsuntersuchung (Nummer 3.2 StrlSchGVwV-Früherkennung).

Der vorliegende Bericht enthält die ausführliche Begutachtung der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie (low-dose computed tomography, LDCT), welche das BfS unter Beteiligung von Sachverständigen erstellt hat. Der Entwurf des Berichts wurde im Rahmen eines Konsultationsverfahrens zur Stellungnahme an einschlägige Fachkreise übermittelt. Die Stellungnahmen wurden geprüft und soweit möglich berücksichtigt. Die ausführliche Begutachtung umfasst die Nutzen-Risiko-Bewertung (Kapitel 2) und die Formulierung von Bedingungen und Anforderungen (Kapitel 3) sowie eine Empfehlung des BfS und der Sachverständigengruppe zu einer möglichen Umsetzung in Deutschland (Anhang A).

Hinweis: Der vorliegende Bericht benennt Bedingungen und Anforderungen an die Lungenkrebsfrüherkennung mittels der LDCT aus medizinisch-fachlicher Sicht des BfS und der Sachverständigengruppe. Zur Gewährleistung der erforderlichen Ergebnisqualität umfassen diese Bedingungen und Anforderungen neben Aspekten des Strahlenschutzes auch weitere organisatorische und medizinische Aspekte, die gegebenenfalls nicht alle durch die Rechtsverordnung nach § 84 Absatz 2 StrlSchG normiert werden können, da sie nicht von der Ermächtigungsgrundlage gedeckt wären.

1.1 HINTERGRUND ZUR ERKRANKUNG

Lungenkrebs (Synonym: Lungenkarzinom, Bronchialkarzinom) bezeichnet eine bösartige Neubildung des Lungengewebes in den meisten Fällen aus den Zellen der Lungenbläschen und den Zellen, welche die Atemwege (Bronchien) auskleiden [2]. Der mit Abstand bedeutendste Risikofaktor für Lungenkrebs ist Tabakrauchexposition. Etwa 90 % aller an Lungenkrebs erkrankten Männer sind (Ex-)Raucher. Jede*r 10. Rauchende erkrankt im Durchschnitt 30 bis 40 Jahre nach Beginn des Rauchens an Lungenkrebs [3].

Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 35.960 Männer und 21.500 Frauen an Lungenkrebs [4]. Ähnlich wie in vielen anderen industrialisierten Nationen steigen in Deutschland die Erkrankungs- und Sterberaten bei Frauen weiterhin mäßig an, während sie bei Männern seit einigen Jahren zurückgehen (Abbildung 1); diese Entwicklung spiegelt die geschlechtsspezifischen Trends des Rauchverhaltens bis etwa zur Jahrtausendwende wider [5]. Absolut gesehen erkranken und sterben in Deutschland inzwischen etwa vier- bis fünfmal so viele Frauen an Lungenkrebs wie vor 40 Jahren [5].

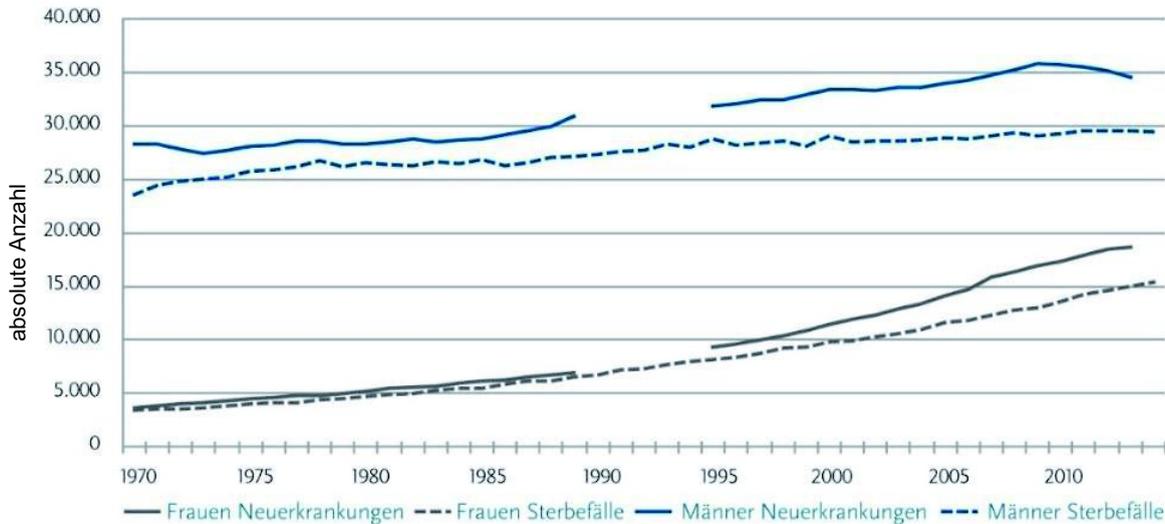


Abbildung 1: Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Lungenkrebs (ICD-10 C33 und C34) in Deutschland nach Geschlecht [5, 6]

Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2016 für Frauen bei 69 Jahren, für Männer bei 70 Jahren [4]. Lungenkrebs ist die führende Krebstodesursache bei Männern in Deutschland und die zweithäufigste bei Frauen nach Tumoren der Brustdrüse [5]. Er verursacht etwa 24 % der Krebstodesfälle bei Männern und 15 % bei Frauen. Die durchschnittliche absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 13 % (Männer) bis 19 % (Frauen) und ist stark abhängig von Histologie und Stadium bei Diagnose [4].

Das Lungenkarzinom wird in zwei Gruppen unterteilt: das kleinzellige und das nicht-kleinzellige Karzinom [7]. Die weitaus häufigste Form ist das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (ca. 70-85 %), bei dem vor allem die histologischen Sub-Typen Adeno- und Plattenepithelkarzinom unterschieden werden [4]. Im Zeitverlauf fällt bei Frauen ein deutlicher Anstieg der Adenokarzinome im Vergleich zum Plattenepithel- und zum kleinzelligen Karzinom auf (Abbildung 2). Auch bei Männern scheinen Adenokarzinome entgegen dem Trend, welchen die anderen histologischen Formen aufweisen, eher noch zuzunehmen (Abbildung 2).

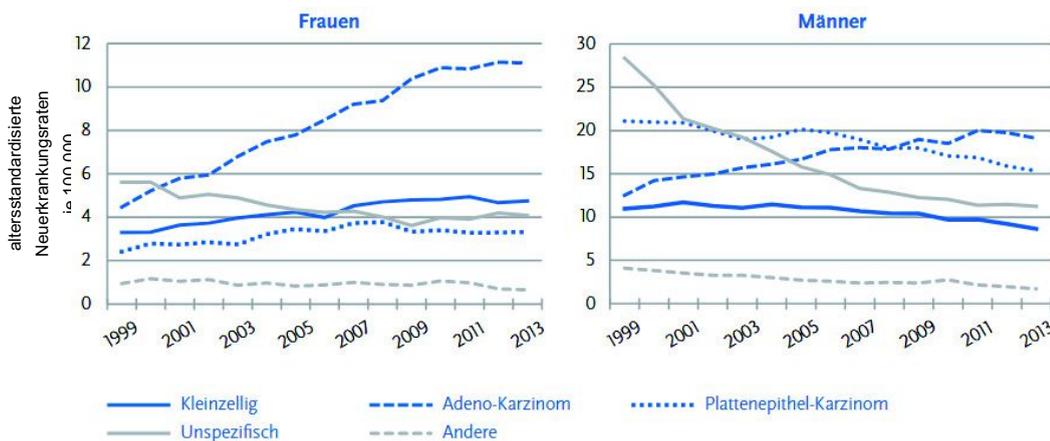


Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten je 100.000 Personen nach Geschlecht und Histologie von ausgewählten deutschen Registern (ICD-10 C34) [5]

In frühen Krankheitsstadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist die Operation in kurativer Absicht das therapeutische Verfahren der Wahl [8]. In späteren Stadien kommen Operation, Strahlen-, Chemo-, Immun- und eine gezielte medikamentöse Therapie zum Einsatz [8]. Das 5-Jahres-Überleben im Stadium I (auf die Lunge begrenzter Tumor ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen) bei nicht-kleinzelligen Tumoren liegt bei über 60 %, wohingegen es im metastasierten Stadium (Stadium IV) bei unter 5 % liegt [5]. Das kleinzellige Lungenkarzinom ist – wenn überhaupt – nur in frühen Stadien operabel, jedoch ist die Operation als alleinige



Maßnahme nicht geeignet; in späteren Stadien ist die zentrale Therapieoption die Chemotherapie, häufig kombiniert mit einer Strahlentherapie [8].

1.2 HINTERGRUND ZUR NIEDRIGDOSIS-COMPUTERTOMOGRAPHIE

Lungenkarzinome verlaufen in den frühen Stadien zumeist ohne klinische Symptome und werden daher oft erst in späten Stadien diagnostiziert. Vor allem kleinzellige Tumoren wachsen häufig schnell und haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft bereits Metastasen gebildet.

Bei der Diagnose spielen bildgebende Verfahren, insbesondere die Computertomographie (CT), eine entscheidende Rolle [8]. Zur Diagnosesicherung und zur Stadieneinteilung werden Bronchoskopie, Nadelbiopsie oder ggf. eine chirurgische Biopsie empfohlen. Zum Staging werden unter anderem die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) mit Fluor-18-Fluordesoxyglukose (FDG) eingesetzt.

Die Entwicklung in der CT-Technik ermöglicht es mittlerweile, mit Niedrigdosis-Protokollen bei ausreichender Bildqualität Thoraxaufnahmen mit deutlich geringerer Strahlenexposition als bei konventionellen (diagnostischen) CT-Aufnahmen zu erstellen. Bei dieser sogenannten Niedrigdosis-Computertomographie (low-dose CT, LDCT) handelt es sich um eine Untersuchung ohne Kontrastmittel mit einem Multidetektor-Spiral-CT, die sich in Studien zur Lungenkrebsfrüherkennung als sensitiv genug erwiesen hat, um auch kleine Tumoren von wenigen Millimetern Durchmesser zu detektieren [9] und die somit für Früherkennungsuntersuchungen des Lungenkrebs als geeignet gilt. Eine einheitliche Festlegung der Strahlenexposition bei einer LDCT ist nicht gegeben.



2 NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG

Nach § 83 Absatz 2 StrlSchG sind Strahlenanwendungen am Menschen nur zulässig, wenn der Nutzen das Strahlenrisiko überwiegt. Dieses Rechtfertigungsprinzip gilt für jede Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe am Menschen. Früherkennungsuntersuchungen stellen für die Rechtfertigung allerdings eine besondere Herausforderung dar, da die überwiegende Anzahl der untersuchten Personen nicht erkrankt ist und somit keinen unmittelbaren gesundheitlichen Nutzen aus der Früherkennung zieht. Daher bedürfen die mit einer Früherkennungsuntersuchung stets verbundenen unerwünschten Wirkungen, die alle Teilnehmenden betreffen, einer besonderen Berücksichtigung. Dazu gehören insbesondere falsch-positive und falsch-negative Befunde, Überdiagnose und Invasivität der Abklärungsdiagnostik (Nummer 3.2.1 StrlSchGVwV-Früherkennung). Diese Bewertung ist im Gegensatz zu Strahlenanwendungen bei symptomatischen Personen (Patient*innen) nur für die Gruppe der Früherkennungsteilnehmenden insgesamt möglich. Daher sind Aspekte, welche sich auf die klinische Effektivität beziehen, und solche, die den Strahlenschutz betreffen, untrennbar miteinander verbunden. In den folgenden Kapiteln 2.1 bis 2.5 werden sowohl der Nutzen als auch die Risiken der Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT ausführlich analysiert und zueinander in Relation gesetzt.

2.1 FORSCHUNGSFRAGE UND HERANGEHENSWEISE

Die Forschungsfrage in dem vorliegenden wissenschaftlichen Bericht lautet: Welchen Nutzen und welche Risiken hat die Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie bei asymptomatischen Rauchenden und Ex-Rauchenden? Die Betrachtung des Nutzens fokussiert sich auf positive Effekte der Früherkennungsuntersuchung, die relevant für die Zielgruppe sind. Das Risiko umfasst dabei sowohl die unerwünschten Wirkungen als auch die Strahlenrisiken. Die unerwünschten Wirkungen enthalten den möglichen Schaden für den/die Teilnehmende*n aus der Früherkennungsuntersuchung selbst sowie aus der nachfolgenden Abklärungsdiagnostik. Das Strahlenrisiko wird separat betrachtet. Die Beschränkung auf Rauchende und Ex-Rauchende ergibt sich aus der Tatsache, dass Tabakrauch der mit Abstand wichtigste Risikofaktor für Lungenkarzinome ist und daher in der Population der (Ex-)Rauchenden die höchste Prävalenz zu erwarten ist. Der Expositionspfad, also die Art des Rauchens (z. B. Zigarette, Pfeife) wird zunächst vernachlässigt.

Grundlage der Nutzen-Risiko-Bewertung ist eine systematische Literaturübersicht (Kapitel 2.2). Zur Beurteilung der Strahlenexposition und des damit verbundenen Strahlenrisikos wurden außerdem eigene Analysen und Modellierungen durchgeführt (Kapitel 2.4).

2.2 SYSTEMATISCHE LITERATURÜBERSICHT

2.2.1 Methoden

Die Forschungsfrage wurde anhand einer systematischen Literaturübersicht nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin untersucht. Als Grundlage für das Vorgehen dienten das PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [10] sowie das Handbuch der Cochrane Collaboration [11].

Um die Forschungsfrage im Hinblick auf die Literatursuche und -auswahl zu präzisieren, wurden ihre Kernelemente nach dem PICOS-Schema (Population, Intervention, Comparator, Outcome (Zielkriterien), Studientypen) in der untenstehenden Tabelle näher definiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Forschungsfrage im PICOS-Schema

Population	<ul style="list-style-type: none">• Alter: keine Einschränkung• Geschlecht: keine Einschränkung• Exposition: Tabakrauch (Rauchende, Ex-Rauchende)• keine (vorangegangene) Lungenkrebsdiagnose
Intervention	<ul style="list-style-type: none">• Thorax-CT
Comparator	<ul style="list-style-type: none">• kein Screening• übliche Versorgung• Röntgenthorax



Outcome	Primär: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: lungenkrebspezifisch und gesamt Sekundär: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (Inzidenz und Stadienverteilung) • Überdiagnose • Strahlenexposition • falsch-positive Ergebnisse und Häufigkeit der invasiven Abklärung • Zufallsbefunde • Lebensqualität und psychosoziale Effekte Weitere: <ul style="list-style-type: none"> • Rauchverhalten • Testgüte
Studientypen	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • systematischer Review von RCT • Metaanalyse von RCT

CT: Computertomographie; RCT: randomized controlled trial

2.2.1.1 Literaturrecherche

Die initiale Literaturrecherche wurde am 27.03.2018 in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (via PubMed®) und Cochrane Library durchgeführt und am 16.04.2019 aktualisiert. Die Suchstrategie beinhaltete Thesaurus- und Klartextbegriffe für Lungenneoplasmen, Bevölkerungsscreening und Computertomographie, die mit geeigneten Operatoren verknüpft wurden (siehe Anhang B.1). Publikationszeitraum und Sprache wurden auf Ebene der Datenbankabfrage nicht eingegrenzt. In der Literaturrecherche wurden randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT) und systematische Reviews (SR) von RCT mit oder ohne Metaanalyse gesucht, welche die Forschungsfrage zu Nutzen und Risiken des LDCT-Screenings anhand der gesamten Screeningkette adressieren. Dazu sollten die Studien die Selektion der Teilnehmenden, die Screeningroutine, die Diagnose, die Behandlung und die Nachbeobachtung umfassen. Die Suche nach systematischen Reviews bzw. Metaanalysen sollte in erster Linie dazu dienen, zusätzliche Studien oder Literatur zu identifizieren.

In Ergänzung zur elektronischen Datenbankrecherche wurde eine umfassende Handsuche durchgeführt, bei der die Literaturlisten der eingeschlossenen Artikel inklusive der systematischen Reviews geprüft wurden. Außerdem wurde auf ClinicalTrials.gov nach bisher unveröffentlichten Studien zum Thema recherchiert.

2.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Literaturstellen aus der Datenbankrecherche orientierten sich an der PICOS-Fragestellung für die Endpunkte Mortalität und Morbidität (Tabelle 2). Für die Analyse der weiteren Endpunkte wurden ebenfalls die Referenzen der elektronischen Datenbankrecherche herangezogen und ggf. Publikationen aus deren Literaturlisten.

Gemäß der Forschungsfrage war bezüglich der Population in der Literaturrecherche die wichtigste Einschränkung der Rauchstatus. Die Studienteilnehmenden müssen aktuell oder ehemals Rauchende sein und dürfen zu Beginn der Studien keine Lungenkrebsdiagnose haben und keine dahingehenden Symptome aufweisen. Rauchen soll der primäre Risikofaktor der Studienpopulation sein. Studien ausschließlich an Patientenkollektiven wurden ausgeschlossen, da sich die Forschungsfrage auf die asymptomatische Allgemeinbevölkerung bezieht.

Gemäß Tabelle 1 wurde als Intervention jede Art der CT des Thorax akzeptiert. Die Vergleichsintervention bestand aus keinem Screening bzw. üblicher Versorgung oder einer anderen Screeninguntersuchung (z. B. Röntgenthorax). Das primäre Zielkriterium war die lungenkrebspezifische Mortalität. Weitere Zielkriterien waren Gesamtmortalität, Morbidität und Stadienverteilung, Risiken in Form von Überdiagnose, falsch-positiven Ergebnissen, invasiven Eingriffen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Strahlenexposition. Studien mit dem Endpunkt Testcharakteristika bzw. diagnostische Güte der LDCT tragen nicht direkt zur Beantwortung



der Forschungsfrage bei. Daher wurden reine Diagnosestudien nicht in die Recherche eingeschlossen, sondern nur Studien mit patientenrelevanten Endpunkten.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturselektion

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Thema: Lungenkrebscreening • Population: asymptomatische Rauchende oder Ex-Rauchende ohne Lungenkrebsdiagnose • Intervention: Thorax-CT • Design: RCT, systematischer Review von RCT mit oder ohne Metaanalyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Outcome: Studien ohne Ergebnisse zu krankheitsspezifischer Mortalität oder einem sekundären Outcome • Exposition: primäre Exposition nicht Tabakrauch (z. B. Asbest, Radon) • Population: Population keine (Ex-)Rauchenden oder vorhergehende Lungenkrebsdiagnose • Studie: kein RCT oder systematischer Review von RCT • Sprache: keine Vollpublikation in deutscher oder englischer Sprache • Update: neuere Daten sind bereits eingeschlossen

2.2.1.3 Literaturselektion, Qualitätsbewertung und Datenextraktion

Die Literaturstellen aus der Datenbankrecherche wurden in einem zweistufigen Prozess geprüft und selektiert. In der ersten Selektionsrunde wurden auf der Ebene von Titel und Abstract alle Referenzen ausgewählt, die zunächst relevant für die Forschungsfrage erschienen. Dazu selektierten zwei Personen mit epidemiologischer Expertise unabhängig voneinander Referenzen aus der Trefferliste der Datenbankabfrage. Die ausgewählten Referenzen wurden im Volltext beschafft. In der zweiten Selektionsrunde wurden von einer Person anhand des Volltextes die Artikel ausgewählt, die alle Einschlusskriterien erfüllen. Eine zweite Person prüfte unabhängig die Auswahl. Bei unterschiedlicher Einschätzung wurde ein Konsens ggf. mithilfe einer dritten Person herbeigeführt. Gründe für den Ausschluss von Artikeln wurden dokumentiert. Da methodische Mängel das Verzerrungsrisiko der Studien hinsichtlich ihrer Aussagen zu einzelnen Endpunkten beeinflussen können, wurde das Verzerrungsrisiko in Bezug auf Mortalität sowie für das subjektiv berichtete Outcome gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Kriterien des Cochrane Risk of Bias-Tool [12] bewertet.

Anhand eines festgelegten Extraktionsschemas wurden aus allen eingeschlossenen Artikeln relevante Daten zum Studiendesign, den Teilnehmenden, der Intervention und dem Vergleich sowie zu den Endpunkten extrahiert. Bei Dopplung von Informationen zu einer Studie in mehreren Artikeln wurden nur die jeweils neuesten Angaben berücksichtigt. Alle Informationen wurden tabellarisch und narrativ zusammengefasst.

2.2.1.4 Informationssynthese

Für die Endpunkte lungenkrebspezifische Mortalität und Gesamtmortalität wurde eine Metaanalyse mit Zufallseffekten (random effects model) mithilfe von Review Manager 5.0 (Cochrane Collaboration) durchgeführt. In der primären Analyse wurden alle eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter wurden aufgrund mangelnder Daten nicht durchgeführt. In einer ergänzenden Sensitivitätsanalyse wurden einmal nur Studien mit hoher methodischer Qualität gemäß Bias-Bewertung und einmal nur Studien mit vergleichbarer Kontrolle (kein Screening) berücksichtigt. Außerdem wurde eine Zusatzanalyse unter Berücksichtigung von neuen Studienergebnissen nach Ende des Recherchezeitraums durchgeführt.

Alle anderen Outcomes wurden in Evidenztabelle und narrativer Evidenzsynthese zusammengeführt.

2.2.2 Ergebnisse der Literaturrecherche

2.2.2.1 Literaturselektion

Die Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken ergab 742 Treffer, die Handsuche lieferte 27 Referenzen. Nach Ausschluss von Duplikaten, Sichtung und Selektion wurden 38 Publikationen zu 10 RCT sowie 20 systematische Reviews für die Evidenzsynthese eingeschlossen (Abbildung 3, Tabelle 3). Eine Liste mit ausgeschlossenen Volltext-Publikationen inklusive Begründung ist im Anhang B.4 zu finden.

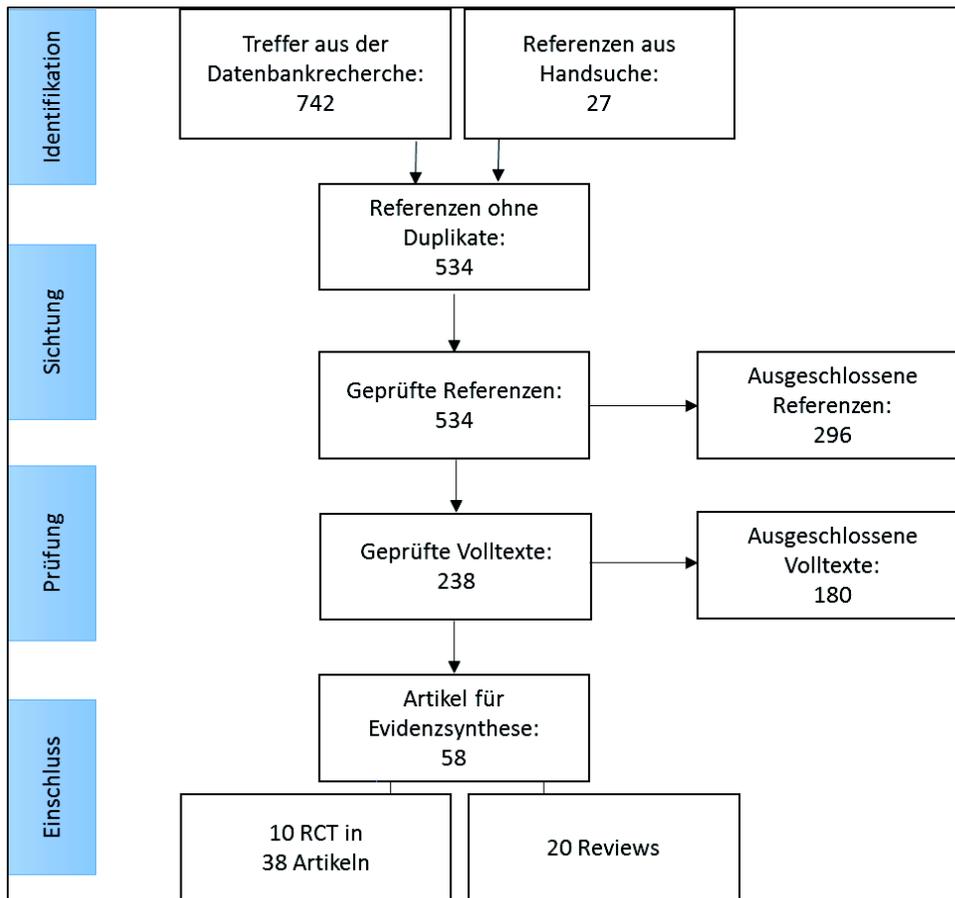


Abbildung 3: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturselektion

Folgende RCT wurden in die Evidenzsynthese eingeschlossen:

- DANTE (Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging Technology and molecular Essays), Italien
- DEPISCAN (un projet pilote pour évaluer le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par le scanner hélicoïdal à faible dose), Frankreich
- DLCST (Danish Lung Cancer Screening Trial), Dänemark
- ITALUNG (Italian lung cancer screening, Italien)
- LSS (Lung Screening Study), USA
- LUSI (Lung Cancer Screening and Intervention Trial), Deutschland
- MILD (Multicentric Italian Lung Detection), Italien
- NELSON (Nederlands Leuvens Longkanker ScreeningsONderzoek), Belgien und Niederlande
- NLST (National Lung Screening Trial), USA
- UKLS (UK Lung Cancer Screening Trial), UK

Nach Abschluss der Literaturrecherche wurden wichtige Ergebnisse für drei der eingeschlossenen RCT in drei neuen Publikationen veröffentlicht [13-15]. Diese Publikationen wurden nicht für die primäre Analyse, aber für Zusatzauswertungen herangezogen.

Bei den ausgeschlossenen Studien handelte es sich entweder nicht um RCT und/oder es wurden nicht die interessierenden Endpunkte behandelt und/oder sie umfassten auch andere Populationen als die in der Forschungsfrage spezifizierten, beispielsweise Patient*innen mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) [16, 17] oder Personen mit anderer Exposition als Tabakrauch [18].



Tabelle 3: Berücksichtigte Publikationen zu eingeschlossenen RCT mit Angaben zu relevanten Outcomes

Studie	Mortalität	Morbidität	Schaden ^a	Lebensqualität	Strahlen- exposition	Testgüte
DANTE	Infante 2015 [19]	Infante 2015 [19]	Infante 2011 [20]			Infante 2015 [19]
DEPISCAN		Blanchon 2007[21]				
DLCST	Saghir 2012 [22] Wille 2016 [23]	Saghir 2012 [22] Wille 2016 [23]		Aggestrup 2012 [24] Kaerlev 2012 [25] Rasmussen 2015 [26]		
ITALUNG	Paci 2017 [27]	Lopes-Pegna 2009 [28] Lopes-Pegna 2013 [29] Paci 2017 [27]	Lopes-Pegna 2013 [29] Paci 2017 [27]		Mascalchi 2006 [30] Mascalchi 2012 [31]	
LSS	<i>Doroudi</i> 2018 [32]	Gohagan 2005 [33]	Pinsky 2005 [34]			Croswell 2010 [35]
LUSI	<i>Becker</i> 2020 [13]	Becker 2015 [36] Becker 2012 [37] <i>Becker</i> 2020 [13]				
MILD	Pastorino 2012 [38] Pastorino 2019 [39]	Pastorino 2012 [38] Pastorino 2019 [39]				Sverzellati 2016 [40]
NELSON	<i>de Koning</i> 2020 [14]	Yousaf-Kahn 2017 [41] van Klaveren 2009 [42] Horeweg 2013 [43] Horeweg 2014 [44]	van't Westeinde 2012 [45]	van den Bergh 2008 [46] van den Bergh 2011 [47]		Horeweg 2013 [43] Horeweg 2014 [44]
NLST	NLST 2011 [48] Pinsky 2013 [49] <i>NLST</i> 2019 [15]	NLST 2011 [48] NLST 2013 [50] Pinsky 2013 [49]	NLST 2011 [48] NLST 2013 [50] Patz 2014 [51] Nguyen 2017 [52]	Gareen 2014 [53]	Larke 2011 [54] Lee 2017 [55]	NLST 2013 [50]
UKLS		Field 2016 [56]		Brain 2016 [57]		

Kursiv gedruckte Referenzen wurden nach Abschluss der Datenbankrecherche bzw. nicht als volle Publikation veröffentlicht und nur für Zusatzauswertungen herangezogen.

^a Dieser Parameter umfasst unerwünschte Wirkungen wie invasive Eingriffe, Überdiagnose, etc.

2.2.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Randomisierte kontrollierte Studien

Die zehn eingeschlossenen RCT (Tabelle 4) wurden in den USA und Europa durchgeführt [19, 21, 22, 28, 33, 37, 38, 41, 48, 56]. Sie rekrutierten die Teilnehmenden zwischen 2001 und 2011 mit Hilfe von Hausärzt*innen, Medienkampagnen und postalischen Anschreiben. Die Studien fokussieren auf Hochrisikopopulationen definiert durch Alter und Zigarettenkonsum, die konkreten Einschlusskriterien variieren. So lagen beispielsweise das Eintrittsalter zwischen 50 und 60 Jahren und das Höchstalter zwischen 70 und 75 Jahren. Der Mindestzigarettenkonsum betrug 20 bzw. 30 Packungsjahre. Eine Studie verwendete den Risikovorhersagealgorithmus des Liverpool Lung Project (LLP) zur Selektion der Teilnehmenden [58]. Ein Lungenkrebsrisiko von $\geq 5\%$ innerhalb der nächsten 5 Jahre wurde dabei zur Definition der Hochrisikopopulation herangezogen.

Das Screening bestand aus einem LDCT ggf. zusätzlich einer ärztlichen Untersuchung, Sputumanalyse oder (Beratung zur) Rauchentwöhnung. Die Kontrolle beinhaltete kein LDCT, jedoch teilweise ebenfalls eine ärztliche Untersuchung, eine (Beratung zur) Rauchentwöhnung und in drei Studien auch ein jährliches Röntgenthorax (chest X-ray, CXR) [21, 48, 59]. Die Screeningintervalle betragen bei den meisten Studien ein Jahr. Bei der MILD-Studie gab es zusätzlich einen Studienarm mit einem Intervall von 2 Jahren und die NELSON-Studie hatte unterschiedliche Intervalle, zunächst 1 Jahr, dann 2 Jahre und schließlich 2,5 Jahre [38, 60]. Die Teilnehmenden erhielten je nach Studie insgesamt zwischen 1 und 7 LDCT.

Die Studiengröße war sehr unterschiedlich und umfasste zwischen 765 [21] und 53.452 [48] randomisierte Teilnehmende (Tabelle 5). Die Teilnehmenden waren Großteils männlich (56-100 %) und das mittlere Alter lag zwischen 56 und 67 Jahren [21, 56]. Der durchschnittliche Tabakkonsum variierte zwischen 32 [21] und 54 [33] Packungsjahren, der Anteil an aktuell Rauchenden im Screeningarm betrug zwischen 38 % [56] und 75 % [22] und war teilweise signifikant höher als im Kontrollarm.

Für die LDCT-Untersuchung wurden unterschiedliche Geräte der Firmen GE, Philips, Siemens und Toshiba mit 1 bis 128 Zeilen verwendet, überwiegend mit 16 bis 64 Zeilen (Tabelle 6). Bei vier Studien kam eine Volumetrie-Software zum Einsatz [37, 38, 59, 60]. Die verwendete Spannung lag zwischen 80 und 140 kV, das



Strom-Zeit-Produkt zwischen 20 und 100 mAs. Bei der UKLS-Studie wurde explizit erwähnt, dass Spannung und Strom-Zeit-Produkt entsprechend dem Körpergewicht gewählt wurden.

Die Definition von LDCT-Befunden, die als auffällig und damit als abklärungsbedürftig oder zumindest kontrollwürdig eingestuft wurden, ist in den einzelnen Studien unterschiedlich und teils sehr differenziert gehandhabt worden (Tabelle 7 und Anhang B.5). Primär wurden der Durchmesser einer Läsion sowie deren Morphologie zur Beurteilung herangezogen. Die DANTE-Studie kontrollierte jeden Knoten mit einem vorzeitigen Kontroll-LDCT einige Monate später, die meisten Studien aber nur Läsionen mit einem Durchmesser von $\geq 3-5$ mm. Teilweise wurde softwaregestützt das Volumen des Knotens berechnet und solide Knoten ab ca. 500 mm^3 als auffällige Befunde definiert. Bereits bekannte Läsionen wurden in der Hälfte der Studien anhand ihrer Volumenverdopplungszeit beurteilt, wobei 400 Tage als Grenze für einen Malignitätsverdacht galt. Einige Studien definierten nicht nur positive und negative Screeningbefunde, sondern auch unbestimmte Befunde (mit unterschiedlichen Kriterien in Form von verschiedenen Größen), die beobachtet wurden, aber noch nicht das komplette Abklärungsprozedere durchliefen. Erst nach einer wiederholten Einbestellung nach 3 bzw. 6 Monaten mit Kontroll-CT wurde die Zuordnung in positives oder negatives Screeningergebnis getroffen.

Die klinische Abklärung richtete sich nach dem LDCT-Befund und umfasste zunächst weitere bildgebende Verfahren, bevor invasive Maßnahmen wie Biopsien erfolgten (vgl. Kapitel 2.2.3.4). In der NLST und der LSS gab es kein standardisiertes Abklärungsprotokoll. Eine Übersicht der Abklärungsschemata findet sich im Anhang B.5.



Tabelle 4: Studiendesign und Einschlusskriterien

Studie	Land	Rekrutierungszeitraum	Anzahl der Studienzentren	Alter [Jahre]	Tabakkonsum	Rauchstopp [Jahre]	Screeningintervall [Jahre]	Anzahl Screeningrunden	Kontrolle	Follow-up-Dauer [Jahre] ^a
DANTE	IT	2001-2006	3	60-74	≥ 20 py	< 10	1	5	kein Screening	8,35
DEPISCAN	FR	2002-2004	14	50-75	≥ 15 Zig/Tag*20 J	< 15	1	3	Röntgen	k. A.
DLCST	DK	2004-2006	1	50-70	≥ 20 py	< 10	1	5	kein Screening	9,8
ITALUNG	IT	2004-2006	3	55-69	≥ 20 py	k. A.	1	4	kein Screening	9,3
LSS	USA	2000	6	55-74	≥ 30 py	< 10	1	2	Röntgen	1
LUSI	GER	2007-2011	1	50-69	≥ 15 Zig/Tag*25 J oder ≥ 10 Zig/Tag*30 J	< 10	1	5	kein Screening	3-6,5
MILD	IT	2005-2011	1	49-75	≥ 20 py	< 10	1 bzw. 2	7 bzw. 4	kein Screening	10
NELSON	B/NL	2003-2005	4	50-75	≥ 15 Zig/Tag ≥ 25 J oder ≥ 10 Zig/Tag ≥ 30 J	< 10	1/2/2,5	4	kein Screening	8,16
NLST	USA	2002-2004	33	55-75	≥ 30 py	< 15	1	3	Röntgen	6,5
UKLS	UK	2011	2	50-75	Lungenkrebsrisiko ≥ 5 % in 5 Jahren (LLP)	-	nur Baseline	1	kein Screening	k. A.

J: Jahre; k. A.: keine Angabe; LLP: Liverpool Lung Project; py: pack years; Zig: Zigaretten
^a Median bzw. Mittelwert



Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation

Studie	Anzahl randomisierte Personen	Anzahl Personen im Screeningarm	Anteil Männer [%]	Alter [Jahre] ^{a)}	Tabakkonsum [Packungsjahre ^{a)}	Aktuell Rauchende im Screeningarm [%]
DANTE	2.450	1.264	100	64	47	56,5
DEPISCAN	765	385	71	56	32	65
DLCST	4.104	2.052	56	58	36	75
ITALUNG	3.206	1.613	64,7	61	40	65,7
LSS	3.318	1.660	59	≤ 64: 68 %	54	57,1
LUSI	4.052	2.029	64,7	50-54: 46 % 65-69: 11 %	k. A.	50,2
MILD	4.099	jährlich: 1.190 2-jährig: 1.186	68,4	58	39	68,9
NELSON	15.822	7.915	84	59	42	55,5
NLST	53.452	26.722	59	< 59: 43 % 65+: 26 %	72,1 % > 40	48,1
UKLS	4.055	2.028	67,3	67	93,4 % > 20	38

k. A.: keine Angabe

^{a)} Median bzw. Mittelwert



Tabelle 6: Technische Angaben zu den verwendeten CT-Geräten

Studie	Anzahl Detektorzeilen	Nutzung Volumetrie- software	Spannung [kV]	Röhrenstrom bzw. Strom-Zeit- Produkt	Schicht- kollimation [mm]	Pitch	Rotations- zeit [s]	Rekonstruktions- schichtdicke [mm]	Rekonstruktions- intervall [mm]	weitere CT- Parameter
DANTE	16 Zeilen (Baseline: 1 Zeile)	k. A.	140	40 mA	k. A.	1,25	k. A.	k. A.	5	k. A.
DEPISCAN	k. A.	k. A.	100-140	20-100 mA	1-1,5	k. A.	k. A.	1,25-3	k. A.	k. A.
DLCST	16 Zeilen	Ja	120	40 mA	0,75	1,5	0,5	k. A.	k. A.	k. A.
ITALUNG	1-64 Zeilen	k. A.	120-140	20-43 mA	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
LSS	k. A.	k. A.	120-140	60 mA	k. A.	2	5	1	k. A.	k. A.
LUSI	16-128 Zeilen	Ja	k. A.	k. A.	1	k. A.	k. A.	k. A.	0,8 / 0,7	k. A.
MILD	16 Zeilen	Ja	120	30 mAs	1	1,5	0,75	0,5	1	k. A.
NELSON	16 und 64 Zeilen	Ja	80-140	k. A.	1	1,3	0,75	k. A.	k. A.	Dauer: 12 s CTDI _{vol} : 0,8, 1,6 und 3,2 mGy
NLST	4-64 Zeilen	k. A.	120	20-40 mAs	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	CTDI: Larke et al. [54]: 2,9 mGy, Lee et al. [55]: 3,4 (1,26-8,45) mGy
UKLS	64 Zeilen (Nov-Dez 2011) 128 Zeilen	k. A.	entsprechend Körpergewicht (120 für 70 kg Person)	entsprechend Körpergewicht	1	0,9- 1,1	0,5-0,625	k. A.	k. A.	Inkrement: 0,7 mm

CTDI: CT dose index; k. A.: keine Angabe; vol: volume

Tabelle 7: Definition der Interventionsschwelle, Befundungsschema für Screening-LDCT und Konformität mit Studienprotokoll

Studie	minimale Interventionsschwelle	Befundungsschema	Befolgung des Screeningprotokolls (compliance)	Radiologische Untersuchungen außerhalb des Studienprotokolls (contamination) [%]
DANTE	NCN \geq 10mm	doppelt	Adhärenz: 93,67 %	k. A.
DEPISCAN	> 5 mm	doppelt	nach Randomisierung kein Baseline-LDCT: 14 %	k. A.
DLCST	5 mm bzw. Wachstum VDT < 400 Tage	zwei Radiolog*innen; softwaregestützt mit Volumetrie (Siemens Syngo LungCARE)	nach Randomisierung kein Baseline- LDCT: 5; mittlere Teilnehmerate: 95,5 % vs. 93 % (sign. Differenz in T2 und T3)	LDCT-Arm: 134/7681 (1,7 %) CT in 112 Personen, 0 davon wegen Screening Kontrollarm: 199/7065 (2,8 %) CT in 153 Personen, 3 davon wegen Screening
ITALUNG	NCN \geq 5 mm, NSN \geq 10 mm, alle PSN bzw. Wachstum \geq 1 mm	doppelt	nach Randomisierung kein Baseline- LDCT: 207 (12,8 %); Adhärenz: 81 %	k. A.
LSS	T0: > 3 mm T1: \geq 4 mm	einfach; zwei Radiolog*innen zur Qualitätskontrolle bei 20 LDCT pro Zentrum	Baseline: 96 % (LDCT) und 93 % (CXR)	LDCT-Arm: 34/113 (30 %) CXR CXR-Arm: 8/230 (3,5 %) LDCT, wegen Screening: 1,3 % nach T1, 0,9 % nach T0
LUSI	\geq 5 mm bzw Wachstum VDT < 600 Tage	einfach; softwaregestützt mit Volumetrie	nach Randomisierung kein Baseline- LDCT: 1; Adhärenz gemittelt über alle Runden: 95,1 %	k. A.
MILD	NCN \geq 60 mm ³ oder 5-8 mm bzw. Wachstum > 25 % in 3 Monaten	doppelt; Volumetriesoftware (Siemens Syngo LungCARE)	nach Randomisierung kein Baseline- LDCT: 48 (3,2 %); Adhärenz: 95,1 % und 96,1 %	Kontrollarm: 1,2 %
NELSON	50 mm ³ oder 4,6 mm bzw. Wachstum VDT < 400 Tage	T0-T1 doppelt, dann einfach; semiautomatisch; Volumetriesoftware (Siemens Syngo LungCARE)	nach Randomisierung kein Baseline- LDCT: 4,5 %; Adhärenz gemittelt über T0-T3: 87,3 %	k. A.
NLST	\geq 4 mm	einfach	nach Randomisierung kein Baseline- LDCT: 368 (LDCT) vs. 625 (CXR); Adhärenz: 95 % vs. 93 %	Kontrollarm: 4,4 %
UKLS	> 3 mm oder > 15 mm ³ bzw. Wachstum VDT < 400 Tage	doppelt	nach Randomisierung kein Baseline- LDCT: 2 %	k. A.

CXR: chest X-ray; k. A.: keine Angabe; LDCT: low-dose CT; NCN: non-calcified nodule; NSN: non-solid nodule; PSN: part-solid nodule; T: Screeningzeitpunkt (T0 = Baseline, T1 = 1. Runde, T2 = 2. Runde, etc; T3 = über alle Screeningrunden); VDT: volume doubling time



Systematische Reviews

Zwanzig systematische Reviews wurden eingeschlossen (Tabelle 8). Die Reviews berichten Ergebnisse zu den meisten Endpunkten der Forschungsfrage und berücksichtigen zwischen ein und zwölf Studien. Diese Studien sind größtenteils identisch mit den hier berücksichtigten; keiner der systematischen Reviews enthält jedoch alle Publikationen, die nach den hier festgelegten Kriterien eingeschlossen wurden. Systematische Reviews, die für Institutionen des Gesundheitswesens durchgeführt wurden, sind zum Teil als Monographie und zusätzlich als Journalartikel publiziert. Viele systematische Reviews bewerten die Evidenzlage als unzureichend oder empfehlen ein Screening nur unter Vorbehalt. Die eingeschlossenen systematischen Reviews wurden zwischen 2006 und 2018 publiziert. Zu diesem Zeitpunkt lagen noch nicht die finalen Daten einiger wichtiger Studien wie der NELSON- und der LUSI-Studie vor [13, 14, 39]. Da die meisten Reviews anhand der damals vorhandenen Daten keinen statistisch signifikanten Vorteil des Screenings nachweisen konnten, bewerten sie dementsprechend die Evidenzlage als unzureichend und sprechen nur bedingte Empfehlungen für ein Lungenkrebscreening aus. Mit der Publikation neuerer RCT-Daten in den Jahren 2019 und 2020 wurden nach Abschluss der vorliegenden Recherche auch neuere systematische Reviews veröffentlicht, welche nun auf Basis der gesamten Studienevidenz einen Nutzen der Lungenkrebsfrüherkennung zeigen [61-64].



Tabelle 8: Untersuchte Endpunkte der eingeschlossenen systematischen Reviews

	Mortalität	Morbidität	Sicherheit, Schaden	Lebens- qualität	Strahlen- exposition	Rauch- verhalten	Testgüte	Anzahl berücksichtigter Studien (RCT bzw. SR)	Metaanalyse vorhanden (Anzahl berücksichtigter RCT)
Bach 2012 [65]	x	x	x		x			8	
Black 2006 [66]	x	x	x					1	
CADTH 2015 [67]	x	x	x					1	
Coureau 2016 [68]	x	x	x					10	
Fu 2016 [69]	x	x	x					9	x (4)
Gopal 2010 [70]		x	x					5	x
Humphrey 2013 [71]	x	x	x	x	x	x	x	7	x (3)
Humphrey 2013 [72]	x	x	x		x	x	x	4	x (4)
IHE 2014 [73]	x	x	x		x	x	x	2 SR	
Manser 2013 [74]	x	x	x					1	x (1)
Mazzone 2018 [75]	x	x	x	x				10	x
Peirson 2015 [76]	x	x	x					4	x (4)
Seigneurin 2014 [77]							x	7	
Slatore 2014 [78]			x					2	
Snowsill 2018 [79]	x	x	x	x	x	x	x	12	x (4)
Usman Ali 2016 [80]	x	x	x					6	x (4)
Wang 2016 [81]		x						8	x (8)
Wang 2018 [82]	x	x						4	x (4)
Wu 2016 [83]			x					3	
Yau 2007 [9]	x	x						2	

RCT: randomized controlled trial; SR: systematischer Review

2.2.2.3 Bewertung der eingeschlossenen Studien

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der einzelnen Studien hinsichtlich des primären Endpunkts Mortalität wurde anhand des Cochrane Risk of Bias Tools vorgenommen (Abbildung 4). Das Verzerrungsrisiko, welches sich aus dem Studiendesign ergibt, wurde für alle Studien bewertet, auch für diejenigen, die (noch) keine Mortalitätsergebnisse berichten. Alle bis auf eine Studie sind demnach von guter methodischer Qualität. Alle Studien führten zudem Berechnungen zur notwendigen Stichprobengröße durch. Die meisten nahmen dabei aber einen zu großen Effekt des Screenings an, sodass die Teilnehmendenzahlen dann doch zu gering waren, um statistisch signifikante Ergebnisse zu liefern (zu geringe Power). Bei mehreren Studien fehlen Angaben zur verdeckten Zuteilung der Studiengruppen (allocation concealment). Die Verblindung der Teilnehmenden und des Studienpersonals wurde in keiner Studie umgesetzt, was den praktischen Schwierigkeiten beim LDCT-Screening geschuldet ist. Trotzdem ist dieser Aspekt in der hier vorgenommenen Bewertung nicht als kritisch für das Verzerrungsrisiko eingestuft, da Mortalität ein objektiver Endpunkt ist. Zudem wurde die Todesursache (Lungenkrebs oder andere Ursache) in der Regel extern verblindet adjudiziert. Über die Standardkriterien hinaus gab es teilweise signifikante und relevante Baseline-Unterschiede zwischen den Studiengruppen (DANTE, DLCST, MILD).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
DANTE	+	?	+	+	+	+	+
Depiscan	+	?	+	+	+	?	+
DLCST	+	?	+	+	+	+	+
ITALUNG	+	+	+	+	+	+	+
LSS	+	+	+	?	+	+	+
LUSI	+	+	+	?	+	+	+
MILD	-	?	+	+	+	+	-
NELSON	+	+	+	+	+	+	+
NLST	+	?	+	+	+	+	+
UKLS	+	+	+	?	?	+	+

Abbildung 4: Bewertung des Verzerrungsrisikos für den Endpunkt (Lungenkrebs-)Mortalität

Grün bedeutet, es besteht kein Hinweis auf Verzerrung, gelb zeigt einen möglichen Hinweis auf Verzerrung oder unzureichende Informationen an, bei rot besteht ein hohes Verzerrungsrisiko.



Die MILD-Studie weist einige methodische Probleme auf. Ursprünglich war die Studie als Vergleich zwischen Screeningintervallen von einem und zwei Jahren geplant, später wurde eine Kontrollgruppe ohne Screening hinzugenommen. Außerdem war sie als multizentrische Studien geplant, aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten wurden letztlich nur Ergebnisse aus einem Zentrum veröffentlicht. Auch die Angemessenheit des Randomisierungsprozesses bleibt unklar.

Die DANTE-Studie hat nur Männer eingeschlossen. Da einige Studien (NLST, LUSI) berichten, dass Männer und Frauen in unterschiedlicher Weise vom Screening mittels LDCT zur Lungenkrebsfrüherkennung profitieren, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus der DANTE-Studie mit denen gemischt-geschlechtlicher Studien möglicherweise eingeschränkt.

Die Bewertung des Biasrisikos für Mortalität spiegelt das Verzerrungsrisiko auf Studienebene wieder und gilt in ähnlicher Weise für die meisten sekundären Endpunkte.

Das Verzerrungspotential für den subjektiv berichteten Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „psychosoziale Belastung“ wurde zusätzlich separat zu der oben durchgeführten Bewertung des Verzerrungspotentials für den primären Endpunkt Mortalität bewertet. Vier Studien evaluierten die psychosozialen Konsequenzen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Teilnehmenden eines LDCT-Screenings auf Lungenkrebs: DLCST [24-26], NELSON [46, 47, 84, 85], NLST [53] und UKLS [57].

Bei NELSON und NLST ist das Risiko für eine Verzerrung durch die Selektion der Teilnehmenden als unklar einzustufen, da hier nur Subgruppen der Studienpopulationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt wurden.

Die fehlende Verblindung von Teilnehmenden ist bei subjektiv berichteten Endpunkten grundsätzlich als Quelle für Verzerrung anzusehen.

Das Risiko für eine Verzerrung aufgrund unvollständiger Outcomedaten und den Umgang mit diesen ist als hoch einzustufen, da die Anzahl der auswertbaren Fragebögen über die Befragungsrunden hinweg bei den Kontrollgruppen in der Regel stärker zurückgegangen ist als bei den Interventionsgruppen. Bei Kearlev et al. [25] ist das Verzerrungspotential für diese Auswertung der DLCST-Studie als unklar einzustufen, da hier Verordnungsdaten von Antidepressiva und Anxiolytika analysiert wurden und es keine Angaben dazu gibt, wie viele der verordneten Medikamente wirklich eingenommen wurden. Eine intention-to-treat-Analyse (ITT) haben nur Aggestrup et al. [24] für einen Teildatensatz der DLCST-Studie durchgeführt. Brain et al. [57] berichten für die UKLS-Studie als einzige über eine Imputation von Mittelwerten bei fehlenden Daten.

Weiterhin ist für die Bewertung des Verzerrungspotentials für den subjektiv berichteten Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „psychosoziale Belastung“ zu beachten, dass die Bewertung der Lebensqualität allein dadurch beeinflusst worden sein könnte, dass für einige Teilnehmenden das Warten auf die Screeningergebnisse als belastend empfunden werden könnte. Das ist für die NLST-Studie relevant, da einige der Teilnehmenden Kenntnis des Screeningergebnisses zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung hatten und einige nicht. Diese Tatsache wird sich möglicherweise auf die Beantwortung der Fragen auswirken. Bei der DLCST-Studie könnte es zu einer Verzerrung kommen, da hier auch die Kontrollen jährlich in das Studienzentrum gekommen sind, ohne eine bildgebende Untersuchung zu erhalten.

2.2.3 Ergebnisse

2.2.3.1 Mortalität

Lungenkrebsmortalität

Der Effekt eines LDCT-Screenings auf die Lungenkrebsmortalität konnte anhand von fünf RCT analysiert werden (Abbildung 5) [19, 23, 27, 39, 49]. Die MILD-Studie berichtet die Mortalität als gemeinsames Ergebnis von beiden Screeningarmen (jährliches und 2-jähriges Screeningintervall). Von den fünf Studien zeigt nur die NLST eine statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität in der LDCT-Screeninggruppe gegenüber der Röntgen-Kontrollgruppe (risk ratio (RR)=0,85; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,75-0,96) [49]¹. Die restlichen vier Studien vergleichen die LDCT mit einer Kontrollgruppe ohne radiologisches Screening. Davon zeigen zwei eine Verringerung der Lungenkrebssterblichkeit, aber ohne statistische Signifikanz. Zusammen ergibt sich für die Subgruppe der Studien, mit einer Kontrollgruppe ohne radiologisches Screening eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität von etwa 15 % (RR=0,86; 95%-KI: 0,70-1,05). Die gemeinsame Analyse der Studien mit jeglicher Kontrollgruppe umfasst 67.313 Teilnehmende mit einer

¹Die erste Veröffentlichung der NLST-Studie berichtete noch unkorrigierte Ergebnisse mit einer relativen Lungenkrebsmortalitätsreduktion von 20,0 % (95%-KI: 6,8-26,7) [48]

Beobachtungszeit von 6,6 bis 10 Jahren und zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität von 15 % (RR=0,85; 95%-KI: 0,77-0,95). Die Metaanalyse liefert keinen Hinweis auf statistische Heterogenität ($I^2=0\%$). In einer Sensitivitätsanalyse ohne die methodisch weniger hochwertige MILD-Studie bleibt das Ergebnis relativ stabil zugunsten des LDCT-Screenings (RR=0,86; 95%-KI: 0,77-0,96).

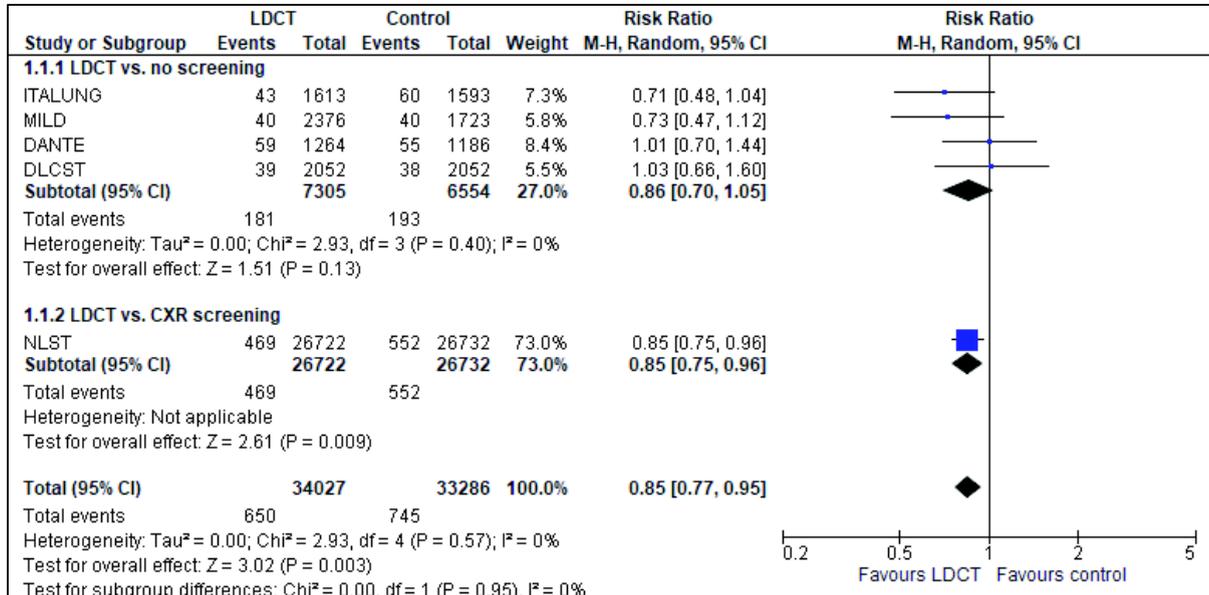


Abbildung 5: Forest Plot Lungenkrebsmortalität

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Rauten symbolisieren den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

Exkurs: Zusatzauswertung mit neuen Studienergebnissen

Nach Abschluss der Literaturrecherche wurden die Mortalitätsergebnisse von zwei weiteren Studien (LUSI und NELSON) sowie das erweiterte Follow-up der NLST-Studie veröffentlicht, außerdem liegen Mortalitätsergebnisse von der LSS-Studie als Kurzkommunikation vor [13-15, 32, 39]. Diese neueren Ergebnisse wurden in einer explorativen Zusatzanalyse berücksichtigt. Sie verändern die Aussage der primären Analyse nicht (Abbildung 6), geben aber Hinweise auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Tabelle 9). Die Daten der LUSI-Studie zeigen eine deutliche und statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität für Frauen, nicht aber für Männer [13]. Auch die NLST- und die NELSON-Studie zeigen einen größeren Effekt des Screenings für Frauen [15, 32]. Von den anderen Studien liegen keine Ergebnisse differenziert nach Geschlecht vor.

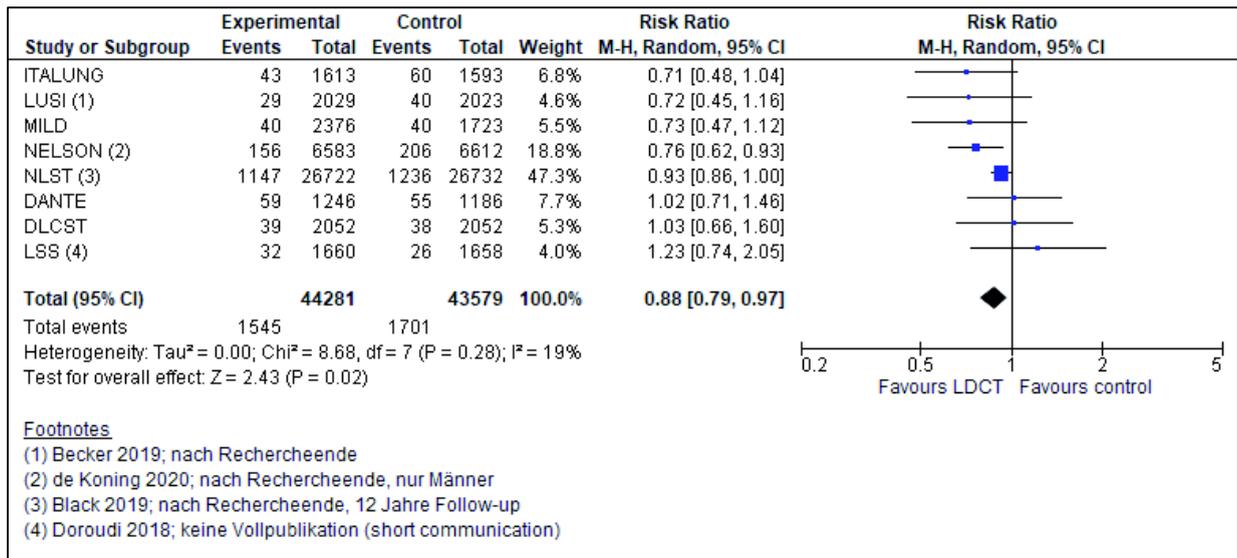


Abbildung 6: Forest Plot Lungenkrebsmortalität unter Berücksichtigung zusätzlicher Studienergebnisse
Quadrats mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Rauten symbolisieren den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

Tabelle 9: Geschlechtsunterschiede in der Reduktion der Lungenkrebsmortalität durch LDCT-Screening

Studie	Frauen [RR (95%-KI)]	Männer [RR (95%-KI)]
LUSI [13]	0,31 (0,1-0,94)	0,92 (0,54-1,58)
NLST [15]	0,74 (0,6-0,9)	0,92 (0,79-1,07)
NELSON [14]	0,67 (0,38-1,14)	0,76 (0,61-0,94)

KI: Konfidenzintervall; RR: risk ratio

Gesamtmortalität

Ergebnisse von sechs Studien (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NLST) wurden zur Analyse der Gesamtmortalität herangezogen (Abbildung 7). Diese zeigen mit einer Ausnahme (DLCST) alle tendenziell einen Vorteil des LDCT-Screenings und ergeben in der Metaanalyse eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität von 6 % (RR=0,94; 95%-KI: 0,89-0,99).

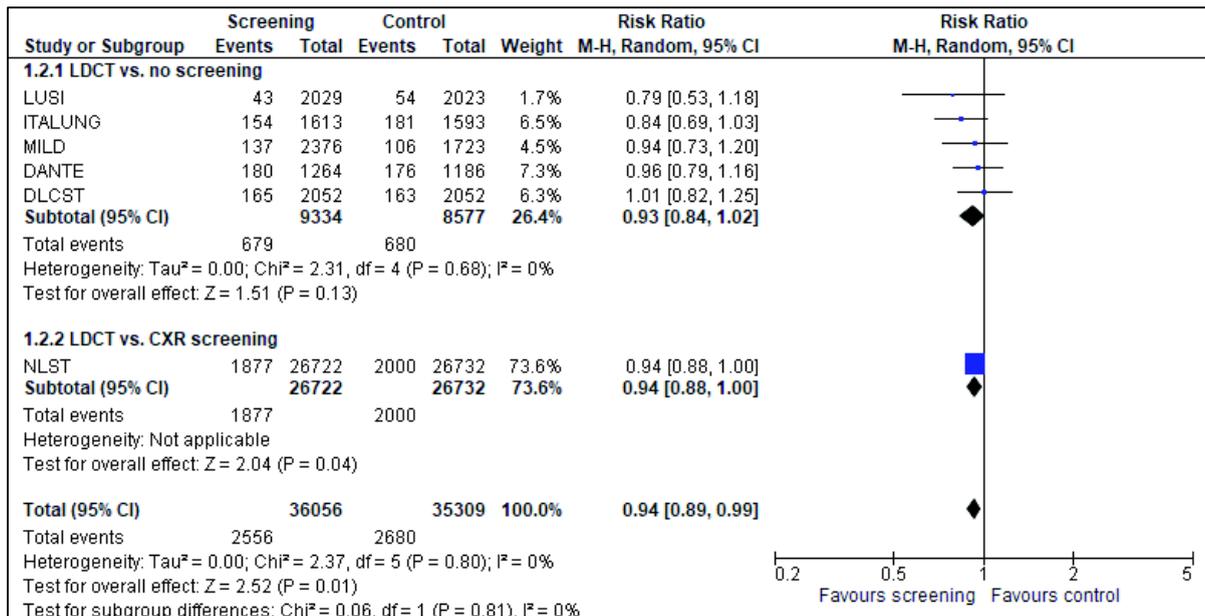


Abbildung 7: Forest Plot Gesamtmortalität

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Rauten symbolisieren den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

Der Vorteil des LDCT-Screenings bleibt auch in der Sensitivitätsanalyse ohne die MILD-Studie bestehen. In der Zusatzanalyse mit Berücksichtigung der neuesten Studienergebnisse [13-15, 32] zeigen die Ergebnisse ebenfalls einen Hinweis auf einen Vorteil des Screenings, auch wenn die Verringerung der Gesamtmortalität nicht mehr statistisch signifikant ist.

2.2.3.2 Morbidität

Acht Studien berichten die Krankheitshäufigkeit von Lungenkrebs in beiden Studienarmen [19, 21, 23, 27, 33, 38, 49, 56]. Der Anteil an Teilnehmenden mit Lungenkrebsdiagnose im gesamten Studienzeitraum liegt insgesamt über alle Studien und Studienarme zwischen 0 % im Kontrollarm der DEPISCAN Pilotstudie und 8 % im Screeningarm der DANTE-Studie. Der Anteil der Intervalltumoren, also der Lungentumoren in der Screeninggruppe, welche nicht durch die Screeninguntersuchung entdeckt wurden, reicht von 0 % in der UKLS-Studie bis 37 % in der DANTE- und ITALUNG-Studie.

Die Verteilung der Tumorstadien nach der Abklärungsdiagnostik unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und zeigt eine Verschiebung hin zu früheren Stadien in der Screeninggruppe (Einzeldarstellung der Studien im Anhang B.6). Über die Screeningarme und -zeitpunkte aller Studien hinweg wurden 44 % der Tumoren in Stadium I diagnostiziert und 29 % in Stadium IV, während in den Kontrollarmen 26 % in Stadium I und 41 % in Stadium IV waren (Abbildung 8)².

² Für die LUSI- und die NELSON-Studie sind die Angaben zur Stadienverteilung aus Publikationen, die nach Ende der Literaturrecherche veröffentlicht wurden.

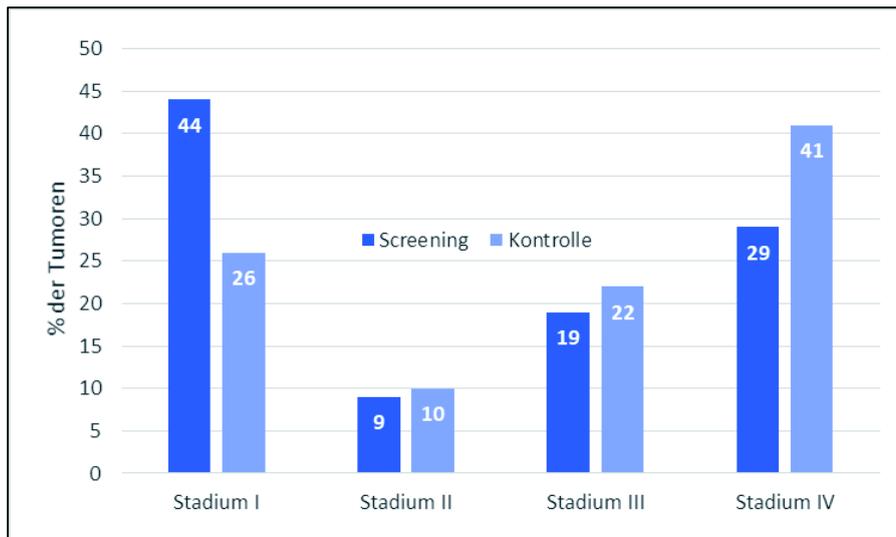


Abbildung 8: Stadienverteilung als Anteil (%) der Tumoren aller Studien

Der häufigste histologische Tumortyp im LDCT-Screening war das Adenokarzinom, gefolgt von Plattenepithel- und kleinzelligen Karzinomen (Anhang B.6). Auffallend war die geringere Häufigkeit von Adenokarzinomen in der Kontrollgruppe (34 % versus 41 %). Einige Studien sehen auch Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Tumorhistologie [13, 49].

2.2.3.3 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die psychosoziale Belastung wird im Vergleich von beiden Studienarmen im Rahmen von vier RCT untersucht: DLCST [24-26], NELSON [46, 47, 84], NLST [53] und UKLS [57]. Die Fragebogenerhebungen der NELSON- und NLST-Studie wurden nur bei einer ausgewählten Subgruppe durchgeführt, bei der DLCST- und der UKLS-Studie wurde die gesamte Studienpopulation eingeschlossen. Bei den Studien werden unterschiedliche Vergleiche der Studienarme (Intervention und/oder Kontrolle), der Screeningergebnisse (unbestimmt, negativ, richtig-positiv, falsch-positiv, signifikanter Zufallsbefund) und der Beobachtungsdauern (bis zu 5 Jahre nach Randomisierung) bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und/oder der psychosozialen Konsequenzen erfasst (Anhang B.7).

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Ergebnisse sagen, dass eine Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT – wenn überhaupt – nur einen kurzzeitigen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Statistisch signifikante Unterschiede waren in der Regel so gering, dass sie klinisch keine Bedeutung hatten.

2.2.3.4 Sicherheit und Schadenspotential

Zur Sicherheit einer Screeninguntersuchung trägt indirekt die Testgüte der verwendeten Untersuchungsmethode bei, insbesondere die Sensitivität und Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert sowie die Detektionsrate und die Anzahl falsch-positiver Testergebnisse. Falsch-negative Ergebnisse sind in den meisten RCT nicht direkt erfasst, die Anzahl von Intervalltumoren kann aber einen Hinweis auf Tumoren geben, die möglicherweise schon in einer vorangegangenen Screeningrunde hätten erkennbar sein können.

Als Schaden einer Screeninguntersuchung sind neben der Strahlenexposition und dem damit verbundenen Strahlenrisiko auch die Invasivität der Abklärungsdiagnostik sowie unter Umständen damit einhergehende Komplikationen zu nennen. Weiterhin sind Überdiagnosen zum Schaden einer Screeninguntersuchung zu zählen.

In den folgenden Abschnitten werden diese Punkte für die durch den systematischen Review identifizierten Studien beschrieben.



Testgüte

Die Testgüte umfasst neben Angaben zu Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (positive predictive value, PPV) und negativ prädiktiver Wert (negative predictive value, NPV) ebenfalls Informationen zu Lungenkrebs-Detektionsrate, Wiedereinbestellungsrate, Anzahl positiver LDCT-Befunde, Anzahl falsch-positiver LDCT-Befunde, Anteil falsch-positiver Befunde von allen LDCT-Untersuchungen sowie von allen positiven LDCT-Untersuchungen.

Lediglich für die Studien DANTE, MILD und NLST finden sich Angaben zu Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV. Die Werte für die Sensitivität liegen zwischen 68,5 % (MILD, jährliches Screening [40]) und 93,8 % (NLST [50]), die der Spezifität zwischen 73,4 % (NLST [50]) und 99,2 % (MILD, beide Screeningintervalle [40]). Für den PPV liegt der niedrigste Wert bei 3,8 % (NLST [50]) und der höchste bei 42,4 % (MILD, zweijährliches Screening [40]), der NPV liegt für alle drei Studien bei knapp 100 %.

Die Anzahl positiver LDCT-Befunde ist abhängig von der festgelegten Definition eines positiven Befundes im Rahmen der Früherkennung. Als positiver LDCT-Befund werden in den vorliegenden Studien Knoten mit einem Durchmesser von > 3 mm (LSS, UKLS) bis > 15 mm (DLCST) oder ab einem Volumen von 500 mm³ (NELSON, UKLS) angegeben (siehe Anhang B.5). Für die Auswertungen in diesem Bericht (Tabelle 11) werden die als unbestimmt klassifizierten LDCT-Befunde mit zu den positiven LDCT-Befunden gerechnet, da auch bei diesen Befunden eine weitere Diagnostik durchgeführt wird (z. B. LDCT-Kontrolle nach 3 oder 6 Monaten) und weiterhin nur so eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien hergestellt werden kann. Werden in den RCT insbesondere auch kleine Knoten als positiver LDCT-Befund gewertet, so ergeben sich zwangsläufig große Anzahlen positiver und in der Folge auch falsch-positiver LDCT-Befunde. So werden beispielsweise 24 % aller LDCT in der NLST-Studie als positive Befunde (> 4 mm) interpretiert, wovon in der Abklärung bei 96,4 % der Verdacht Lungenkrebs nicht bestätigt werden konnte und die damit als falsch-positive Befunde zu werten sind. Den niedrigsten Anteil falsch-positiver LDCT-Befunde weist die MILD-Studie mit 84,9 % aller positiven LDCT-Befunde auf.

Tabelle 10: Angaben zur Testgüte

Studie	Sensitivität (95%-KI) [%]	Spezifität (95%-KI) [%]	PPV (95%-KI) [%]	NPV (95%-KI) [%]
DANTE [19]	Tt: 79,5 (77,2-81,7)	Tt: 75,5 (73,0-77,9)	Tt: 18,6 (16,5-20,9)	Tt: 98,1 (97,2-98,8)
DEPISCAN	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
DLCST	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ITALUNG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
LSS	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
LUSI	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MILD ^a [40]	68,5 (52,8-87) und 73,5 (55,2-89,9)	99,2 (99-99,3) und 99,2 (99,1-99,4)	40,6 (34,1-46,2) und 42,4 (35,9-49,3)	99,7 (99,6-99,9) und 99,8 (99,5-100)
NELSON	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
NLST [50]	T0: 93,8 (90,6-96,3)	T0: 73,4 (72,8-73,9)	T0: 3,8 (3,3-4,2)	T0: 99,9 (99,86-99,94)
UKLS	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NPV: negativ predictive value; PPV: positiv predictive value; T: Screeningzeitpunkt (T0 = Baseline, T1 = 1. Runde, T2 = 2. Runde, etc; Tt = über alle Screeningrunden)

^a Angaben für beide Screeningintervalle (ein und zwei Jahre)



Tabelle 11: Testcharakteristika der Screening-LDCT

Studie	Anzahl LDCT gesamt ^b	Anzahl (Anteil [%] ^a) positiver + unbestimmter LDCT gesamt	Detektrationsrate ^d Lungenkrebs [%]	Recall rate [%]	Anzahl FP LDCT ^e	Anteil FP von LDCT gesamt [%]	Anteil FP von allen unbestimmten und positiven LDCT [%]
DANTE [19]	6.482 ^a	355 (5,5) Personen	Tt: 5,3	28,1	251 Personen ^a	3,9 Personen ^a	
DEPISCAN [21]	336	81 (24,1)	Tt: 2,4	24 ^a	73 ^a	21,7 ^a	90 ^a
DLCST [22]	9.800	512 (5,2) Knoten > 5 mm	T0: 0,83 Tt: 0,70	T0: 7,6 T1: 1,0 T2: 1,2 T3: 0,9 T4: 1,3	412	4,2 Knoten ^a (T0: 7,9; T1: 1,7; T2: 2; T3: 1,6; T4: 1,9)	T0: 91
ITALUNG [29]	5.333	1044 ^a (19,6)	T0: 1,5 Tt: 0,5	T0: 30,3 Tt: 52,7	977 ^a	18,3 ^a	93,6 ^a
LSS [33]	2.984	655 (22,0)	T0: 1,9 (30 LC /1586) Tt: 0,57	T0: 25,8 Tt: 34,5	613 ^a	20,5 ^a	93,6 ^a
LUSI [36]	7.595	716 (9,4)	T0: 1,1 T3: 0,4	T0: 22,2 T4: 5,7	665	8,8	92,9
MILD ^c [40]	11.608	91 (0,8) + 177 (1,5) und 59 (0,5) + 158 (1,4) T0: 120 + 1451 T1: 90 + 480 T2: 89 + 471 T3: 86 + 101 Tt: 385 (1,3) + 2503 (8,4); final positiv: 598 (2,0)	T0: 0,96 und 0,52 Tt: 0,56 und 0,56	T0: 14,8 und 13,7 Tt: 5,81 und 6,97	412	3,5 ^a	84,9
NELSON [41]	29.737		T0: 0,9 T1: 0,8 T2: 1,1 Tt: 3,2	T0: 20,4 ^a T1: 7,5 T2: 7,8 T3: 3,5	2633 ^a	8,9 ^a	91,2 ^a
NLST [50]	75.126	18146 (24,2)	T0: 1,1	T0: 27,3 T1: 27,9 T2: 16,8 Tt: 24,2 (39,1 mit mind. 1 pos. LDCT)	17677 ^a	23,5 ^a	96,4
UKLS [56]	1.994	536 (26,9)	T0: 2,1	26,9 ^a	494 ^a	24,8 ^a	92,2 ^a

FP: false positive; LC: lung cancer; LDCT: low-dose CT; T: Screeningzeitpunkt (T0 = Baseline, T1 = 1. Runde, T2 = 2. Runde, etc); Tt = über alle Screeningrunden)

^a eigene Berechnung; ^b inkl. möglicher vorzeitiger Kontroll-CT nach z. B. 3 oder 6 Monaten; ^c Angaben für beide Screeningintervalle (ein und zwei Jahre); ^d Anzahl der Lungenkrebs; ^e Anzahl FP LDCT = Anzahl positiver Screening-LDCT + Anzahl positiver Kontroll-LDCT – Anzahl positiver Lungenkrebsbefunde nach klinischer Abklärung

Abbildung 9 zeigt exemplarisch für die LUSI-Studie das Verhältnis von gescreenten Teilnehmenden zur Wiedereinbestellungsrate (recall rate) und den bestätigten Lungenkrebsfällen in der ersten Screeningrunde (Baseline). Da in der ersten Runde die meisten prävalenten Fälle entdeckt werden, nehmen in den Folgerunden sowohl die Wiedereinbestellungsrate als auch die Detektionsrate tendenziell ab (siehe Tabelle 11).

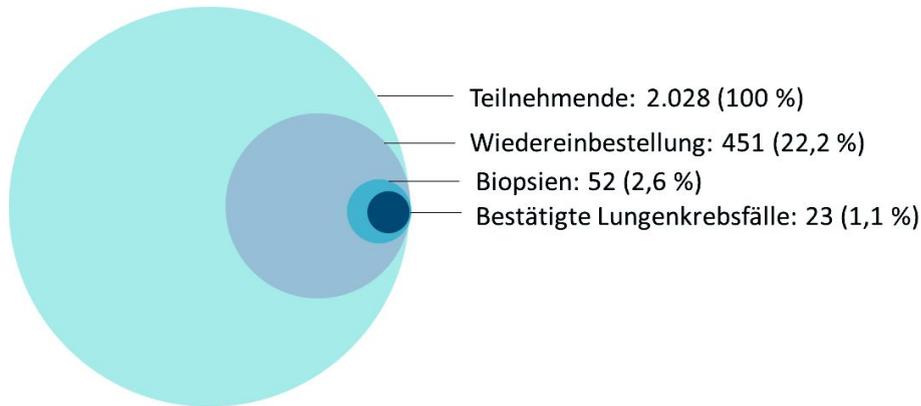


Abbildung 9: Ergebnisse der 1. Screeningrunde der LUSI-Studie

Strahlenexposition und -risiko

Die Strahlenexposition wird bei fünf Studien als effektive Dosis pro LDCT-Untersuchung angegeben, eine Analyse der Strahlenrisiken fand in diesen Studien nicht statt. Die Expositionswerte lagen bei drei Studien zwischen ca. 1 mSv (DLCST) und 1,4 mSv (ITALUNG, NLST). Für LUSI, NELSON und UKLS wurden lediglich die Zielwerte publiziert; diese lagen bei < 1,6-2,0 mSv (LUSI), < 1,6 mSv (NELSON) und < 2,0 mSv (UKLS).

Zusätzlich werden bei ITALUNG und NLST Organdosen für die Lunge und die Brust angegeben. Die Werte liegen in Abhängigkeit von der cranio-caudalen Ausdehnung für die Lunge bei 3,4 mGy bzw. 3,6 mGy (ITALUNG) und < 5,0 mGy (NLST) sowie für die Brust bei 3,0 mGy (ITALUNG) bzw. 4,9 mGy (NLST). Im Vergleich zu den in den Studien eingesetzten CT-Geräten sind Aufnahmen mit Geräten der neuesten Generation bei mindestens gleicher Bildqualität mit einer niedrigeren Strahlenexposition verbunden. Dadurch wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstiger.

Tabelle 12: Strahlenexposition

Studie	Effektive Dosis pro LDCT-Untersuchung [mSv]	Organdosis Lunge [mGy]	Organdosis Brust [mGy]
DLCST [23]	ca. 1		
ITALUNG [31]	sV: 1,2 (0,4-2,0) IV: 1,4 (0,4-2,2)	sV: 3,4 (1,2-5,4) IV: 3,6 (1,3-5,7)	sV: 3,0 (1,0-4,7) IV: 3,0 (1,1-4,8)
LUSI [37]	Ziel < 1,6-2,0		
NLST [54] [55]	Larke: 1,4 ^a Lee: 2,10-2,80 ^b Lee: 2,29-2,71 ^c	Larke: < 5 ^d Lee: 3,90-4,93 ^b Lee: 4,28-5,03 ^c	Larke: 4,9 ^e Lee: 4,21-4,56 ^b Lee: 3,65-4,78 ^c
UKLS [56]	Ziel < 2		

IV: long volume (cranio-caudale Ausdehnung mit 29,5 cm); Mittelwert und Range berechnet basierend auf Standardmensch; sV: short volume (cranio-caudale Ausdehnung mit 22,5 cm); Mittelwert und Range berechnet basierend auf Standardmensch

^a geschätzte durchschnittliche effektive Dosis basierend auf Standardmensch (Mittelwert über alle verwendeten LDCT); ^b Median bezogen auf Teilnehmende (Wert für Übergewichtige - Wert für Untergewichtige); ^c Median bezogen auf Standardmensch (Wert für Untergewichtige - Wert für Übergewichtige); ^d geschätzte Organdosis (aus Abbildung abgelesen); lt. Lee [55] 4,7 mGy (berechneter Mittelwert); ^e Mittelwert oder Median

Invasive Abklärungsdiagnostik und Komplikationen

Verbunden mit dem Lungenkrebscreening ist bei auffälligen Befunden unter Umständen auch ein invasiver Eingriff zur Abklärung eines Befundes, welcher zu Komplikationen führen kann. Insgesamt publizieren acht Studien Angaben zu invasiven Eingriffen, zu Komplikationen liegen bei der Hälfte der Studien Angaben vor, zur Mortalität nach Abklärung von fünf Studien. Der Anteil invasiver Abklärungsdiagnostik nach positivem LDCT-Befund variiert zwischen 5,1 % (ITALUNG) und 19,4 % (NELSON), der Anteil Teilnehmender im LDCT-Arm mit mindestens einer Komplikation bei (invasiver) Abklärung liegt zwischen 0,2 % (LSS) und 1,7 % (DANTE).

Tabelle 13: Invasive Abklärungsdiagnostik und Komplikationen

Studie	Anzahl Personen im LDCT-Arm	Anzahl invasiver Abklärungsdiagnostik	Anteil invasiver Abklärungsdiagnostik nach final positivem Befund [%]	Anzahl (Anteil [%]) invasiver Abklärungsdiagnostik mit benignem Befund	Anzahl (Anteil ^b [%]) weitere bildgebende Abklärungsdiagnostik	Anzahl (Anteil ^b [%]) der Komplikationen bei (invasiver) Abklärung	Anzahl (Anteil ^b [%]) Todesfälle nach invasiver Abklärung
DANTE	1.264	144 Personen	9,7	17 (11,8)	k. A.	22 (1,7)	3 (0,2)
ITALUNG	1.613	38 Prozeduren	5,1	6 (15,8)	102 (6,3)	k. A.	6 (0,4)
LSS	1.660	66 Personen	10,1	19 (28,8)	50 (3,0)	4 (0,2)	0
LUSI	2.029	81 Biopsien	10,1	23 (28,4)	k. A.	k. A.	k. A.
MILD ^a	1.190 + 1.186	13 Personen mit 45 Prozeduren	k. A.	3 Resektionen (6,7)	85 (7,1) und 44 (3,7)	k. A.	k. A.
NELSON	7.915	416 Prozeduren in T0-T1	19,4	183 (44,0) in T0-T1	90 (1,1) in T0-T1	k. A.	0
NLST	26.722	1.075 Prozeduren	5,9	457 (42,5)	4.018	184 (0,6)	10 (0,04)
UKLS	2.028	30 Personen	5,6	12	50	k. A.	k. A.

k. A.: keine Angabe

^a Angaben für beide Screeningintervalle (ein und zwei Jahre); ^b Anteil bezogen auf die Anzahl der Teilnehmenden im LDCT-Arm

Überdiagnose

Überdiagnose wird definiert als Nachweis – normalerweise bei Screeninguntersuchungen – einer Erkrankung, welche ohne (Screening-)Untersuchung klinisch nicht manifest geworden wäre. Überdiagnose wird als Schaden einer Screeninguntersuchung angesehen und kann zu Folgemaßnahmen, Wiederholungsuntersuchungen und unnötigen Behandlungen führen.

Nur wenige der eingeschlossenen Publikationen berichten über die Abschätzungen zur Überdiagnose von Lungenkrebs bei LDCT-Screening. Patz et al. [51] werten die Daten der NLST-Studie bezüglich Überdiagnose aus. Die Autor*innen berechnen Überdiagnose als Überschuss an Lungenkrebsdiagnosen in der Screeninggruppe (LDCT) im Vergleich zur Kontrollgruppe (CXR). Dieser Überschuss wird dann durch einen Nenner geteilt, der für den Screeningarm einmal nur die mittels LDCT entdeckten und im Rahmen der Abklärung verifizierten Lungenkrebsfälle berücksichtigt ($P_{\text{screening}}^3$) und bei der zweiten Variante alle diagnostizierten Lungenkrebsfälle inklusive der Intervalltumoren (P_{all}^4). Die mittlere Follow-up-Dauer betrug in der Screening- sowie in der Kontrollgruppe jeweils 6,4 Jahre. Am Ende der NLST-Studie gab es 1089 Lungenkrebsfälle im Screeningarm (649 mittels LDCT entdeckt) und 969 Fälle von Lungenkrebs im Kontrollarm. Somit ergibt sich für die Wahrscheinlichkeit $P_{\text{screening}}^5$ ein Wert von 18,5 % (95%-KI: 5,4-30,6), dass ein mittels LDCT-Screening entdeckter Lungenkrebs eine Überdiagnose ist.

$$^3 P_{\text{screening}} = \frac{\text{Anzahl Lungenkarzinome}_{\text{Screeninggruppe}} - \text{Anzahl Lungenkarzinome}_{\text{Kontrollgruppe}}}{\text{Anzahl Lungenkarzinome}_{\text{Screeninggruppe mittels LDCT diagnostiziert}}}$$

$$^4 P_{\text{all}} = \frac{\text{Anzahl Lungenkarzinome}_{\text{Screeninggruppe}} - \text{Anzahl Lungenkarzinome}_{\text{Kontrollgruppe}}}{\text{Anzahl Lungenkarzinome}_{\text{Screeninggruppe}}}$$

$$^5 P_{\text{screening}} = (1089-969)/649 = 120/649 = 0,1849$$



Für die Wahrscheinlichkeit P_{all}^6 liegt der Wert bei 11,0 % (95%-KI: 3,2-18,2), dass ein im LDCT-Arm entdeckter Lungenkrebs eine Überdiagnose ist. Zu beachten ist, dass Patz et al. nicht für die Anzahl der Personen pro Studienarm standardisiert hat. Das wahre Ausmaß an Überdiagnose in der NLST-Studie dürfte eher höher liegen, da auch die Kontrollgruppe eine Intervention (CXR) mit Potential für Überdiagnose erhielt. Jedoch dürfte die Follow-up-Dauer zu kurz sein, um zwischen Überdiagnose und einem Effekt der vorverlegten Diagnose im asymptomatischen Zustand (lead time) zu differenzieren [51].

Jenseits der systematischen Literaturrecherche finden sich zusätzlich Publikationen zu den eingeschlossenen Studien, die zu Überdiagnose berichten. Heleno et al. [86] publizieren eine post-hoc-Analyse im Rahmen der DLCST-Studie. Sie schätzen die Wahrscheinlichkeit für eine Überdiagnose 5 Jahre nach der letzten von 5 Screeningrunden, sodass sich eine Follow-up-Dauer von bis zu 10 Jahren nach Randomisierung ergibt. Sie legen 96 Teilnehmende mit Lungentumoren (davon 64 Tumoren mittels Screening entdeckt) in der Screeninggruppe und 53 Teilnehmende mit Lungentumoren in der Kontrollgruppe zugrunde. Sie verwenden eine der Methoden von Patz et al. ($P_{\text{screening}}^3$, [51]) und berechnen so die Wahrscheinlichkeit für eine Überdiagnose von 67,2 % (95%-KI: 37,1-95,4).

Paci et al. [27] berichten für die ITALUNG-Studie nach einer Follow-up-Dauer von im Median 8,5 Jahren eine Lungenkrebsinzidenz von 67 Lungentumoren in der Screening- und 71 in der Kontrollgruppe (jeweils inkl. Intervalltumoren). Ein Vergleich der annähernd gleichen Anzahlen von Lungentumoren der Screening- und Kontrollgruppe sowie einer fast gleichen Anzahl von Personen in beiden Studienarmen deutet nach Ansicht der Autor*innen jedoch nicht auf Überdiagnose hin.

Reich und Kim [87] schätzen Überdiagnose anhand von drei europäischen Studien (DLCST [23], MILD [38], DANTE [19]), welche sie für die Berechnung poolen. Sie verwenden die von Patz et al. [51] verwendete Formel $P_{\text{screening}}^3$, bei der definitionsgemäß die Intervalltumoren nicht mit in die Berechnung eingehen. Zusammen können in den drei Studien 263 Lungenkrebsfälle mittels Screening diagnostiziert werden (100 bei DLCST, 59 bei MILD, 104 bei DANTE), in den nicht gescreenten Kontrollen insgesamt 153 (53 bei DLCST, 28 bei MILD, 72 bei DANTE). Somit ergibt sich für die drei gepoolten Studien eine Wahrscheinlichkeit von 41,8 %, dass ein mittels LDCT-Screening entdeckter Lungenkrebs eine Überdiagnose ist [87].

Brodersen et al. [88] schließen in eine Metaanalyse fünf RCT ein (DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON) und errechnen analog zu der Berechnung $P_{\text{screening}}^3$ von Patz et al. [51] eine Wahrscheinlichkeit von 38 % (95%-KI: 14-63), dass ein mittels LDCT-Screening entdeckter Lungenkrebs eine Überdiagnose ist.

Zum Vergleich sind in Tabelle 14 die Wahrscheinlichkeiten $P_{\text{screening}}^3$ für die eingeschlossenen Studien angegeben. Die Berechnungen beruhen auf der Methode von Patz et al. [51]. Je nach Studie zeigt sich für das Vorliegen einer Überdiagnose eine weite Spanne zwischen 18,5 % und 87,5 %. Zu beachten ist, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Überdiagnose stark von der individuellen Lebenserwartung des/der Teilnehmenden sowie der Follow-up-Dauer nach der letzten Screeninguntersuchung im Rahmen der Studie abhängt.

⁶ $P_{\text{all}} = (1089-969)/1089 = 120/1089 = 0,1102$



Tabelle 14: Berechnete Wahrscheinlichkeit $P_{\text{screening}}^3$, dass ein mittels LDCT-Screening entdeckter Lungentumor eine Überdiagnose darstellt

Studie	Anzahl Lungentumoren (davon mittels LDCT entdeckt)		$P_{\text{screening}}^3$ [%]	Follow-up-Dauer nach letztem Screening [Jahre]
	Screening	Kontrolle		
DANTE	104 (66)	72	48,5	3
DEPISCAN ^{a, b}	8 (8)	1	87,5	0
DLCST	100 (68)	53	69,1	5
ITALUNG	67 (38)	71	k. A. ⁹	5
LSS ^{a, c}	40 (38)	20	52,6	0
LUSI ^d	85 (69)	67	26,1	3
MILD ^e	98 (71)	60	53,5	k. A.
NELSON ^f	344 (203)	304	19,7	4,5
NLST ^a	1089 (649)	969	18,5	4-5
UKLS ^b	42 (42)	k. A.	k. A.	k. A.

k. A. keine Angabe

^a Kontrolle mittels CXR; ^b Angaben nur zum Baseline-Screening; ^c fraglich, ob mit oder ohne Intervalltumoren; ^d Anzahl Lungentumoren aus [13]; ^e 1- und 2-jähriges Screeningintervall zusammengefasst; ^f Angaben nur für Männer [14]; ⁹ kein Hinweis auf Überdiagnose (rein rechnerisch würde sich sein Wert von -10,5 % ergeben, da die Anzahl der Lungenkrebsfälle in der Kontrollgruppe größer ist als in der Screeninggruppe)

Zufallsbefunde

Im Screening-LDCT können auch andere auffällige Befunde jenseits von lungenkrebsverdächtigen Läsionen entdeckt werden. Welche Befunde als Zufallsbefunde gewertet werden, ist in den Studien nicht durchgängig und einheitlich definiert.

Die frühe Abklärung von Zufallsbefunden kann dem/der Patient*in zugutekommen, andererseits auch Beunruhigung und unnötige Untersuchungen mit sich bringen. Der Umgang mit Zufallsbefunden – die Information der Teilnehmenden und das weitere Prozedere – ist für vier Studien angegeben, die Häufigkeit für sechs Studien zumindest für Subgruppen. Demnach treten Zufallsbefunde bei bis zu 75 % der Screeningteilnehmenden auf, nur bei weniger als 1 % handelt es sich dabei um Malignome.

Tabelle 15: Zufallsbefunde in der Screeninggruppe

Studie	Vorgehensweise	Auffälligkeiten ohne Lungenkrebsverdacht	Klinisch bedeutsame Auffälligkeit	Personen mit malignem Zufallsbefund
DANTE [19]	k. A.	26 (9,5 %)	k. A.	3 (0,24 %)
DEPISCAN [21]	k. A.	100 (26 %)	k. A.	0
DLCST [89]	Information der Teilnehmenden über klinisch relevante Befunde außerhalb der Lunge/Bronchien und Überweisung zu weiterer Behandlung	k. A.	k. A.	k. A.
ITALUNG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
LSS [34]	k. A.	217 Teilnehmende mit Auffälligkeiten (13,1 %)	k. A.	1
LUSI	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MILD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
NELSON [90]	Weiterleitung aller klinisch relevanten Auffälligkeiten an behandelnde Ärzt*innen mit Empfehlung weiterer Diagnostik	2.060 bei 1.446 Teilnehmenden von insgesamt 1.929 Teilnehmenden (75 %) ^a	144 bei 129 (6,7 %) Teilnehmenden	1 (0,05 %)



Studie	Vorgehensweise	Auffälligkeiten ohne Lungenkrebsverdacht	Klinisch bedeutsame Auffälligkeit	Personen mit malignem Zufallsbefund
NLST [52]	und Information der Teilnehmenden Radiolog*innen bewerten auffällige Befunde nach klinischer Bedeutung; keine Vorgaben zum weiteren Vorgehen	10.166 (58,7 %) Teilnehmende ^a mit ≥ 1 extrapulmonalen Auffälligkeit	k. A.	67 (0,39 %)
UKLS [56]	Bei klinisch relevanten Befunden Überweisung zu Spezialist*innen oder behandelnden Ärzt*innen	128 (5 %), 18 davon extrathorakal	k. A.	k. A.

k. A.: keine Angabe

^a nur Teilpopulation berücksichtigt

2.2.3.5 Änderung des Rauchverhaltens

Das Rauchverhalten von Personen kann durch die Teilnahme an einem Screening zur Früherkennung von Lungenkrebs beeinflusst werden. Einerseits kann es motivieren, aufgrund eines geschärften Bewusstseins für das Risiko, welches mit dem Rauchen verbunden ist, dieses zu beenden. Andererseits kann aber auch durch negative Untersuchungsergebnisse eine möglicherweise falsche Sicherheit vorgetauscht werden und die Personen unverändert weiter rauchen oder sogar den Konsum noch steigern lassen.

Aus den Referenzen der elektronischen Datenbankrecherche sowie deren Literaturangaben konnten insgesamt sieben Studien (DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON, NLST, UKLS) relevante Angaben zur Änderung des Rauchverhaltens der Teilnehmenden identifiziert werden. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse findet sich in zwei Tabellen im Anhang B.8.

Bei allen Studien wurde den Rauchenden (Screening- und Kontrollgruppe) entweder eine schriftliche Information zur Rauchentwöhnung zur Verfügung gestellt oder die kostenlose Teilnahme an einem Rauchentwöhnungsprogramm angeboten. Einige Studien haben zusätzlich eine kurze Beratung zur Rauchentwöhnung zu einem oder mehreren Zeitpunkten durchgeführt (DLCST, MILD, freiwillige Subgruppe von LUSI). Alle Studien haben das Rauchverhalten zu ggf. mehreren oder unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Eine einzige Studie (MILD) setzt in einer Subgruppe (Personen, die nach vier Jahren Screening weiterhin rauchten) eine Kombination aus Medikament (Varenicline) und Verhaltenstherapie zur Rauchentwöhnung ein. Sowohl bei einer schriftlichen Information (NELSON [91] und UKLS [92]) als auch bei einer Beratung zur Rauchentwöhnung (DLCST [93] und LUSI [94]) ging in beiden Studienarmen die Rauchintensität bzw. der Anteil an Rauchenden annähernd gleichermaßen zurück. Die Kombination aus Medikament und Verhaltenstherapie führte nach einem Jahr ebenfalls zu einem – jedoch unterschiedlich stark ausgeprägten – Rauchstopp in beiden Studienarmen von MILD [95]. Zusammenfassend ist für diese drei Maßnahmen festzustellen, dass der Anteil von Teilnehmenden mit einem Rauchstopp in beiden Studienarmen zwischen 10 % und 24 % liegt.

Weiterhin erforschten einige Studien, wie sich das Ergebnis der Screeninguntersuchung auf das Rauchverhalten auswirkt (DLCST, NELSON, NLST) bzw. welchen Einfluss die eigene Motivation zum Rauchstopp auf das Rauchverhalten der Teilnehmenden hat (DLCST). Dabei zeigt sich, dass ein positiver Baseline-Befund (DLCST [96], NELSON [97], NLST[97-99]) sowie eine hohe Baseline-Motivation zum Rauchstopp (DLCST [93, 98]) insgesamt zu einer teils signifikant höheren Rauchentwöhnung führten.

Welche der genannten Maßnahmen und Einflussfaktoren den größten Effekt hat, kann aufgrund der Heterogenität der Angaben zu den Ergebnissen nur schwer abgeschätzt werden. Ebenso kann die Nachhaltigkeit der Rauchentwöhnung über den Zeitraum des Screenings hinaus nicht beurteilt werden.

2.3 ZUSÄTZLICHE INFORMATIONSQUELLEN: LEITLINIEN

Verschiedene nationale und internationale Fachgesellschaften und Organisationen haben Bewertungen und Empfehlungen zum LDCT-Screening abgegeben. Die deutsche S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ spricht eine „Kann“-Empfehlung für eine Früherkennung für Personen entsprechend den NLST-Einschlusskriterien sowie für Personen mit zusätzlichen Risikofaktoren aus, sofern es innerhalb eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms erfolgt und gewisse Rahmenbedingungen eingehalten werden [8]. Diese Empfehlung ist derzeit allerdings in dieser Form nicht mit dem Strahlenschutzgesetz vereinbar, da derzeit keine Zulassungsverordnung des BMU für eine Lungenkrebsfrüherkennung existiert.



Tabelle 16: S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ [8]

Empfehlungs-grad	Evidenzbasierte Empfehlung
0	5.2 Asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter zwischen 55 und 74 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥ 30 Packungsjahren und weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz kann eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT unter den in Empfehlung 5.4. genannten Rahmenbedingungen angeboten werden.
0	5.3 Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter ≥ 50 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥ 20 Packungsjahren und einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren kann eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT unter den in Empfehlung 5.4. genannten Rahmenbedingungen angeboten werden. Risikofaktoren: Z. n. Lungenkarzinom, positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, Z. n. HNO-Malignom oder anderer Rauchen-assoziiertes Malignom, Z. n. Lymphom-Erkrankung, Asbestexposition, COPD, Lungenfibrose.
B	5.4 Eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT sollte mindestens für 2 Jahre und unter folgenden Rahmenbedingungen erfolgen: <ol style="list-style-type: none">1. Multidisziplinäres Behandlungsteam mindestens unter Beteiligung von Fachärzten/innen für Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, und Radiotherapie, idealerweise in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum (DKG);2. Begleitender Raucher-Entwöhnung,3. Fortlaufende Dokumentation und Befundvergleich,4. Innerhalb eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms.

Empfehlungsgrad 0: offene Empfehlung („kann“); Empfehlungsgrad B: Empfehlung („sollte“)

Die internationalen Leitlinien, vornehmlich aus den USA, Kanada, UK, Australien und Japan [100], teilen nicht eine einheitliche Einschätzung zum Lungenkrebscreening. Sofern ein Screening empfohlen wird, umfasst dieses eine jährliche LDCT und richtet sich häufig an Teilnehmende entsprechend den Kriterien der NLST-Studie (Tabelle 17).



Tabelle 17: Übersicht über internationale Leitlinien und empfohlene Teilnahme Kriterien zum Zeitpunkt der Bewertung

Institution	Erscheinungsjahr	Alter [Jahre]	Exposition mind. [Packungsjahre]	Ex-Rauchende seit max. [Jahre]	Weitere Merkmale
American Association of Thoracic Surgeons [101]	2012	55-79 50	30 20	15	5-Jahresrisiko > 5 %
American College of Chest Physicians [75]	2018	55-74	30	15	
American Cancer Society [102]	2012	55-74	30	15	
American Lung Association [103]	2015	55-74	30	15	
American Society of Clinical Oncology [65]	2012	55-74	30	15	
National Comprehensive Cancer Network [104]	2018	55-74 50	30 20	15	Weiterer Risikofaktor vorhanden
US Preventive Services Task Force [105]	2013	55-80	30	15	Nicht bei eingeschränkter Lebenserwartung
Canadian Task Force on Preventive Health Care [106]	2016	55-74	30	15	Bis zu drei Screeningrunden
American Academy of Family Physicians [107]	2013	Unzureichende Evidenz für Empfehlung			
Australian Government [108]	2015	Keine Empfehlung für Screening			
UK National Screening Committee [109]	2006	Keine Empfehlung für allgemeines Screeningprogramm			

2.4 STRAHLENRISIKO

2.4.1 Hintergrund

Aufgrund der relativ niedrigen Strahlenexposition, die mit LDCT-Screeninguntersuchungen einhergeht, wird im Folgenden lediglich auf stochastische Strahlenwirkungen eingegangen und hierbei speziell auf die strahlenbedingte Entstehung maligner Erkrankungen, die Jahre bis Jahrzehnte nach Strahlenexposition auftreten können. Üblicherweise wird eine minimale Latenzzeit von fünf Jahren für bösartige solide Tumoren bzw. von zwei Jahren für Leukämien angenommen.

Das Risiko strahlenbedingter Krebserkrankungen und Leukämien wird aus strahlenepidemiologischen Studien zumeist höher strahlenexponierter Personengruppen abgeleitet, bei denen im Vergleich zu nicht-exponierten Personen erhöhte Krebsraten beobachtet wurden. Strahlenepidemiologisch ist eine signifikante Erhöhung des Krebsrisikos allerdings erst bei Dosiswerten nachzuweisen, die sehr viel höher sind als die mit den meisten Röntgenuntersuchungen verbundene Strahlendosis. Selbst für eine große Anzahl von Personen, die geringen Dosen von nur einigen Millisievert ausgesetzt sind, sind stochastische Strahlenwirkungen statistisch nicht direkt belegbar [110]. Für den Niedrigdosisbereich lassen sich somit keine sicheren Angaben zum Verlauf der Dosis-Effekt-Kurve machen, so dass man auf eine Extrapolation der im höheren Dosisbereich beobachtbaren Wirkungen hin zu kleinen Dosen angewiesen ist. Hierzu wird im Strahlenschutz von einem linearen Zusammenhang zwischen Krebsrisiko und Dosis ohne Annahme einer Schwellendosis ausgegangen (linear non threshold, LNT). Die Ver-



wendung des LNT-Modells stellt nach Ansicht der Internationalen Strahlenschutzkommission (International Commission on Radiological Protection, ICRP) den besten praktischen Ansatz zur Bewertung des Strahlenrisikos dar und ist dem Vorsorgeprinzip geschuldet [111]. Die ICRP nimmt allerdings für den niedrigen Dosisbereich einen Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor (*DDREF*) von 2 für solide Krebserkrankungen an. Bei dem *DDREF* handelt es sich um einen Reduktionsfaktor, der die von der ICRP angenommene geringere biologische Wirksamkeit (pro Dosis Einheit) der Strahlenexposition bei niedrigen Dosen und niedrigen Dosisleistungen im Vergleich zu Expositionen bei hohen Dosen und hohen Dosisleistungen berücksichtigen soll. Andere Kommissionen nehmen einen *DDREF* von 1,5 (BEIR VII-Komitee [112]; Biological Effects of Ionising Radiation, BEIR) bzw. von 1 (Strahlenschutzkommission, SSK [113]) an. Das BfS teilt die Einschätzung der SSK.

Die Abschätzung von Strahlenrisiken kann sich auf eine solide Basis epidemiologischer Daten stützen. Die sogenannte Life Span Study (LSS) der japanischen Atombombenüberlebenden, die akuten Expositionen von Gamma- (und zu einem gewissen Teil Neutronen-) Strahlung ausgesetzt waren, stellt aufgrund ihres Umfangs (mehr als 85.000 Personen beider Geschlechter und aller Altersstufen mit Dosisabschätzungen), der langen Beobachtungsdauer (> 50 Jahre) sowie der großen internen Kontrollgruppe gering oder nicht exponierter Überlebender die Hauptquelle des derzeitigen Wissens über Strahlenrisiken dar und bildet die wichtigste Basis für quantitative Risikoabschätzungen [112, 114]. Für die japanische LSS liegen Daten sowohl zu Krebsinzidenz (Follow-up ab 1958, dem Beginn der Krebsregister in Hiroshima und Nagasaki) als auch zu Krebsmortalität (Follow-up ab 1950) vor. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Studienkohorten von Personen, die aus diagnostischen und therapeutischen Gründen Röntgen- oder anderer Strahlung ausgesetzt waren, sowie verschiedene Kollektive beruflich exponierter Personen. Einen Überblick gibt ein Komitee des National Research Council [112].

In einer strahlenepidemiologischen Studie werden die Daten eines definierten Kollektivs strahlenexponierter Personen gesammelt und analysiert. Relevante Parameter sind hierbei: Art und Höhe der Strahlenexposition, Alter bei Bestrahlung und im Laufe des Follow-up sowie Art und Zeitpunkt der während der Beobachtungszeit aufgetretenen Erkrankungen- und/oder erkrankungsspezifischen Todesfälle.

2.4.2 Basis-Risikomodelle

Im Folgenden bezieht sich die Terminologie auf die Krebsinzidenz. Die dazu eingeführten Begriffe gelten entsprechend auch für Krebsmortalität. Der Übersichtlichkeit halber bleibt die Einflussgröße Geschlecht unerwähnt.

Bei der altersspezifischen Spontanrate (oder Normalrate) $r_0(a)$ handelt es sich um die Erkrankungsrate einer bestimmten Krebsart, die in einer Normalbevölkerung in einem gegebenen Alter (a) auftritt. Die zusätzliche Rate $ear(a, e, D)$ ist die durch eine Strahlenexposition im Alter (e) mit der Organdosis (D) verursachte altersspezifische absolute Krebsrate (excess absolute rate, *ear*).

Die strahlenbedingt erhöhte Krebsrate $r(a, e, D)$ setzt sich dann zusammen aus der Normalrate $r_0(a)$ und der zusätzlichen Rate $ear(a, e, D)$:

$$r(a, e, D) = r_0(a) + ear(a, e, D) \quad (1).$$

Im sogenannten absoluten (auch: additiven) Risikomodell wird angenommen, dass die zusätzliche absolute Rate unabhängig von der Normalrate ist, entsprechend der Gleichung (1). Dagegen beruht das relative (auch: multiplikative) Risikomodell auf der Annahme, dass die zusätzliche Rate von der Normalrate abhängig, also ein gewisses Vielfaches der Normalrate ist:

$$r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + err(a, e, D)) \quad (2).$$

Dabei handelt es sich bei $err(a, e, D)$ um die so genannte zusätzliche relative Rate, also die durch eine Strahlenexposition im Alter (e) mit der Organdosis (D) verursachte altersspezifische relative Krebsrate (excess relative rate, *err*). Eine zusätzliche relative Rate von 1 bedeutet beispielsweise, dass die in der Expositionsgruppe beobachtete Krebsrate doppelt so hoch ist wie erwartet, also im Vergleich zur Normalrate ($r = r_0 \cdot 2$).

Bei den Abhängigkeiten der zusätzlichen Rate von e oder a handelt es sich üblicherweise um abfallende Funktionen, z. B. Exponentialfunktionen, die der Beobachtung Rechnung tragen, dass das strahlenbedingte Risiko mit zunehmendem Alter bei Exposition abnimmt.

Mit *lag* wird die minimale Latenzzeit bis zur klinischen Manifestation einer strahleninduzierten Krebserkrankung bezeichnet.

Das zusätzliche Lebenszeitrisko (lifetime attributable risk, *LAR*) ist das strahlenbedingt zusätzliche Risiko, ab dem Alter bei Exposition + *lag* bis zum Lebensende (a_{\max}) an Krebs zu erkranken. Das *LAR*

entspricht der über die Zeit ab $e+lag$ integrierten zusätzlichen absoluten Krebsrate ear . Um konkurrierende (Lebenszeit verkürzende) Risiken zu berücksichtigen, wird ear vor Integration üblicherweise mit der altersspezifischen bedingten Überlebenswahrscheinlichkeit $S(a,e)$ einer Person, die bereits das Alter (e) erreicht hat, multipliziert [112]:

$$LAR(D, e) = \int_{e+lag}^{a_{max}} S(y, e) \cdot ear(D, y, e) dy \quad (3).$$

In die Abschätzung des LAR gehen dabei die Formeln und Parameter spezifischer Risikomodelle für die zusätzliche Rate ear ein, die wiederum aus der Risikomodellierung strahlenepidemiologischer Daten – zumeist der Atombombenüberlebenden – hervorgegangen sind.

2.4.3 „Risikotransfer“ zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten

Für Gammastrahlung beruhen Risikoschätzungen bzw. -modelle zumeist auf Analysen der Kohorte der japanischen Atombombenüberlebenden. Bei der Übertragung von Risikoschätzungen auf westliche Populationen stellt sich dann die Frage, ob das relative Risikomodell verwendet werden kann (multiplikatives Transfermodell), um das zusätzliche Risiko in der westlichen Bevölkerung zu bestimmen, oder das absolute Risikomodell (additives Transfermodell). Im ersten Fall geht nach Gleichung (2) die Normalrate der (westlichen) Bevölkerung ein, für die das Strahlenrisiko abgeschätzt werden soll, im zweiten Fall nach Gleichung (1) lediglich die zusätzliche Rate des (japanischen) Studienkollektivs. Die gleiche Problematik ergibt sich, wenn die Normalraten zweier Kollektive aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren (außer Strahlenexposition) voneinander abweichen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn sich die Gruppen bezüglich des Rauchverhaltens stark voneinander unterscheiden.

Bei Krebserkrankungen, für die die Normalraten verschiedener Bevölkerungen beträchtliche Unterschiede aufweisen, spielt die Art des Risikotransfers eine erhebliche Rolle. Beispielsweise sind die Raten für Brustkrebs in Deutschland deutlich höher als die entsprechenden Raten in Japan. Ebenso sind die Lungenkrebsraten bei stark Rauchenden deutlich höher als diejenigen bei moderaten oder Nichtrauchenden. Abbildung 10 illustriert, dass in solchen Fällen die Wahl des Transfermodells (multiplikativer oder additiver Ansatz) zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen in der Abschätzung des Strahlenrisikos führt.

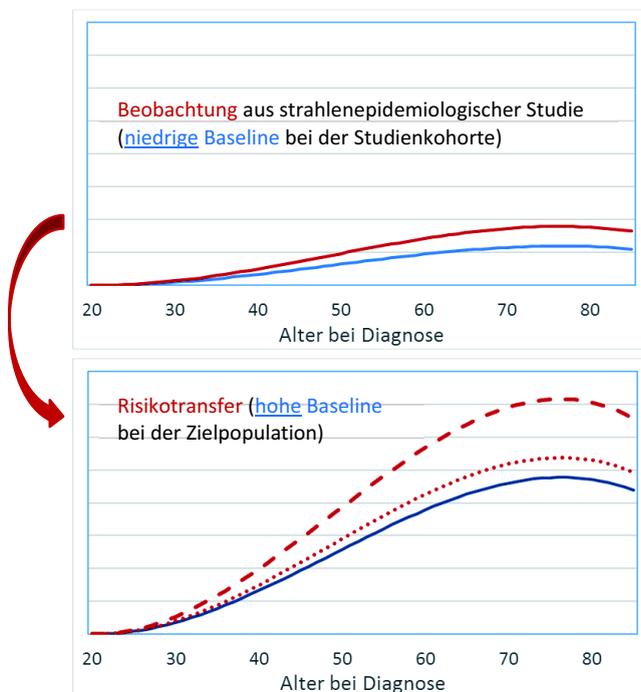


Abbildung 10: Risikotransfer von einer Bevölkerung mit niedrigen (oben) auf eine Bevölkerung mit hohen Normalraten (unten)

Die Skalierung beider Grafiken stimmt überein. Die blauen Linien stellen jeweils die Normalraten dar, die rote Linie oben die strahlenbedingt um 50 % erhöhte Rate ($err = 1,5$). Bei Risikotransfer nach dem multiplikativen Modell auf eine Bevölkerung mit höherer Normalrate resultiert die gestrichelte Linie, bei Risikotransfer nach dem additiven Modell die gepunktete Linie.



Neben dem reinen additiven bzw. multiplikativen Modell existieren auch komplexere Modelle wie die Modelle des BEIR VII-Komitees (siehe Kapitel 2.4.4) oder Modelle, die eine mögliche Interaktion zwischen Strahlung und Rauchen berücksichtigen (siehe Kapitel 2.4.6).

2.4.4 Die Risikomodelle des BEIR VII-Komitees

Im Jahr 2006 wurde der zurzeit aktuellste Bericht des BEIR-Komitees publiziert [112]. Er ist der siebte Report in einer Reihe von Beiträgen des National Research Council der USA, der sich mit der Wirkung ionisierender Strahlung im niedrigen Dosisbereich befasst hat. Einerseits stellt der BEIR VII-Bericht eine umfangreiche Übersicht über die zum Zeitpunkt der Bewertung aktuellste strahlenbiologische, biophysikalische und strahlenepidemiologische Fachliteratur dar. Andererseits werden in dem Bericht ausführlich Strahlenrisikomodelle zu Krebsinzidenz und -mortalität beschrieben und erläutert. In den Report gehen Daten der LSS der japanischen Atombombenüberlebenden ein sowie Metaanalysen, die auch Daten von Personen berücksichtigen, die aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen strahlenexponiert wurden.

Das BEIR VII-Komitee verwendete sowohl relative als auch absolute Risikomodelle, um die strahlenbedingt erhöhten Raten zu modellieren (Gleichung (1) und (2)). Für Personen, die im Alter von 30 Jahren oder in jüngeren Jahren strahlenexponiert wurden, handelt es sich um Modelle, die neben der Organ-dosis (D) und dem Geschlecht (s) sowohl vom Alter bei Exposition (e) als auch vom erreichten Lebensalter (a) bzw. bei Leukämien von der Zeit seit Exposition (t) abhängig sind. Die Risikomodelle enthalten für alle soliden Tumoren lineare und für Leukämien linear-quadratische Dosiswirkungsbeziehungen.

Die Modelle lauten

- für solide bösartige Tumoren (außer Brustkrebs, Schilddrüsenkrebs)

$$\left. \begin{array}{l} err(D, a, e, s) \\ ear(D, a, e, s) \end{array} \right\} = \beta_s \cdot D \cdot \exp(\gamma \cdot e^*) \cdot (a/60)^\eta \quad (4),$$

- für Leukämien

$$\left. \begin{array}{l} err(D, t, e, s) \\ ear(D, t, e, s) \end{array} \right\} = \beta_s \cdot D \cdot (1 + \theta \cdot D) \cdot \exp(\gamma \cdot e^*) \cdot (t/25)^\alpha \cdot (t/25)^{\varphi \cdot e^*} \quad (5),$$

wobei in Gleichung (4) und (5) $e^* = \begin{cases} e - 30, & e < 30 \\ 0, & e \geq 30 \end{cases}$.

Die Verwendung von e^* spiegelt wider, dass nach BEIR VII der Einfluss des Alters bei Exposition für Personen, die nach dem 30. Lebensjahr strahlenexponiert wurden, nur mehr unbedeutend ist. Bei einer Risikoabschätzung für ein LDCT-Screening entfällt somit die vom Expositionsalter abhängige Funktion. Die mit griechischen Buchstaben benannten Parameter sind hierbei jeweils das Ergebnis einer Maximum-Likelihood-Anpassung an die Daten der japanischen LSS. Die Parameter unterscheiden sich für die verschiedenen Organe und jeweils die relativen und absoluten Risikomodelle. Für Brustkrebs und Schilddrüsenkrebs sind die vom BEIR VII-Komitee verwendeten Risikomodelle von denen nach Gleichung (4) abweichend. Für Schilddrüsenkrebs wurde stattdessen ein relatives Risikomodell ohne Abhängigkeit von erreichtem Lebensalter a basierend auf einer Metaanalyse von Ron et al. [115] verwendet

$$err(D, e, s) = \beta_s \cdot \exp(\gamma \cdot (e - 30)) \quad (6),$$

und für Brustkrebs ein absolutes Risikomodell auf der Basis einer Metaanalyse von Preston et al. [116]

$$ear(D, e, a) = \beta \cdot \exp(\gamma \cdot (e - 25)) \cdot (a/50)^\eta \quad (7).$$

Für die japanischen LSS-Daten von Brustkrebs wurde vom BEIR VII-Komitee darüber hinaus eine Risikomodellierung für ein relatives Modell durchgeführt, in dem – abweichend von Gleichung (4) – kein Term für Alter bei Exposition enthalten ist. Daher und da bei der Modellierung von Preston et al. [116] auch Daten westlicher Kohorten berücksichtigt wurden, favorisierte das BEIR VII-Komitee das absolute Risikomodell.



Mit Ausnahme von Schilddrüsenkrebs und Brustkrebs, für die im BEIR VII-Bericht ein rein relatives bzw. ein rein absolutes Modell favorisiert wird, wird im BEIR VII-Bericht ein gemischter Ansatz des Risikotransfers verwendet, so dass sowohl das relative Risikomodell als auch das absolute Risikomodell – mit unterschiedlichem Gewicht – in das Ergebnis der Risikokalkulation einfließen. Dabei geht das BEIR VII-Komitee bei Lungenkrebs von einem vorwiegend additiven und bei den übrigen Krebsarten (ohne Schilddrüsen- und Brustkrebs) von einem überwiegend multiplikativen Ansatz aus. Im BEIR VII-Bericht wird diese Wichtung nach Abschätzung der LAR (Gleichung (3)) nach dem relativen und dem absoluten Modell vorgenommen, indem das geometrische Mittel der jeweiligen Schätzwerte LAR_{rel} und LAR_{abs} mit den Wichtungsfaktoren w_{rel} und w_{abs} gebildet wird

$$LAR = LAR_{rel}^{w_{rel}} \cdot LAR_{abs}^{w_{abs}} \quad (8)$$

mit $w_{rel} = 0,7$ und $w_{abs} = 0,3$ für Krebserkrankungen außer Brust-, Schilddrüsen- und Lungenkrebs und $w_{rel} = 0,3$ und $w_{abs} = 0,7$ für Lungenkrebs.

Die höhere Wichtung des relativen Modells für Krebserkrankungen außer Brust-, Schilddrüsen- und Lungenkrebs erfolgte infolge der Beobachtung, dass relative Risikomodelle häufig eine etwas bessere Anpassung an die Daten liefern. Zudem geht das BEIR VII-Komitee davon aus, dass relative Risikomodelle weniger anfällig hinsichtlich eines möglichen Bias durch eine Untererfassung von Krebsfällen sind.

Die bevorzugten Risikomodelle des BEIR VII-Komitees basieren auf Daten zur Krebsinzidenz, da diese aufgrund der besseren Qualität und wegen der höheren Anzahl der Fälle zumeist aussagekräftiger sind als Daten zur Krebsmortalität. Daher empfiehlt das BEIR VII-Komitee, seine Risikomodelle zur Krebsinzidenz auch für die Abschätzung der zusätzlichen Krebsmortalitätsrisiken zu verwenden. Die relativen Risikomodelle können in diesem Fall direkt angewandt werden. Bei den absoluten Risikomodellen muss dagegen eine Korrektur vorgenommen werden, bei der das Verhältnis von Krebsmortalität zu Krebsinzidenz für die jeweilige Krebsart zu berücksichtigen ist.

Für ein Lungenkrebscreening sind insbesondere die Strahlenrisiken für Brust- und Lungenkrebs relevant. Gerade für diese beiden Fälle ist die Frage nach dem Risikotransfer von besonderer Bedeutung. Nachfolgend werden daher für strahlenbedingten Brust- und Lungenkrebs die wesentlichen Erkenntnisse aus der Literatur zusammengefasst.

2.4.5 Strahlenrisiko für Brustkrebs

Abgesehen von der LSS der japanischen Atombombenüberlebenden sind speziell für Brustkrebs auch Studien von (westlichen) Kohorten relevant, die aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen ionisierender Strahlung ausgesetzt waren; beispielsweise die Studie von Boice et al. [117] über strahleninduzierten Brustkrebs bei Frauen, die aufgrund einer Tuberkuloseerkrankung eine Pneumothorax-Therapie erhielten, bei der zur Kontrolle wiederholt Thorax-Durchleuchtungen durchgeführt wurden. Für eine Übersicht relevanter Studien siehe BEIR VII [112], Nekolla et al. [118] und eine Empfehlung mit wissenschaftlicher Begründung der SSK [119]. Insbesondere ist die Metaanalyse von Preston et al. [116] zu nennen, die im Bericht des BEIR VII-Komitees berücksichtigt wurde. Nach 2006 erschien ein Bericht von Preston et al. [120], in dem die Inzidenzdaten aller solider Krebserkrankungen in der japanischen LSS-Kohorte analysiert wurden. Im Wesentlichen handelte es sich um den gleichen Datensatz, der auch im BEIR VII-Bericht für die Modellierung verwendet wurde. Für Brustkrebs wurde eine ausgeprägte Abhängigkeit des zusätzlichen relativen Risikos pro Gray vom erreichten Lebensalter beobachtet. Dies stimmt überein mit dem relativen Risikomodell der Metaanalyse zu Brustkrebs von Preston et al. [116], die auch vom BEIR VII-Komitee übernommen wurde, bei dem ebenfalls nur ein von a abhängiger Term für die Altersabhängigkeit enthalten ist. Analog zu dem absoluten Risikomodell des BEIR VII-Komitees wurde auch für das zusätzliche absolute Risiko pro Gray eine ausgeprägte Abhängigkeit sowohl vom Alter bei Exposition als auch vom erreichten Lebensalter beobachtet (zunehmendes zusätzliches absolutes Risiko mit zunehmendem Alter und abnehmenden Expositionsalter). Die Autor*innen sehen dies als Hinweis darauf, dass Risikofaktoren, welche die Brustkrebsnormalraten beeinflussen (z. B. Hormone), multiplikativ mit dem Risikofaktor Strahlung interagieren.

2.4.6 Strahlenrisiko für Lungenkrebs

Die Höhe des Lungenkrebsrisikos wird weitgehend durch den Faktor Rauchen bestimmt. Darüber hinaus ist in zahlreichen Studien belegt, dass ionisierende Strahlung das Risiko von Lungenkrebs ebenfalls erhöhen kann. Neben Analysen der japanischen LSS-Daten wurden – wie bei Brustkrebs – Erkenntnisse auch aus Studien von Patientenkollektiven gewonnen, die wegen einer malignen oder benignen Erkrankung einer Strahlentherapie unterzogen wurden, beispielsweise wegen eines Non-Hodgkin-

Lymphoms [121] oder Morbus Bechterew [122]. Darüber hinaus existieren zahlreiche Studien zum strahleninduzierten Lungenkrebs nach Hoch-LET-Strahlung (z. B. Leuraud et al. [123]). Für eine Übersicht relevanter Studien siehe BEIR VII [112] oder eine Publikation des United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) [124].

Bei der Abschätzung des Strahlenrisikos spielt die Frage nach einer möglichen Interaktion der beiden Noxen Strahlung und Rauchen eine wichtige Rolle. Je nach Modell kann es zu einer Überschätzung oder Unterschätzung des strahlenbedingten Lungenkrebsrisikos kommen.

2.4.6.1 Interaktion Strahlung und Rauchen

Nachfolgend werden Modelle erläutert, die entweder von unabhängigen oder interagierenden Risiken zwischen Strahlung und Rauchen ausgehen. Das allein durch Rauchen bedingte zusätzliche Risiko wird dabei als $ear(Rauchen)$ bezeichnet ($ear(Rauchen) = 0$ für Nichtraucher).

- Einfaches additives Modell:

Die strahlenbedingte zusätzliche absolute Rate $ear(a,e,D)$ für Rauchende und Nichtraucher ist gleich

$$r(a, e, D, Rauchen) = r_0(a) + ear(Rauchen) + ear(a, e, D) \quad (9)$$

- Generalisiertes additives Modell:

$ear(a,e,D)$ für Rauchende und $ear(a,e,D)$ für Nichtraucher unterscheiden sich

$$r(a, e, D, Rauchen) = r_0(a) + ear(Rauchen) + ear(a, e, D) \cdot \rho \quad (10)$$

mit $\rho = 1$ für Nichtraucher. Ist ρ kleiner als 1, so ist das Strahlenrisiko für Rauchende geringer als für Nichtraucher, ist es hingegen größer als 1, so ist das Strahlenrisiko für Rauchende höher als für Nichtraucher.

- Einfaches multiplikatives Modell:

Die strahlenbedingte zusätzliche relative Rate $err(e,a,D)$ für Rauchende und Nichtraucher ist gleich

$$r(a, e, D, Rauchen) = (r_0(a) + ear(Rauchen)) \cdot (1 + err(a, e, D)) \quad (11)$$

- Generalisiertes multiplikatives Modell:

$err(e,a,D)$ für Rauchende und für Nichtraucher unterscheiden sich

$$r(a, e, D, Rauchen) = (r_0(a) + ear(Rauchen)) \cdot (1 + err(a, e, D) \cdot \rho) \quad (12)$$

mit $\rho = 1$ für Nichtraucher. Ist ρ für Rauchende kleiner als 1, so ist das relative Strahlenrisiko für Rauchende geringer als für Nichtraucher, ist es hingegen größer als 1, so ist das relative Strahlenrisiko für Rauchende höher als für Nichtraucher.

Das favorisierte Risikomodell des BEIR VII-Komitees für Lungenkrebs gibt dem additiven Ansatz für eine Interaktion von Strahlung und Rauchen mehr Gewicht als dem multiplikativen Ansatz. Dies wird begründet mit einer Analyse von Pierce et al. [125], in der bei der Analyse der japanischen LSS-Daten ein additiver Zusammenhang gesehen wurde.

Cahoon et al. analysierten in einer aktuellen Studie die Inzidenzdaten der japanischen Atombombenüberlebenden (Follow-up 1958-2009) hinsichtlich Lungenkrebs und Krebs in anderen respiratorischen Organen [126]. Um die gemeinsame Wirkung von Strahlung und Rauchen zu charakterisieren, wurden sowohl (generalisierte) additive als auch (generalisierte) multiplikative Modelle (entsprechend obiger Gleichungen (6)-(12)) betrachtet. Das generalisierte multiplikative Modell erreichte die beste Anpassung an die Daten. Ähnlich wie in einer älteren Studie des gleichen Studienkollektivs mit Follow-up bis 1999 [127] ergab die Analyse ein signifikant höheres zusätzliches relatives Risiko pro Gray für Lungenkrebs bei einem niedrigen bis mittleren im Vergleich zu einem hohen Tabakkonsum. Bei stark Rauchenden (ab einer Packung pro Tag) wurde kein strahlenassoziiertes zusätzliches Risiko mehr beobachtet.

In einer Analyse von Grant et al. [128] wurden die Inzidenzdaten der japanischen LSS aller soliden Krebserkrankungen in ihrer Gesamtheit analysiert (Follow-up 1958-2009). Dabei wurde auch Rauchen als Einflussfaktor auf das strahlenassoziierte Risiko untersucht. Betrachtet wurden lediglich das einfache additive und multiplikative Modell. Die Autor*innen entschieden sich für das einfache multiplikative Modell, obgleich das additive Modell eine bessere Anpassung an die Daten erreichte. Dies hatte praktische Gründe, da so ein Vergleich mit früheren Analysen der japanischen LSS-Daten ermöglicht wurde, bei denen der Zigarettenkonsum unberücksichtigt blieb. Insgesamt wurde der Schluss gezogen, dass die Wahl des Modells – multiplikativ oder additiv – wenig Einfluss auf die Form der Dosis-Effekt-Kurve



oder die Altersabhängigkeiten des zusätzlichen strahlenbedingten Risikos haben, was darauf hindeuten würde, dass die Strahlenrisikoschätzungen durch den Faktor Rauchen nur wenig modifiziert würden.

In einer Studie der Mortalitätsdaten der japanischen LSS mit Follow-up bis 2003 von Ozasa et al. [129] wurden Modelle analog zu den BEIR VII-Modellen verwendet, also multiplikative und absolute Modelle, allerdings mit stetiger Abhängigkeit von Alter bei Exposition. In die Analyse gingen keine Informationen zum Rauchverhalten ein. Die Strahlenrisikoschätzungen sind jedoch vereinbar mit den Werten, die Cahoon et al. [126] mit dem generalisierten multiplikativen Modell für Nichtraucher geschätzt haben. Preston et al. [120] analysierten die Inzidenzdaten solider Krebserkrankungen in der japanischen LSS der Atombombenüberlebenden, wobei es sich um den gleichen Datensatz handelte, der auch im BEIR VII-Bericht für die Modellierung verwendet wurde. Obwohl das Rauchen in diesen Analysen nicht explizit berücksichtigt werden konnte, kamen die Autor*innen zu dem Schluss, dass Rauchen und Strahlung unabhängige (additive) Auswirkungen auf das Lungenkrebsrisiko in der japanischen LSS haben könnten.

Derzeit besteht somit kein Konsens hinsichtlich einer möglichen Interaktion der beiden Risikofaktoren Rauchen und Strahlung.

2.4.7 Verwendeter Ansatz zur Abschätzung der zusätzlichen Lebenszeitriskien auf Basis der BEIR VII-Modelle

Da die Literatur nicht nur für Brustkrebs und Lungenkrebs, sondern auch für andere Krebsarten bislang keine konsistenten Antworten auf die Frage des richtigen Risikotransfers liefert, basiert die Abschätzung des BfS zum Strahlenrisiko des Lungenkrebscreenings vorwiegend auf den relativen und absoluten Risikomodellen des BEIR VII-Komitees (Gleichungen (4) und (5)). Eine Ausnahme stellt das Brustkrebsrisiko dar. Hier wurde neben dem bevorzugten absoluten Risikomodell nach Gleichung (7) auch das im BEIR VII-Bericht gegebene relative Risikomodell berücksichtigt. Entsprechend eines gemischten Ansatzes für den Risikotransfer wurde konservativ eine Wichtung der beiden resultierenden LAR-Schätzungen gemäß Gleichung (8) durchgeführt, wobei angenommen wurde, dass das absolute Modell mehr Gewicht hat ($w_{rel} = 0,3$ und $w_{abs} = 0,7$). Bei der höheren Wichtung des absoluten Modells wurde der Begründung des BEIR VII-Komitees gefolgt, welches das absolute Modell präferiert, da hier bei der Modellierung auch die Daten westlicher Kohorten eingeflossen sind.

Für die Abschätzung des alters-, geschlechts- und organspezifischen LAR für eine deutsche Bevölkerung wurden aktuelle deutsche Baseline-Raten für Krebsinzidenz und Krebsmortalität (2014) sowie Daten deutscher Sterbetafeln für die bedingte Lebenswahrscheinlichkeit (2015) verwendet. Abweichend von BEIR VII wurde für das bevorzugte BfS-Modell ein DDREF von 1 verwendet.

In Tabelle 18 sind die Unterschiede zwischen der BEIR VII-Methodik und dem BfS-Ansatz zusammengefasst.

Tabelle 18: Unterschiede zwischen BEIR VII-Modell und BfS-Ansatz basierend auf BEIR VII-Modell

BEIR VII-Modell	Ansatz des BfS auf Basis des BEIR VII-Modells
DDREF = 1,5	DDREF = 1
Risikoabschätzung auf Basis US-amerikanischer Krebsraten und Sterbetafeln aus den 1990er Jahren	Risikoabschätzung auf Basis deutscher Krebsraten und Sterbetafeln von 2014-2015
Abschätzung des LAR für Brustkrebs auf Basis des absoluten Risikomodells	Abschätzung des LAR für Brustkrebs sowohl auf Basis des absoluten als auch des relativen Risikomodells mit Wichtung $w_{abs} = 0,7$ und $w_{rel} = 0,3$

DDREF: Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor; w_{abs} : Wichtungsfaktor absolutes Modell; w_{rel} : Wichtungsfaktor relatives Modell

In Abbildung 11 sind gemäß BfS-Ansatz in Abhängigkeit vom Expositionsalter ab 50 Jahren organspezifisch die LAR für Krebsinzidenz für Organdosen von jeweils 10 mSv für die deutsche Allgemeinbevölkerung getrennt für Frauen (linkes Diagramm) und Männer (rechtes Diagramm) dargestellt. Dabei werden Risikoschätzungen für alle nach BEIR VII relevanten Organe gezeigt.

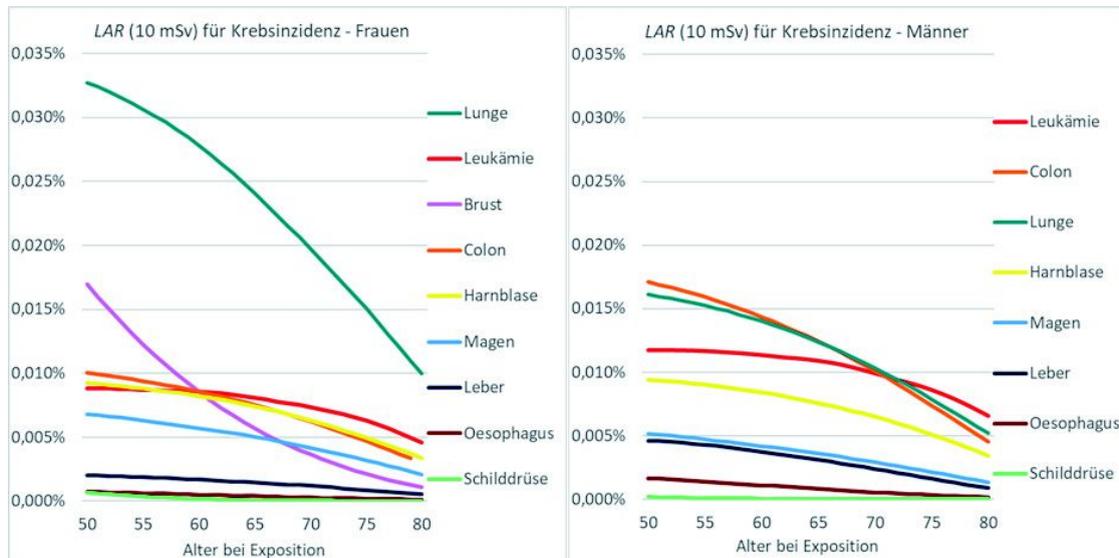


Abbildung 11: Geschlechtsspezifisches zusätzliches Lebenszeitrisiko (LAR) für Organdosen von 10 mSv in Abhängigkeit vom Alter bei Exposition für die deutsche Allgemeinbevölkerung gemäß BfS-Ansatz

Für alle Organe nimmt das *LAR* mit zunehmendem Alter bei Exposition ab. Die für die Betrachtung eines LDCT-Screenings relevanten Strahlenrisiken sind nach Abbildung 11 für Frauen für Expositionsalter bis ca. 60 Jahren und bei Berücksichtigung des Expositionsfeldes diejenigen für Lungen- und Brustkrebs, danach dominieren die Strahlenrisiken für Lunge und Leukämie. Für Männer sind insbesondere die Strahlenrisiken für Lunge und Leukämie relevant. Auffällig ist das deutlich höhere Strahlenrisiko für Lungenkrebs bei Frauen im Vergleich zu Männern. Zu beachten ist, dass bei Abbildung 11 die Baseline-Lungenkrebsraten des Robert Koch-Instituts (RKI) eingehen, die für eine gemischte Bevölkerung von Rauchenden und Nichtraucher beobachtet wurden. Werden Baseline-Lungenkrebsraten für stark Rauchende angenommen, so fallen die Schätzwerte für das Lebenszeitrisiko von Lungenkrebs höher aus. Dem wird nachfolgend Rechnung getragen.

Für die Abschätzung von organ-, alters- und geschlechtsspezifischen *LAR* für verschiedene Screening-szenarien nach dem BfS-Ansatz werden typische Organdosiswerte benötigt. Um diese zu erhalten, wurden für verschiedene CT-Geräte und -Protokolle Organdosiswerte pro Untersuchung ermittelt (CT-Expo [130]). Die Ergebnisse wurden durch den jeweiligen am CT-System angezeigten Volumen-CT-Dosisindex ($CTDI_{vol}$) dividiert und über alle betrachteten Untersuchungen gemittelt. Mithilfe der resultierenden Organdosiskoeffizienten können für ein beliebiges LDCT-Protokoll – charakterisiert durch den jeweiligen $CTDI_{vol}$ – Organdosiswerte abgeschätzt werden.

2.4.8 Ergebnisse nach dem verwendeten Ansatz

Nachfolgend werden die Abschätzungen für das Lebenszeitrisiko auf Basis der Strahlenrisikomodelle und Annahmen gemäß Kapitel 2.4.7 gegeben sowie die Nutzen-Risiko-Abwägung abgeleitet.

2.4.8.1 Zusätzliches Lebenszeitrisiko infolge von LDCT-Lungenkrebsfrüherkennungsuntersuchungen

Bei der nachfolgend angegebenen *LAR*-Abschätzung ist zu beachten, dass sich diese auf die Gesamtheit aller nach BEIR VII relevanten Organe beziehen. Bei den *LAR*-Schätzungen für Lungenkrebs gehen – im Gegensatz zu den in Abbildung 11 gegebenen Werten – Baseline-Raten für stark Rauchende ein. Dabei ist man darauf angewiesen, verschiedene Annahmen zu treffen, da altersspezifische Daten für Deutschland nicht vorliegen. Zum einen wird für diesen Bericht von der Annahme ausgegangen, dass die Baseline-Rate für Männer bei starken Rauchern um den Faktor 2 höher liegt als die Lungenkrebsrate nach Daten des RKI, die sich auf die durchschnittliche männlichen Bevölkerung Deutschlands bezieht, in der das Rauchverhalten durchmischt ist. Zum anderen wird angenommen, dass die Baseline-Rate für stark rauchende Frauen zu derjenigen von Männern gleich ist. Diese Hypothese wird gestützt durch die Analyse von zwei umfangreichen US-amerikanischen Kohorten (Nurses' Health Study mit rund 120.000 Teilnehmenden; Health Professionals Follow-up Study mit rund 50.000 Teilnehmenden) von

Bain et al. [131] sowie der Analyse von Cahoon et al. [126] zum Lungenkrebsrisiko in der LSS der japanischen Atombombenüberlebenden.

In Abbildung 12 sind für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit einem $CTDI_{vol}$ von 1 mGy die LAR für Frauen und Männer in Abhängigkeit von Alter bei Screeningbeginn unter der Annahme eines jährlichen LDCT-Screenings bis zum Alter von 75 Jahren dargestellt. Bei den Abschätzungen in Abbildung 13 wird von der Annahme ausgegangen, dass ein jährliches LDCT-Screening über eine Dauer von zehn Jahren stattfindet.

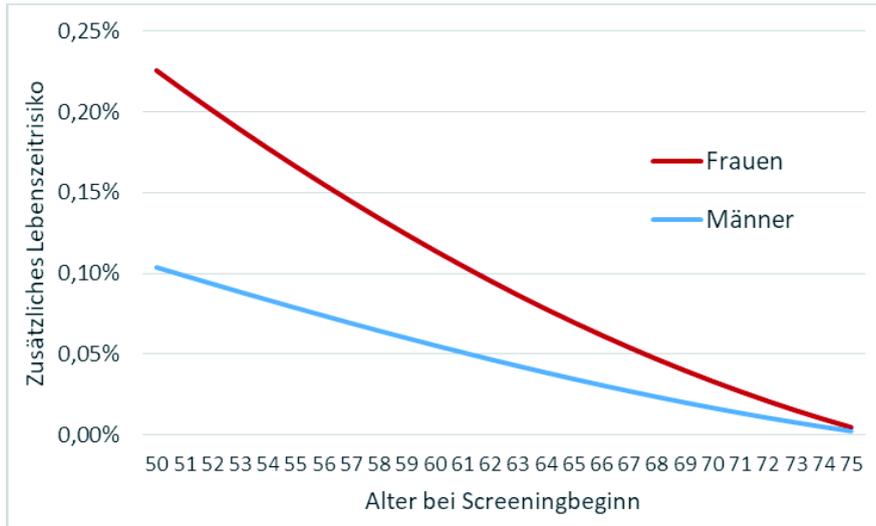


Abbildung 12: Zusätzliche Lebenszeitriskien LAR (Krebsinzidenz) in Abhängigkeit vom Alter bei Screeningbeginn bei Annahme eines jährlichen LDCT-Screenings bis zum Alter von 75 Jahren für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy

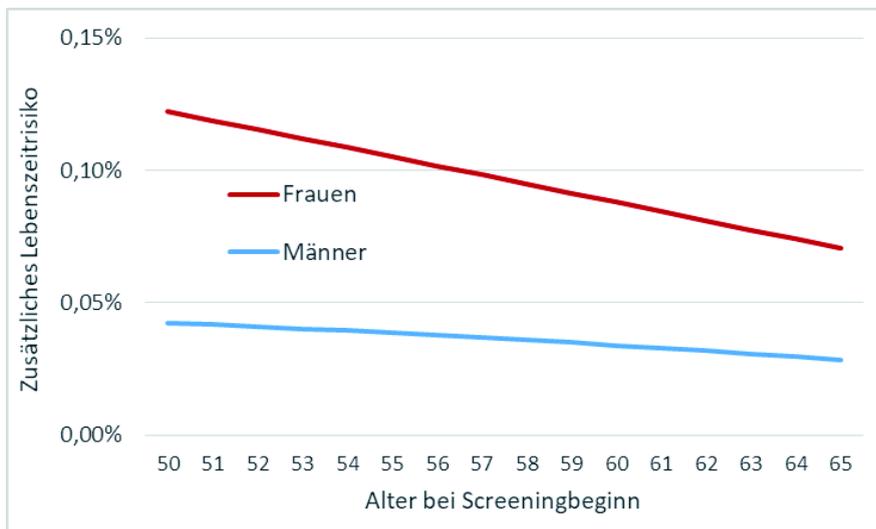


Abbildung 13: Zusätzliche Lebenszeitriskien LAR (Krebsinzidenz) in Abhängigkeit vom Alter bei Screeningbeginn bei Annahme eines jährlichen LDCT-Screenings über zehn Jahre für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy

Die Risikoschätzungen für Frauen sind etwa doppelt so hoch wie die von Männern. Dies ist zwei Umständen geschuldet: Einerseits ist das strahlenbedingte Lungenkrebsrisiko nach BEIR VII für Frauen höher als für Männer, andererseits ist bei Frauen auch das zusätzliche Brustkrebsrisiko zu berücksichtigen.

2.4.8.2 Verhältnis von Nutzen zu Risiko bei der LDCT-Lungenkrebsfrüherkennung

Bei der quantitativen Nutzen-Risiko-Bewertung von Screeningverfahren mit ionisierender Strahlung ist der konventionelle Ansatz, den Nutzen, (also die relative Mortalitätsreduktion Δ multipliziert mit dem Baseline-Lebenszeitrisiko für Lungenkrebsmortalität LR_0 (die „gewonnenen“ Leben)), mit dem strahlenbedingt zusätzlichen Lebenszeitrisiko LAR (den „strahlenbedingten“ Krebs-Todesfälle) zu vergleichen. Dabei beziehen sich beide Größen auf die Lebenszeit ab der ersten Screeningmaßnahme unter Berücksichtigung einer minimalen Latenzzeit für das Strahlenrisiko. Die bekannten RCT deuten auf eine Reduktion der Lungenkrebsmortalität Δ durch ein LDCT-Screening von ca. 15 % hin, wobei der Nutzen für Frauen wohl höher ist (siehe Kapitel 2.2.3).

Unter der Annahme eines durchgängigen Nutzens von 15 % für beide Geschlechter gibt Abbildung 14 die Schätzungen für das Nutzen-Risiko-Verhältnis für unterschiedliche Screeningszenarien wieder. Für Männer liegt dieser Wert für ein LDCT-Screening über die volle Screeningdauer bei knapp 20 und darüber, für Frauen allerdings bei drei der vier Screeningszenarien (knapp) unterhalb von 10. Da es Hinweise darauf gibt, dass der Nutzen für Frauen größer ist als für Männer, kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Frauen auch günstiger ausfallen.

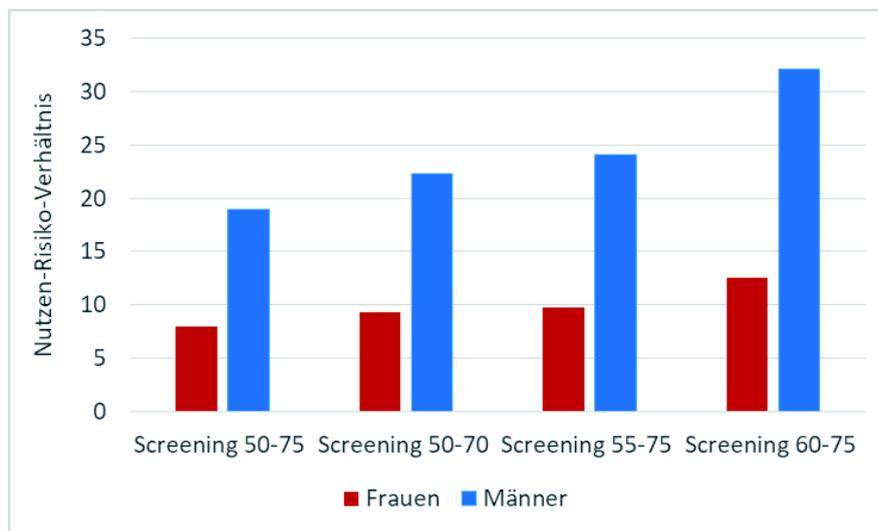


Abbildung 14: Geschlechtsspezifisches Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Annahme einer Reduktion der Lungenkrebsmortalität von 15 % sowie verschiedener Screeningszenarien für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1 \text{ mGy}$

Ein anderer Ansatz für eine Nutzen-Risiko-Bewertung ist, die erforderliche Reduktion Δ_{min} der Lungenkrebsmortalität durch das LDCT-Screening zu ermitteln, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von mindestens 10 zu erreichen:

$$\Delta_{min} = 10 \cdot LAR / LR_0 \quad (13).$$

Dabei bezeichnet LAR das zusätzliche Lebenszeitrisiko für Lungenkrebsmortalität und LR_0 das Baseline-Lebenszeitrisiko für Lungenkrebsmortalität ab Beginn der Screeningmaßnahme. Der Wert 10 wurde gewählt, um eine vorsichtige Schätzung der erforderlichen Reduktion zu erhalten, da sowohl das geschätzte Strahlenrisiko als auch die Schätzung der Reduktion der Lungenkrebsmortalität mit Unsicherheiten behaftet sind. In Abbildung 15 sind die Werte für Δ_{min} für verschiedene Screeningszenarien gegeben. Während sich die Werte für Männer zwischen 5 und 8 % bewegen, sind diejenigen für Frauen deutlich höher und erreichen für ein LDCT-Screening mit jährlichen LDCT-Untersuchungen von 50 bis 75 Jahren einen Wert von knapp 20 %.

In Abbildung 16 sind die Werte für Δ_{min} für ein LDCT-Screening bis zu einem Alter von 75 Jahren in Abhängigkeit des Alters bei Screeningbeginn dargestellt.

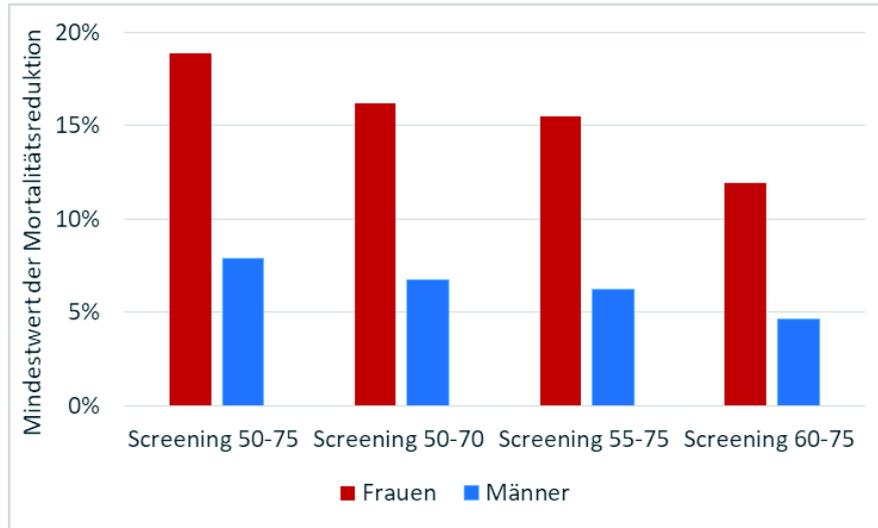


Abbildung 15: Geschlechtsspezifische Reduktion der Lungenkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen für verschiedene Screeningszenarien und für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy

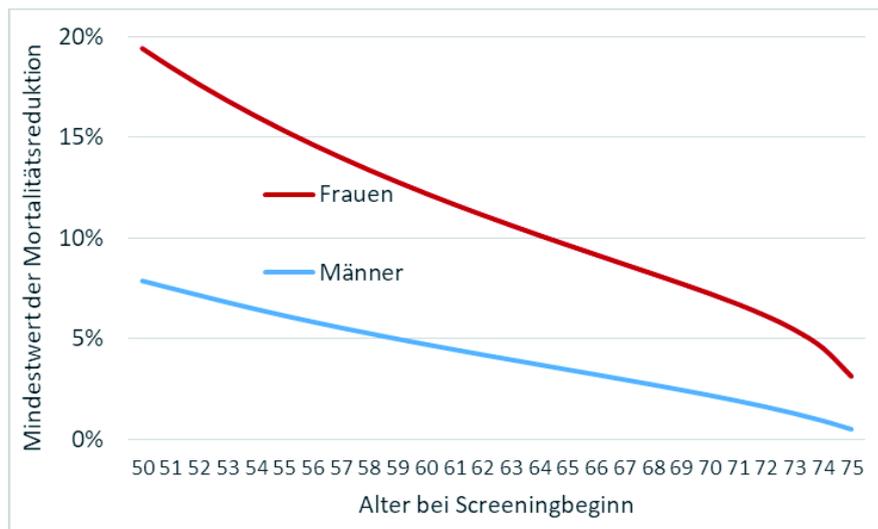


Abbildung 16: Geschlechtsspezifische Reduktion der Lungenkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen, für ein LDCT-Screening bis zum Alter 75 in Abhängigkeit von Alter bei Screeningbeginn für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy

2.4.9 Abschließende Anmerkungen zum Strahlenrisiko

Die abgeschätzten Strahlenrisiken infolge wiederholter LDCT-Früherkennungsuntersuchungen sind nicht zu vernachlässigen, insbesondere für Frauen und jüngere Expositionsalter. Sie müssen daher aus Strahlenschutzsicht grundsätzlich in den Entscheidungsprozess miteinbezogen werden. Allerdings sind die Annahmen für obige Risikoschätzungen und Nutzen-Risiko-Analysen zumeist konservativ, beispielsweise durch die Verwendung eines $DDREF$ von 1 und durch die Annahme eines Screenings im jährlichen Abstand über die volle Screeningdauer.

Die Abschätzungen für Abbildung 12 bis Abbildung 16 beziehen sich auf Organdosiswerte für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy. Da eine lineare Abhängigkeit der obigen Ergebnisse vom $CTDI_{vol}$ gegeben ist, lassen sich diese leicht für andere Protokolle umrechnen.

In Abbildung 14, in der das Nutzen-Risiko-Verhältnis dargestellt ist, wird eine Reduktion der Lungenkrebsmortalität von 15 % angenommen. Da für das Nutzen-Risiko-Verhältnis ebenfalls ein linearer



Zusammenhang zum Nutzen besteht, kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis auch für andere Nutzen-Werte direkt ermittelt werden. Eine entsprechende Modifikation könnte insbesondere bei den Frauen sinnvoll sein.

Die Frage, von welchen Baseline-Risiken für Raucherinnen ausgegangen werden soll, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Für die obigen Abschätzungen wurde von der Annahme ausgegangen, dass Frauen und Männer mit gleich hohem Rauchverhalten ein vergleichbares Lungenkrebsrisiko haben. Sollten starke Raucherinnen jedoch ein anderes raucherbedingtes Lungenkrebsrisiko haben, so hätte dies Auswirkungen sowohl auf die Strahlenrisikoschätzungen für Frauen, als auch auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis, wobei der Einfluss auf das Strahlenrisiko deutlich höher wäre.

Zum Strahlenrisiko eines LDCT-Screenings finden sich in der Literatur diverse Publikationen. Dabei schätzen einige Autor*innen (z. B. [31]) das Strahlenrisiko mit Hilfe der effektiven Dosis und der nominalen Risikokoeffizienten der ICRP ab [111]. Die effektive Dosis berücksichtigt zwar, dass verschiedene Organe und Gewebe unterschiedlich strahlenempfindlich sind, bei den ICRP-Risikokoeffizienten handelt es sich jedoch um geschlechts- und altersgemittelte Schätzungen des durchschnittlichen Lebenszeitriskos für eine repräsentative Bevölkerung, die im Alter von 30 Jahren exponiert wurde. Diese Methode ist daher nicht geeignet, individuelle Strahlenrisiken abzuschätzen.

In der italienischen COSMOS-Studie (Continuous Observation of Smoking Subject; nicht-randomisierte Screeningstudie mit ca. 3.400 Männern und 1.800 Frauen im Alter von 50 Jahren und älter mit ≥ 20 Packungsjahren sowie bis zu 10 jährliche Screeningrunden) wurden Organdosen sowohl für das jährliche LDCT-Screening als auch für zusätzliche (PET/CT-)Untersuchungen bei Personen mit verdächtigen Lungenrundherden abgeschätzt [132]. Auf Grundlage dieser Daten wurden die Lebenszeitriskos (Inzidenz) für alle wichtigen Krebsarten unter Verwendung der BEIR VII-Modelle ermittelt. Diese lagen bei ca. 4 pro 10.000 bei Männern und 8 pro 10.000 bei Frauen unter Annahme eines Screeningbeginns mit 50 Jahren. Unter Berücksichtigung der Unterschiede zwischen den von den Autor*innen verwendeten Risikomodellen und dem BfS-Ansatz (beispielsweise $DDREF = 1,5$ bei Rampinelli et al. [132]) und unterschiedlicher Dosen (bei Rampinelli et al. auch durch Berücksichtigung der zusätzlichen Strahlenexposition im Rahmen der Abklärung), sind die Schätzungen miteinander vereinbar.

Durch die Abklärungsdiagnostik, die im Rahmen eines LDCT-Screenings stattfindet, erhöht sich für einige Teilnehmende die Dosis und somit auch das Strahlenrisiko. Becker et al. [13] geben für die LUSI-Studie Zahlen für die Häufigkeit von Abklärungs-LDCT für die ersten 5 Screeningrunden (T0 bis T4) an. Demnach wird zu T0 bei ca. 20 % der Teilnehmenden nach 3 bzw. 6 Monaten eine Kontrolluntersuchung durchgeführt und in den folgenden Runden bei durchschnittlich ca. 3,5 %. Unter diesen Annahmen erhöhen sich die Lebenszeitriskos für Personen, die ab 50 Jahren jährlich bis 75 Jahre an einem LDCT-Screening teilnehmen, um ca. 4 %.

Wie immer bei Früherkennungsmaßnahmen, die mit einem Strahlenrisiko einhergehen, ist weiterhin zu berücksichtigen:

- Einen unmittelbaren Nutzen aus der Teilnahme am LDCT-Screening haben nur Personen, die an Lungenkrebs erkrankt sind, wohingegen das Strahlenrisiko alle am Screening Teilnehmenden betrifft.
- Erkrankte Personen haben einen unmittelbaren Nutzen durch die Initiierung einer Therapie, während eine strahlenbedingte Krebserkrankung von hypothetischem Charakter ist und ggf. erst nach einer längeren Latenzzeit auftreten würde. Die Latenzzeit ist ein wichtiger Faktor insbesondere für Teilnehmende, die erst in einem höheren Alter in das Screening eintreten.

2.5 DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Nutzen und Risiko

Die in diesem Bericht durchgeführte Metaanalyse von fünf RCT mit Daten zu knapp 70.000 Personen zeigt, dass LDCT-Screening die Lungenkrebsmortalität bei stark Rauchenden senken kann. In der Screeninggruppe sterben 1,9 % der Teilnehmenden an Lungenkrebs, in der Kontrollgruppe 2,2 %. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von etwa 15 %. Die Gesamtmortalität wird dagegen gering oder gar nicht reduziert.

Bis zu einem Drittel der Lungenkarzinome der Screeninggruppe wurden nicht in der Früherkennungsuntersuchung entdeckt, sondern traten außerhalb des Screenings auf. Die im Screening entdeckten Tumoren wurden in früheren Tumorstadien diagnostiziert als in der Kontrollgruppe.



Dem Nutzen gegenüber steht, dass das Screening zu einem großen Anteil falsch-positiver Befunde führt (je nach Definition z. B. bis zu 96 % aller positiven LDCT in der NLST-Studie), zu invasiver Abklärung und zu Operationen nicht-maligner Befunde. Darüber hinaus besteht das Risiko der Überdiagnose, denn nicht jedes im Frühstadium entdeckte Lungenkarzinom wird klinisch relevant.

Die Lebensqualität der Teilnehmenden wird durch die Screeningsituation kaum beeinträchtigt.

Es bleibt unklar, ob das Screening zur Lungenkrebsfrüherkennung nachhaltig zu einer Veränderung des Rauchverhaltens der Teilnehmenden führt. Es liegt aber auch kein ausreichender Hinweis vor, dass eine Teilnahme am Lungenkrebscreening als Legitimation für das Beibehalten der Rauchgewohnheiten dienen würde.

Auch wenn die Organdosen infolge einzelner LDCT gering sind, ergibt die Abschätzung des BfS für das Strahlenrisiko bei einem jährlichen Screening über bis zu 25 Jahre hinweg ein nicht zu vernachlässigendes Lebenszeitrisiko, insbesondere für Frauen. Die Nutzen-Risiko-Abschätzung für das gleiche Screeningszenario, die alleine das Strahlenrisiko berücksichtigt und eine Mortalitätsreduktion von 15 % annimmt, ergibt für Männer ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von knapp 20 und für Frauen von ca. 8. Auf Grund der Hinweise, dass der Nutzen für Frauen größer sein könnte als für Männer, kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Frauen jedoch auch günstiger ausfallen. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass der Nutzen für Personen mit einem im Screening entdeckten Lungentumor unmittelbar eintreten würde. Hingegen ist eine strahlenbedingte Krebserkrankung von hypothetischem Charakter und würde ggf. erst nach einer längeren Latenzzeit auftreten, wobei Screeningteilnehmende, die bei Eintritt in das Screening schon älter sind, diesen Fall mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mehr erleben würden.

Der Bewertung des Nutzens gegenüber Strahlenrisiken und unerwünschten Wirkungen liegen einige Unsicherheiten zugrunde. Die NLST-Studie dominiert das Gesamtergebnis aufgrund ihrer großen Stichprobe. Allerdings vergleicht sie – anders als die anderen Studien – LDCT-Screening mit CXR-Screening. Auch in weiteren Aspekten ist sie anders angelegt, beispielsweise in der Definition der Einschlusskriterien. Die Heterogenität der Studiendesigns der zugrunde gelegten Studien führt zu Unsicherheiten in der Bewertung.

Definition der Zielgruppe

Es besteht Konsens, dass nur eine Hochrisikogruppe für ein Lungenkrebscreening infrage kommt. Diese wird in der Regel an Alter und Rauchhistorie fest gemacht. Tabakrauch ist der mit Abstand größte Risikofaktor für Lungenkrebs. In der Literatur findet sich eine ausreichende Evidenz nur zum Nutzen der Lungenkrebsfrüherkennung bei Zigarettenrauchern. Das Alter beeinflusst aber maßgeblich das Risiko für Überdiagnosen und das Strahlenrisiko. Die Altersgrenzen für die Teilnahme unterscheiden sich in den eingeschlossenen Studien zu Screeningbeginn um bis zu 10 Jahre, zu Screeningende um fünf Jahre und sind nicht abschließend begründbar. Die Rauchhistorie, meist als Angabe von Packungsjahren (Anzahl der gerauchten Packungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl der gerauchten Jahre) variiert um 10 Packungsjahre. Möglicherweise stellen die Einschlusskriterien der hier eingeschlossenen Studien auch nicht die effizienteste Selektion der Teilnehmenden dar. Es gibt Hinweise, dass durch die Auswahl von Teilnehmenden anhand ihres vorhergesagten individuellen Lungenkrebsrisikos ein größerer Nutzen bei gleichzeitig geringeren Risiken erreichen werden kann [133, 134].

Auffallend ist die unterschiedliche Effektstärke bei Frauen und Männern. Sofern in den Studien geschlechtsspezifische Analysen gemacht wurden, zeigten sie eine deutlich stärkere Verringerung der Lungenkrebsmortalität für Frauen im Vergleich zu Männern, auch wenn diese Erkenntnis immer auf einer relativ kleinen Anzahl von Frauen beruht. Der Effekt des Screenings für Männer allein betrachtet ist dementsprechend geringer als in der Gesamtgruppe und dann teilweise nicht mehr statistisch signifikant. Dieser Geschlechterunterschied sollte weiter untersucht werden.

Definition und Management abklärungsbedürftiger LDCT-Befunde

Die uneinheitlichen Definitionen zur Abklärungsbedürftigkeit in den eingeschlossenen Studien führen zu Unsicherheiten in der Bewertung der Testgüte der LDCT. So werden Läsionen teils schon ab 3 mm Durchmesser als abklärungsbedürftig befundet, in anderen Studien erst ab 5 mm oder 10 mm, wieder andere verwenden zusätzlich zu den Kategorien für positive und negative Befunde noch eine Kategorie für unbestimmte Befunde. Auch die Messung von Knotendurchmesser versus -volumen sowie die Berücksichtigung der Wachstumsgeschwindigkeit beeinflussen die Testgüte. Für die NLST-Studie wurde berechnet, dass die Anhebung des Schwellenwertes für positive LDCT-Befunde von 4 mm auf 5 mm oder 8 mm Rundherddurchmesser 15,8 % bzw. 66 % der falsch-positiven Ergebnisse vermieden hätte. Im Gegenzug wären dadurch 1 % bzw. 11 % der Krebsdiagnosen verzögert oder übersehen worden [135].



In den hier ausgewerteten RCT wurden zur Abklärung bei 1-15 % der Screeningteilnehmenden weitergehende bildgebende Verfahren und bei 2-11 % invasive Eingriffe durchgeführt. Die NELSON-Studie hat gezeigt, dass die Zahl der diagnostischen Folgeuntersuchungen pro nachgewiesenem Lungenkarzinom im Vergleich zur NLST-Studie durch einen exakt definierten Abklärungsalgorithmus deutlich gesenkt werden kann. Das Ausmaß der Abklärungsdiagnostik scheint auch außerhalb von RCT vergleichbar zu sein. Die Analyse der Abklärungsdiagnostik nach LDCT-Screening in einem US-Screeningprogramm zeigt, dass ca. 17 % der Teilnehmenden einer weiteren Bildgebung und 1,5-3 % einer invasiven Prozedur unterzogen wurden [136, 137]. Den Anteil unnötiger Operationen geben Walker et al. mit 0,24 % an [137]. Die Komplikationsrate der invasiven Abklärungsdiagnostik wird in einer Analyse von Routinedaten zu über 300.000 diagnostischen Eingriffen, wie sie typischerweise auch in den RCT zur Abklärung durchgeführt wurden, auf ca. 23 % und damit doppelt so hoch wie in der NLST-Studie geschätzt [138]. Dementsprechend wichtig ist die Qualität der Abklärungsdiagnostik einschließlich der diesbezüglichen Indikationsstellung.

Überdiagnose

Der Anteil an Überdiagnosen – also Lungenkrebsdiagnosen, die in der Lebenszeit des Betroffenen nicht klinisch manifest geworden wären – ist schwer zu beziffern, aber keinesfalls zu vernachlässigen. Brodersen et al. [88] schlossen fünf RCT in eine Metaanalyse ein und errechneten eine Wahrscheinlichkeit von 38 % für Überdiagnose. Eine gesonderte Berechnung der gleichen Autor*innen beschränkt auf zwei hochwertige Studien ergab hingegen eine Wahrscheinlichkeit für Überdiagnose von 49 % [88]. Durch eine weitere gepoolte Analyse von drei europäischen RCT [87] wurde dies bestätigt. In dieser Studie wurde eine Wahrscheinlichkeit von 41,8 % errechnet, dass ein mittels LDCT-Screening entdeckter Lungenkrebs eine Überdiagnose darstellt [87]. Das Ausmaß von Überdiagnose wird überschätzt, wenn nicht berücksichtigt wird, dass die Anzahl der überzähligen Lungenkrebsfälle in der Screeninggruppe auch dadurch beeinflusst ist, dass der Diagnosezeitpunkt in einen asymptomatischen Zustand vorverlegt wird [88], und dass die Anzahl der Fälle in der Vergleichsgruppe bei längerer Beobachtungszeit womöglich aufgeholt worden wäre. Da Überdiagnose stark von der individuellen Lebenserwartung abhängt, ist die Berechnung eines Wertes für Überdiagnose über mehrere Studien hinweg mit Limitationen behaftet. Selbst innerhalb einer einzelnen Studie müsste die Wahrscheinlichkeit für die Überdiagnose differenzierter in Abhängigkeit von Lebensalter und der verbleibenden Lebenserwartung angegeben werden. Der methodische Ansatz, Überdiagnose durch die Differenz der Inzidenz in Screening- und Kontrollgruppe in RCT zu schätzen, wird teils als zu vereinfachend betrachtet [139]. Mikrosimulationsmodelle können dagegen beispielsweise das individuelle Erkrankungsrisiko, den natürlichen Verlauf der Erkrankung sowie das Risiko, an anderen Ursachen zu sterben, berücksichtigen [139]. Um das effizienteste Screeningszenario auch im Hinblick auf Überdiagnose zu identifizieren, verglichen de Koning et al. fünf Mikrosimulationsmodelle für verschiedene Screeningszenarien und kamen auf etwa 8,7-13,5 % Überdiagnosen bezogen auf die im Screening entdeckten Lungenkrebsfälle [140].

Screeningintervall und Screeningtreue

In zwei eingeschlossenen RCT wurden neben dem jährlichen Abstand zwischen zwei regulären Screeningrunden zusätzlich Intervalle von 2 und 2,5 Jahren getestet (MILD, NELSON). Das 2,5-Jahres-Intervall zeigte sich als nachteilig gegenüber dem jährlichen und 2-jährigen Screening, da mehr Tumoren in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurden und mehr Intervalltumoren auftraten [41]. Ein Intervall von zwei Jahren oder ein individuell angepasster Screeningabstand stellt möglicherweise (zumindest für initial komplett befundfreie Personen oder Personen mit geringem individuellen Risiko) eine Option dar [141, 142].

Anders als in den RCT ist in bevölkerungsbezogenen Screeningprogrammen nicht damit zu rechnen, dass eine hohe Teilnehmerate und eine konsequente Teilnahme über viele Jahre hinweg gegeben ist. Im deutschen Mammographie-Screening-Programm beispielsweise nehmen nur ca. 50 % der eingeladenen Frauen teil. Darüber hinaus nehmen mitunter Personen mit geringeren Krankheitsrisiken häufiger am Screening teil (healthy screenee) [143]. Dadurch wird insgesamt deutlich weniger Nutzen erzielt als in den Studien beobachtet. Eine Hochrechnung der Ergebnisse der NLST-Studie für ein LDCT-Screening in Deutschland ergibt, dass bei 50 % Teilnehmerate ca. 1,3 Millionen Personen gescreent werden würden [144]. Nach drei Screeningrunden würden dann während einer Beobachtungsdauer von 6,5 Jahren ca. 4.000 Lungenkrebstodesfälle vermieden. Gleichzeitig würden ca. 72.000 Teilnehmende invasiven Prozeduren zur Abklärung unterzogen, wobei ca. 12.500 Personen mindestens eine Komplikation erfahren würden. Von ca. 884.000 Teilnehmenden mit einem positiven LDCT-Ergebnis aber ohne bestätigten Lungenkrebs würden ungefähr 600 eine gravierende Komplikation erleiden [144].



Abschließende Bewertung

Die Nutzen-Risiko-Bewertung zeigt einen Nutzen des LDCT-Screenings, welchem ein nicht zu vernachlässigendes Potential unerwünschter Wirkungen sowie ein nicht zu vernachlässigendes Strahlenrisiko gegenüberstehen. Die Bewertung basiert auf Studien unter kontrollierten Bedingungen und mit hohen methodischen Standards. Um diese abzubilden und den gezeigten Nutzen realisieren zu können, sind für ein bevölkerungsweites Screening ein hohes Qualitätsniveau entlang der gesamten Screeningkette sowie eine adäquate Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität zu fordern. Zudem sind die Teilnehmenden ausführlich über den zu erwartenden Nutzen und mögliche Risiken aufzuklären.



3 BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN AN DIE LUNGENKREBSFRÜHERKENNUNG

Das im vorhergehenden Kapitel für die Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT ermittelte positive Nutzen-Risiko-Verhältnis beruht auf den Ergebnissen von Studien der höchsten Evidenzstufe (Nummer 3.2.1 StrlSchGVwV-Früherkennung). Um sicherzustellen, dass auch in der Versorgungsrealität der Nutzen gegenüber den unerwünschten Wirkungen und dem Strahlenrisiko überwiegt, sind Bedingungen und Anforderungen an den Früherkennungsprozess festzulegen, die sicherstellen, dass dasselbe Qualitätsniveau wie in den analysierten Studien erreicht wird (Nummer 3.2.2 StrlSchGVwV-Früherkennung). Da bei der Früherkennung asymptomatische Personen untersucht werden, von denen nur ein sehr kleiner Teil einen individuellen Nutzen aus der Untersuchung zieht, geht in den Maßgaben der StrlSchGVwV-Früherkennung der Begriff der Qualitätssicherung über die üblichen Vorgaben bei Strahlenanwendungen an symptomatischen Personen (Patient*innen) hinaus. So wird nach Nummer 3.2.2.4 gefordert, dass „zur Sicherstellung einer hohen Qualität der Früherkennungsuntersuchung und zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen [...] die Bedingungen und Anforderungen an den Früherkennungsprozess darzustellen“ sind, wobei „organisatorische, medizinische und technische Aspekte zu beschreiben und die dazu notwendigen Anforderungen an Art und Umfang der Dokumentation darzulegen“ sind. Nach Nummer 3.2.1 ist darzulegen, dass „die Früherkennungsuntersuchung in einen definierten Algorithmus zu Abklärung und Therapie eingebettet werden kann, der insbesondere auch die Abklärungsdiagnostik in Abhängigkeit vom Befund festlegt und mit akzeptablen unerwünschten Wirkungen verbunden ist“. Ferner ist nach Nummer 3.2.2.3 die „Notwendigkeit der Befundung in zertifizierten Zentren darzustellen“. Somit sind alle Schritte entlang des Früherkennungsprozesses zu betrachten. In der Deutschen Mammographie-Studie (DMS) wurde die Umsetzung von Qualitätssicherungsmaßnahmen vor Einführung des qualitätsgesicherten Mammographie-Screening-Programms erprobt und bewertet [145]. Die Resultate bei der Bestandsaufnahme der damaligen Mammographie-Praxis sowie deren Entwicklung über den Studienzeitraum zeigen die Notwendigkeit und den Nutzen von Standardisierung und Qualitätssicherung auch jenseits der technischen Vorgaben [145, 146]. Um sicher zu stellen, dass der Nutzen der Lungenkrebsfrüherkennung die mit der Maßnahme verbundenen Risiken überwiegt, müssen die Bedingungen und Anforderungen in der Zulassungsverordnung so restriktiv festgelegt werden und unabhängig von einer Finanzierung gelten (gesetzliche Krankenversicherung (GKV), private Krankenversicherung (PKV), Selbstzahler), dass sie insbesondere auch Früherkennungsangebote reglementieren, die beispielsweise als Selbstzahlerleistungen jenseits der Richtlinien der Gemeinsamen Selbstverwaltung im Gesundheitswesen erbracht werden können. In den folgenden Kapiteln 3.1 bis 3.11 werden die aus Sicht des BfS und der nach StrlSchGVwV-Früherkennung beteiligten Sachverständigengruppe zu fordernden Bedingungen und Anforderungen an die Lungenkrebsfrüherkennung dargelegt und begründet. Viele davon basieren auf den Forderungen im Gemeinsamen Positionspapier der europäischen Fachgesellschaften für Pneumologie und Radiologie [147]. Sie beinhalten neben Aspekten des Strahlenschutzes auch weitere organisatorische und medizinische Aspekte des Früherkennungsprozesses, welche gegebenenfalls nicht unter die Rechtssetzungskompetenz des BMU fallen, aber trotzdem für die sachgerechte Früherkennung notwendig sind.

3.1 EINFÜHRUNG UND ÜBERBLICK

Die Früherkennung des Lungenkarzinoms erfordert ein interdisziplinäres Netzwerk ambulanter und stationärer Partner aus den Bereichen Radiologie und Pneumologie, die bei der Früherkennung eng zusammenwirken, um den Nutzen für die Teilnehmenden zu maximieren und die unerwünschten Wirkungen sowie das Strahlenrisiko zu minimieren. Nur so ist es möglich, die notwendige Expertise für eine Lungenkrebsfrüherkennung sicherzustellen. Darüber hinaus ist es aus fachlicher Sicht erforderlich, dass diese Expertise flächendeckend für die Versorgung der Zielgruppe zur Verfügung steht. Um sie aufzubauen und im laufenden Betrieb sicherzustellen, ist dazu erforderlich, dass die Früherkennung in darauf spezialisierten Zentren einschließlich deren assoziierten Strukturen durchgeführt wird. Eine stringente interne und externe Qualitätssicherung sowie –kontrolle der Strukturen im gesamten Lungenkrebsfrüherkennungsprozess ist aus fachlicher Sicht erforderlich, um ein ausreichend hohes Qualitätsniveau zu erreichen. Daher wird im Folgenden ein interdisziplinäres Netzwerk mit einer Zertifizierung beschrieben. Zur Überwachung und Evaluation der Früherkennung ist die Etablierung einer bundeseinheitlichen Datenerhebung und Datenauswertung aus fachlicher Sicht zu fordern, um die Leistungen der einzelnen Partner der Früherkennung evaluieren zu können und die Ergebnisse der Früherkennung im Sinne einer Nutzen-Risiko-Analyse bewerten und ggf. anpassen zu können.

Der Früherkennungsprozess umfasst die Auswahl und Aufklärung der Teilnehmenden, die eigentlichen Früherkennungsuntersuchungen mittels LDCT und deren Befundung sowie eventuell notwendige LDCT-Verlaufskontrollen im Rahmen der Früherkennung. Findet sich hierbei ein klinisch abklärungsbedürftiger Befund, wird der/die Teilnehmende zum/zur Patient*in und verlässt den Bereich der Früherkennung. Dies ist in Abbildung 17 dargestellt.

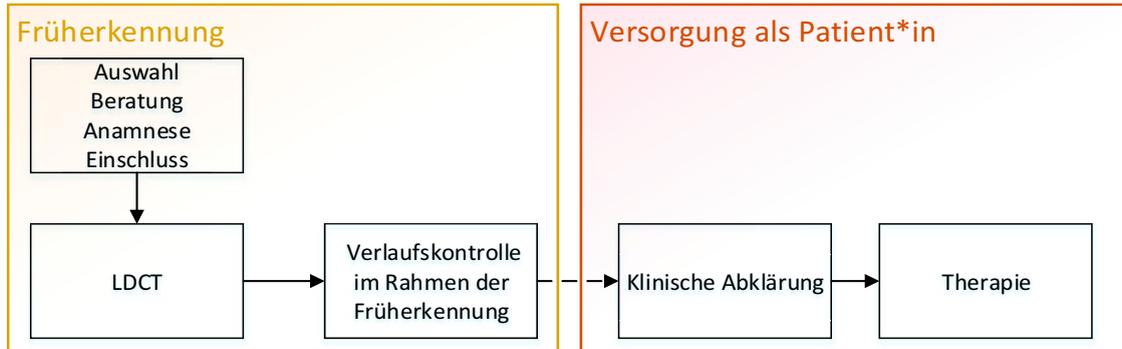


Abbildung 17: Abgrenzung zwischen Früherkennung und klinischer Abklärung/Therapie im Rahmen der Versorgung als Patient*in

Basis des oben genannten Netzwerks bilden die spezialisierten, zertifizierten Zentren (vgl. Nr. 3.2.2.3 StrlSchGVwV-Früherkennung), in denen die Kompetenz auf dem Gebiet der Lungenkrebsfrüherkennung gebündelt wird. Teile des Früherkennungsprozesses können durch Pneumolog*innen und Radiolog*innen durchgeführt werden, die mit den jeweiligen zertifizierten Zentren assoziiert sind (im Folgenden als *assoziierte Pneumolog*innen* bzw. *assoziierte Radiolog*innen* bezeichnet, siehe Kapitel 3.2). Die zertifizierten Zentren müssen fachlich befähigt sein, auch Patient*innen mit Lungenkrebs zu behandeln. Dazu müssen sie mindestens über die notwendige onkologische Expertise des Qualitätsniveaus „Organkrebszentrum“ („Center“, „C“) gemäß dem Nationalen Krebsplan [148] verfügen.

Ansprechperson für die Teilnehmenden der Früherkennung ist in allen Belangen der/die Pneumolog*in des Erstkontaktes. Ihm/ihr kommt die Rolle der überweisenden ärztlichen Person gemäß § 119 Absatz 3 Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung, StrlSchV) und gemäß Artikel 55 Absatz 2 Buchstabe d Richtlinie (RL) 2013/59/Euratom zu. Aufgrund der fachlichen Expertise ist nur er/sie in der Lage, ein individuelles Risikoprofil für mögliche Teilnehmende zu erstellen. Dieses Risikoprofil stellt die Grundlage für die Stellung der rechtfertigenden Indikation durch den/die Radiolog*in dar. Die dazu notwendige komplexe individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist nur in Zusammenarbeit mit dem/der Pneumolog*in zu leisten (siehe Kapitel 3.4).

Der/DiePneumolog*in überweist den/die Teilnehmende*n zu einem/einer Radiolog*in mit der Qualifikation gemäß Kapitel 3.5.1.2. Dort wird die Screening-LDCT durchgeführt und erstbefundet. Es erfolgt eine Zuordnung in die Kategorien (siehe Kapitel 3.7.1): unauffälliger Befund, kein Hinweis auf Malignität, kontrollbedürftiger Befund oder klinisch abklärungsbedürftiger Befund. Relevante Nebenbefunde (Zufallsbefunde) sind zu dokumentieren und an den/die Pneumolog*in des Erstkontaktes zu berichten.

Findet sich bei der Erstbefundung keine fokale Läsion, welche die Schwellenkriterien gemäß Kapitel 3.7.1 überschreitet (unauffälliger Befund), wird der/die Teilnehmende zur nächsten Früherkennungsrunde vorgemerkt und von dem/der Pneumolog*in über den erhobenen Befund unterrichtet.

In allen anderen Fällen hat eine Zweitbeurteilung (Referenzbefundung, vgl. Nr. 3.2.2.3 StrlSchGVwV-Früherkennung) durch die Radiologie im zertifizierten Zentrum zu erfolgen, da sie auf Grund der sich so ergebenden Bündelung über eine größere Expertise verfügt.

Abhängig von den Ergebnissen der Erst- und Zweitbefundung wird der/die Teilnehmende gemäß der Entscheidungsmatrix in Abbildung 18 (ausführliche Matrix in Tabelle 21) entweder zur nächsten Runde der Früherkennung vorgemerkt, oder es erfolgt eine Fallvorstellung in der kleinen bzw. großen Fallkonferenz (gemäß Kapitel 3.2.1.2) des zertifizierten Zentrums.

In der kleinen Fallkonferenz, an der mindestens die befundenden Radiolog*innen teilnehmen, kann eine Verlaufskontrolle mittels LDCT festgelegt werden (siehe Kapitel 3.8.1). In der großen Fallkonferenz, an



der zusätzlich mindestens ein*e Pneumolog*in und/oder Thoraxchirurg*in teilnimmt, wird über die Notwendigkeit einer Verlaufskontrolle im Rahmen der Früherkennung oder einer klinischen Abklärung als Patient*in entschieden.

Über die erhobenen Befunde sowie die gefassten Beschlüsse wird der/die Teilnehmende jeweils durch den/die Pneumolog*in des Erstkontaktes informiert.

Ist eine klinische Abklärung erforderlich, veranlasst die große Fallkonferenz die weiteren Schritte, damit der/die Teilnehmende, der/die in diesem Moment zum/zur Patient*in wird, versorgt wird. Hierbei ist eine enge kollegiale Verzahnung zwischen großer Fallkonferenz und klinischer Abklärung sicherzustellen.

Der konkrete Ablauf der Maßnahmen der Früherkennung sowie die damit verbundenen Entscheidungsbildungsprozesse sind in Abbildung 18 zusammengefasst.

Für einen reibungslosen Ablauf des Früherkennungsprozesses ist aus fachlicher Sicht ein datenschutzkonformer Datenaustausch der beteiligten Einrichtungen (einschließlich der Bilddaten sowie der Anamnese, den erhobenen Befunden und getroffenen Entscheidungen sowie der Einverständniserklärungen) zu gewährleisten.

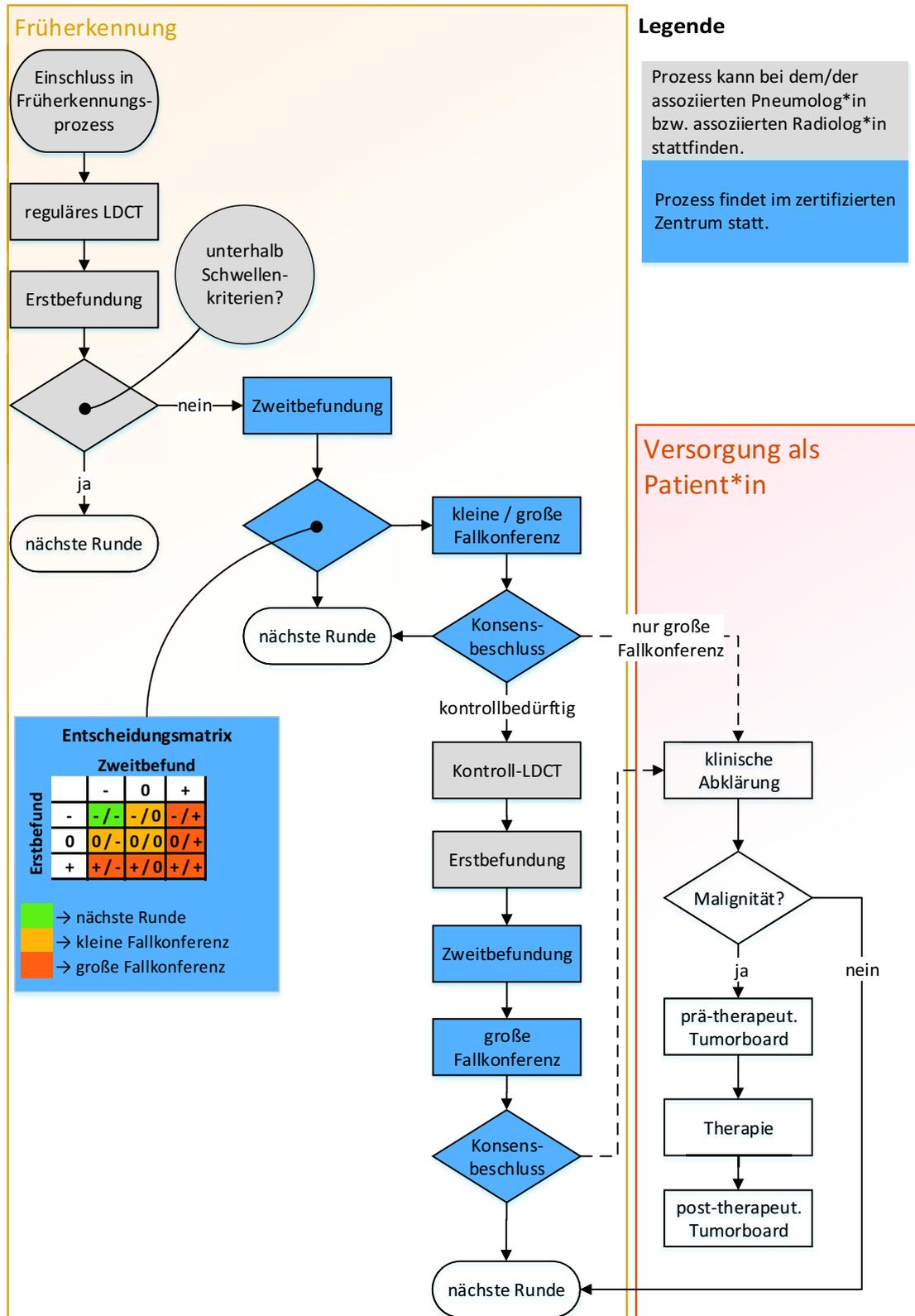


Abbildung 18: Ablauf der Maßnahmen im Rahmen des Früherkennungsprozesses sowie der Versorgung als Patient*in

– kein Hinweis auf Malignität; 0 kontrollbefürchtigter Befund; + klinisch abklärungsbedürftiger Befund
Befundungsschema und Entscheidungsmatrix werden ausführlich in Tabelle 20 und Tabelle 21 erläutert.



3.2 STRAHLENSCHUTZRELEVANTE STRUKTUREN DER LUNGENKREBSFRÜHERKENNUNG

Um die notwendige Qualität sicherzustellen, die für das Erreichen eines aus Strahlenschutzperspektive ausreichenden Nutzen-Risiko-Verhältnisses notwendig ist, sind aus fachlicher Sicht – wie in Kapitel 3.1 dargelegt – für die Lungenkrebsfrüherkennung Mindestanforderungen von den beteiligten Einrichtungen zu fordern. Diese betreffen sowohl die zertifizierten Zentren als auch die assoziierten radiologischen und pneumologischen Einrichtungen.

In diesem Kapitel werden der besseren Übersicht halber die entsprechenden Strukturen vorgestellt. Die Anforderungen an die Lungenkrebsfrüherkennung folgen im Einzelnen in den Kapiteln 3.3 bis 3.11, welche sich in ihrer Abfolge an der Reihenfolge in der StrlSchGVwV-Früherkennung orientieren.

3.2.1 Fachliche Anforderungen

3.2.1.1 Zertifizierte Zentren

Wie in Kapitel 3.1 dargelegt, sollen nach fachlicher Ansicht zertifizierte Zentren⁷ die zentrale Struktur der Lungenkrebsfrüherkennung bilden.

Vor Aufnahme des laufenden Früherkennungsbetriebs müssen sie eine Zertifizierung gemäß Kapitel 3.10.1 erfolgreich durchlaufen. Im laufenden Früherkennungsbetrieb ist diese Zertifizierung alle drei Jahre zu wiederholen (Rezertifizierung). Die Zertifizierung sollte die Voraussetzung für die Erteilung bzw. Verlängerung einer Genehmigung gemäß § 14 Absatz 3 StrlSchG zur Lungenkrebsfrüherkennung durch die zuständige Behörde sein.

Nur so kann davon ausgegangen werden, dass das Qualitätsziel von § 14 Absatz 3 Nummer 2 StrlSchG erreicht wird.

Ein zertifiziertes Zentrum zur Lungenkrebsfrüherkennung muss aus fachlicher Sicht mindestens über folgende Abteilungen verfügen:

- Radiologie
- Pneumologie
- Thoraxchirurgie
- Klinische Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie

Für das zertifizierte Zentrum ist aus fachlicher Perspektive das Qualitätsniveau „Organkrebszentrum“ („Center“, „C“) gemäß dem Nationalen Krebsplan [148] zu fordern.

An ein zertifiziertes Zentrum können weitere radiologische und/oder pneumologische Einrichtungen angebunden werden (sogenannte assoziierte radiologische und/oder pneumologische Einrichtungen), welche die Anforderungen und Aufgaben gemäß Kapitel 3.2.1.3 und 3.2.1.4 zu erfüllen haben.

In der Lungenkrebsfrüherkennung übernimmt das zertifizierte Zentrum folgende Aufgaben, die über diejenigen der unten beschriebenen radiologischen und pneumologischen Einrichtungen hinausgehen (siehe Kapitel 3.2.1.3 und 3.2.1.4):

1. Zweitbefundung (Referenzbefundung) der regulären LDCT im Rahmen der Früherkennung gemäß Kapitel 3.7.1 sowie der LDCT-Verlaufskontrollen im Rahmen der Früherkennung gemäß Kapitel 3.8.1
2. Durchführung der Fallkonferenzen gemäß Kapitel 3.7.1 und 3.8.1
3. Dokumentation der Ergebnisse zu den Aufgaben 1 und 2 sowie die Übermittlung dieser Ergebnisse an den/die zuweisende*n Pneumolog*in

Die Ergebnisse zu Nummer 1 und 2 sind für die Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1 aus fachlicher Sicht bundesweit einheitlich und zusammenführbar zu erfassen.

Die Abteilungen für Radiologie und Pneumologie der zertifizierten Zentren müssen nach fachlicher Ansicht zusätzlich die unten genannten Anforderungen an radiologische bzw. pneumologische Einrichtungen (siehe Kapitel 3.2.1.3 und 3.2.1.4) erfüllen.

⁷ Die Begrifflichkeit ist nicht mit der im SGB V verwendeten gleichzusetzen.



3.2.1.2 Fallkonferenzen

Im Rahmen des Früherkennungsprozesses ist aus fachlicher Sicht zu fordern, dass die zertifizierten Zentren Fallkonferenzen implementieren. Die Fallkonferenzen finden unter der Leitung eines/einer Radiolog*in des zertifizierten Zentrums statt, der/die die Anforderungen gemäß Kapitel 3.5.1.2 erfüllt. Es wird zwischen zwei Arten von Fallkonferenzen unterschieden, die kleine und die große Fallkonferenz.

An der kleinen Fallkonferenz nehmen mindestens die Personen teil, die den Erst- und Zweitbefund erstellt haben. Die Aufgaben der kleinen Fallkonferenz sind gemäß Kapitel 3.7.1 und 3.8.1

1. bei diskrepanten Beurteilungen zwischen Erst- und Zweitbefund Konsens durch die Leitung der Fallkonferenz herzustellen,
2. bei einem kontrollbedürftigen Befund die Notwendigkeit der Verlaufskontrolle im Rahmen der Früherkennung festzulegen.

An der großen Fallkonferenz nimmt darüber hinaus mindestens ein*e Pneumolog*in und/oder ein*e Thoraxchirurg*in teil. Die Aufgabe der großen Fallkonferenz besteht neben denen der kleinen Fallkonferenz darin, bei einem klinisch abklärungsbedürftigen Befund die Notwendigkeit der weiteren Abklärung als Patient*in festzulegen.

Die Beschlüsse der Fallkonferenzen werden vom jeweiligen zertifizierten Zentrum dokumentiert und an den/die Pneumolog*in des Erstkontaktes berichtet. Diese Daten sind aus fachlicher Sicht für die Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1 bundesweit einheitlich und zusammenführbar zu erfassen.

Zwischen der großen Fallkonferenz und den Durchführenden der klinischen Abklärung ist nach fachlicher Ansicht ein Informationsaustausch zu etablieren.

3.2.1.3 Pneumologische Einrichtungen

Die pneumologische Einrichtung hat aus fachlicher Sicht als Zugang zur Früherkennung und als Kontakt für die Teilnehmenden an der Lungenkrebsfrüherkennung zu fungieren.

Für die Zulassung zur Lungenkrebsfrüherkennung müssen die pneumologischen Einrichtungen aus fachlicher Perspektive eine Zertifizierung gemäß Kapitel 3.10.1 vor Aufnahme des laufenden Früherkennungsbetriebs sowie in regelmäßigen Abständen von drei Jahren im laufenden Früherkennungsbetrieb erfolgreich durchlaufen.

Ein Arzt oder eine Ärztin der pneumologischen Einrichtung mit der notwendigen Qualifikation gemäß Kapitel 3.5.1.1 führt das Erstgespräch gemäß Kapitel 3.4.1.1 mit dem/der potenziell Teilnehmenden an der Früherkennung, erhebt relevante anamnestische Daten, erstellt diesbezüglich ein individuelles Risikoprofil und stellt die Erfüllung der Einschlusskriterien gemäß Kapitel 3.3.1 fest. In diesem Fall überweist der/die Pneumolog*in den/die Teilnehmende*n – vorbehaltlich seiner Zustimmung – an eine radiologische Einrichtung gemäß Kapitel 3.2.1.4.

Die pneumologische Einrichtung ist gemäß Kapitel 3.4.1.1 verantwortlich für die Dokumentation der von ihr erhobenen Daten. Diese sind aus fachlicher Sicht für die Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1 bundesweit einheitlich und zusammenführbar zu erfassen.

Die im Rahmen der Früherkennung erhobenen Befunde sind den Teilnehmenden durch den/die jeweilige*n Pneumolog*in mitzuteilen und auf Wunsch zu erläutern.

3.2.1.4 Radiologische Einrichtungen

Grundlage für eine Genehmigung nach § 14 Absatz 3 StrlSchG zur Lungenkrebsfrüherkennung sollte nach fachlicher Ansicht im Regelfall eine Zertifizierung gemäß Kapitel 3.10.1 vor Aufnahme des laufenden Früherkennungsbetriebs sein. Diese ist in regelmäßigen Abständen von drei Jahren im laufenden Früherkennungsbetrieb zu wiederholen.

Die radiologische Einrichtung führt die LDCT-Untersuchungen gemäß Kapitel 3.7.1 und 3.8.1 an den Früherkennungsteilnehmenden durch. Dabei sind die Anforderungen gemäß Kapitel 3.6.1 einzuhalten.

Vor Durchführung der LDCT-Untersuchung in der radiologischen Einrichtung hat ein Arzt oder eine Ärztin mit der Qualifikation gemäß Kapitel 3.5.1.2 – nach Überprüfung der vorbestehenden Dokumentation – die rechtfertigende Indikation gemäß § 83 Absatz 3 StrlSchG zu stellen. Auf Grund der komplexen Abwägung von Nutzen und Risiken ist hierfür die fachliche Einschätzung des/der überweisenden Pneumolog*in in Form des Risikoprofils von zentraler Bedeutung.



Weiterhin führt ein Arzt oder eine Ärztin mit der Qualifikation gemäß Kapitel 3.5.1.2 in der radiologischen Einrichtung die Erstbefundung der LDCT-Aufnahmen durch, d. h.

- der regulären Früherkennungs-LDCT gemäß Kapitel 3.7.1 und
- der ggf. erforderlichen LDCT zur Verlaufskontrolle im Rahmen der Früherkennung gemäß Kapitel 3.8.1.

Weitere Aufgaben der radiologischen Einrichtung sind

- die Mitwirkung an den Fallkonferenzen gemäß Kapitel 3.7.1 und 3.8.1,
- die Dokumentation der Untersuchungsparameter und -ergebnisse sowie der Bilddaten gemäß Kapitel 3.7.1 und 3.8.1,
- die Rückmeldung der Ergebnisse inklusive eventueller Zusatzbefunde an den/die zuweisende*n Pneumolog*in und
- die Mitwirkung an der Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1.

3.2.2 Wissenschaftliche Begründung

Die Lungenkrebsfrüherkennung erfordert das interdisziplinäre Zusammenspiel verschiedener medizinischer Fachrichtungen. Die Radiologie ist hierbei eine wichtige, aber nicht die einzige notwendige Fachrichtung [147]. Um ein reibungsloses Zusammenspiel der Beteiligten an der Lungenkrebsfrüherkennung sicherzustellen, muss eine Organisationsstruktur mit klar definierten Zuständigkeiten etabliert werden. Das hier dargestellte Vorgehen ähnelt der Empfehlung zur Struktur eines Lungenkrebscreenings in den USA, da hier bereits entsprechende Erfahrungen mit der Einführung eines Lungenkrebscreenings gemacht haben [149, 150]. Das Prozedere wurde aber an die Versorgungslandschaft im deutschen Gesundheitssystem angepasst.

3.3 DEFINITION DER ZIELGRUPPE FÜR DIE LUNGENKREBSFRÜHERKENNUNG

Eine wichtige Voraussetzung dafür, dass bei einer Früherkennungsmaßnahme der Nutzen das Risiko überwiegt, ist die Festlegung der Zielgruppe (vgl. Nr. 3.2.2.1 StrlSchGVwV-Früherkennung). Bei ungeeigneter Auswahl der Zielgruppe oder opportunistisch durchgeführten Früherkennungsmaßnahmen kann durch die Früherkennung mehr Schaden als Nutzen entstehen.

3.3.1 Fachliche Anforderungen

Die Zielgruppe ist aus fachlicher Sicht wie folgt zu definieren:

- Alter bei Früherkennungsbeginn mindestens 50 Jahre
- Teilnahme bis zum Alter von höchstens 75 Jahren
- Rauchexposition:
 - mehr als 15 Zigaretten/Tag für mindestens 25 Jahre oder
 - mehr als 10 Zigaretten/Tag für mindestens 30 Jahre
- Bei Ex-Rauchenden: Abstinenz für weniger als 10 Jahre, wenn sie zuvor die vorgenannten Bedingungen zur Rauchexposition erfüllt haben.

Die Feststellung der Erfüllung bzw. Nichterfüllung der Einschlusskriterien liegt in der Kompetenz des/der gemäß Kapitel 3.5.1.1 qualifizierten Pneumolog*in (siehe Kapitel 3.2).

Aus fachlicher Perspektive soll als minimales Intervall zwischen den regulären Früherkennungsuntersuchungen ein Jahr liegen.

Ein kurativ therapiertes Lungenkarzinom stellt nach 5-jähriger rezidivfreier Nachsorge kein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Lungenkrebsfrüherkennung dar.

Das bestehende sogenannte erweiterte Vorsorgeangebot zur Früherkennung von Lungenkrebs im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge für (ehemals) Asbestexponierte [151] erfolgt auf Grundlage von § 83 Absatz 1 Nummer 2 StrlSchG und § 5 Absatz 3 Satz 2 der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge oder auf Basis von § 26 Absatz 2 Nummer 1 SGB VII (bei Versicherten mit anerkannter Berufskrankheit Nummer 4103). Die Untersuchungen erfolgen als sogenannte nichtmedizinische Anwendung nach Vorschriften des allgemeinen Arbeitsschutzes und sind keine Früherkennung im Sinne des § 5 Absatz 16 des StrlSchG. Sie fallen nicht in den Regelungsbereich einer Verordnung gemäß § 84 Absatz 2 StrlSchG.



3.3.2 Wissenschaftliche Begründung

Der Nutzen der Lungenkrebsfrüherkennung muss abgewogen werden gegenüber mehreren potenziellen Schäden, darunter strahlenbedingte Krebsrisiken, Risiken einer invasiven Diagnostik (insbesondere nach falsch-positiver Früherkennungsuntersuchung) und Überdiagnose (siehe Kapitel 2). Um sicherzustellen, dass der erwartete Nutzen das Risiko potenzieller Schäden überwiegt, muss die Früherkennung auf Personen beschränkt werden, bei denen eine ausreichend hohe Prävalenz oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für die klinische Manifestation eines Lungentumors in naher Zukunft (z. B. innerhalb von 5 Jahren) zu erwarten ist. Diesbezüglich liegt derzeit eine ausreichende Evidenz nur für Zigarettenrauchende vor. Studien zu anderen Expositionspfaden wurden in der Literaturrecherche nicht identifiziert. Für andere Arten der Rauchexposition (z. B. Zigarre) sind auf Grund des anderen Inhalationsmusters in erster Linie Tumoren aus dem Mund- und Rachenraum zu erwarten. Bezüglich der Exposition gegenüber Radon und anderen Noxen (außer Asbest, siehe oben) ergibt sich nach aktuellem Stand der Wissenschaft kein ausreichender Hinweis, dass eine Früherkennung mittels LDCT mehr Nutzen als Risiken birgt. Gleichzeitig sollten Teilnehmende an der Früherkennung einen ausreichend guten Gesundheitsstatus haben, um im Falle einer Krebsfrüherkennung einen bedeutenden Gewinn an Lebensjahren zu erzielen.

Empfohlene Kriterien für eine Lungenkrebsfrüherkennungsmaßnahme sind bislang primär das Alter der Teilnehmenden in Kombination mit der kumulativen Rauchexposition und ggf. der maximalen Zeit seit Rauchentwöhnung [104, 105, 140, 152, 153] (Tabelle 17). Diese Basiskriterien wurden in Anlehnung an die Kriterien verschiedener randomisierter Screeningstudien, insbesondere der NLST, abgeleitet.

Basierend auf quantitativen Simulationsmodellen [105, 140] empfiehlt die US Preventive Services Task Force (USPSTF) ein jährliches Screening für Männer und Frauen im Alter von 55 bis 80 Jahren mit einer kumulativen Rauchexposition von mindestens 30 Packungsjahren, die seit nicht mehr als 15 Jahren mit dem Rauchen aufgehört haben. Dieses Szenario ähnelt dem der NLST-Studie, jedoch mit einem Endalter von 80 statt 75 Jahren. Andere US-Organisationen sowie Expertenorganisationen in Kanada und Europa folgten den ursprünglichen NLST-Kriterien, d. h. einem Endalter von 75 Jahren.

Für Deutschland zeigen Analysen der Daten der nationalen GEDA-Umfrage (Gesundheit in Deutschland aktuell [154]), dass etwa 3,0 Millionen Männer und Frauen nach NLST-Kriterien (ca. 14 % aller 55- bis 74-Jährigen in Deutschland) und 3,2 Millionen nach den erweiterten Kriterien der USPSTF teilnahmeberechtigt wären. Unter Verwendung eines gut kalibrierten Lungenkrebs-Risikoprädiktionsmodells wie dem PLCO_{M2012} [155]⁸ wird mit diesen Einschlusskriterien eine Zielgruppe definiert, in welcher schätzungsweise 38 % bzw. 46 % der jährlichen Lungenkrebsfälle in Deutschland auftreten würden. Verwendet man stattdessen die Kriterien der NELSON-Studie, d. h. eine moderatere Rauchanamnese (≥ 10 Zigaretten/Tag für 30 Jahre oder ≥ 15 Zigaretten/Tag für 25 Jahre, maximale Zeit seit Rauchentwöhnung < 10 Jahre) sowie eine insgesamt jüngere Altersspanne (50 bis 75 Jahre), so wären 5,5 Millionen Personen in Deutschland teilnahmeberechtigt, wobei etwa 47 % der Inzidenz von Lungenkrebs in dieser Risikogruppe auftreten würde [156].

3.3.2.1 Quantitative Modelle zur Bewertung des erwarteten Nutzens gegenüber möglichen Schäden

Für die USA [133, 140, 157] und mehrere andere Länder [158-160] wurden detaillierte quantitative Modellierungsstudien durchgeführt, um Nutzen und mögliche Schäden des Screenings über einen breiten Bereich denkbarer Einschlusskriterien vorherzusagen. Zu den variierten Parametern gehören Screeninganfangs- und -endalter, kumulative Rauchanamnese, maximale Zeit seit der Rauchentwöhnung und Untersuchungsintervalle. Während sich die Modelle in ihrer Struktur unterscheiden, wurden alle anhand von Inzidenz- und Mortalitätsdaten aus den NLST- und PLCO-Studien sowie anhand von Daten aus nationalen Krebsinzidenz- und Mortalitätsregistern kalibriert. In allen Simulationen führte die Erweiterung des zulässigen Altersbereichs oder auch die Verwendung weniger strenger Kriterien für Rauchexposition und/oder die Zeit seit dem Aufhören zu einer erhöhten Anzahl von Personen, die für das Screening in Frage kommen und zu einer Erhöhung des prognostizierten Anteils an Todesfällen durch Lungenkrebs, denen durch das Screening vorgebeugt werden könnte (bis zu einem Maximum von etwa 20 % – analog zu der prozentualen Reduktion im Rahmen der NLST-Studie). Bei der Betrachtung

⁸ Bei dem PLCO-Risikomodel handelt es sich um ein Modell, das ursprünglich im Rahmen der US-amerikanischen PLCO-Screeningstudie (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) entwickelt wurde und das mehrfach in weiteren prospektiven Kohorten extern validiert wurde.



tion von Screeningszenarien, die als „effizient“ eingestuft wurden – die also für eine bestimmte Gesamtzahl der durchzuführenden Screenings den jeweils größten Nutzen erbrachten – gingen die größeren Vorteile, die sich aus den erweiterten Zulassungskriterien ergaben, zu Lasten einer größeren number needed to screen (NNS⁹), einer höheren Anzahl von Biopsien oder Operationen von gutartigen Läsionen und höherer finanzieller Kosten pro abgewendetem Lungenkrebstod oder gewonnenen Lebensjahren (life years gained, LYG).

Modellstudien für die USA [140], Kanada [158, 159] und die Schweiz [158, 159] zeigten, dass, wenn der Nutzen durch die Anzahl der vermiedenen Lungenkrebstodesfälle pro 100.000 Screeningteilnehmende definiert wird, solche Szenarien effizienter waren, bei denen das Screening erst bei einem Alter von 80 Jahren oder älter gestoppt wurde, als Szenarien, die im Alter von 75 Jahren oder früher endeten. Diese höhere Effizienz in Bezug auf die Verringerung der Zahl der abgewendeten Todesfälle durch Lungenkrebs ist auf den hohen Anteil an Lungenkrebs in den ältesten Altersgruppen zurückzuführen und veranlasste die USPSTF, ihre Empfehlungen für das Lungenkrebscreening mit einem Screening bis zum Alter von 80 Jahren zu definieren [105, 140]. Eine Schwierigkeit besteht jedoch darin, dass die ältesten Altersgruppen aufgrund einer begrenzten Restlebenserwartung im Allgemeinen auch ein höheres Risiko für eine Überdiagnose haben und pro abgewendetem Lungenkrebstod meistens nur eine geringere Anzahl von Lebensjahren gewinnen. In Übereinstimmung hiermit zeigten neuere Simulationen, dass wenn der Screeningnutzen (abgewendete Lungenkrebstodesfälle oder LYG) im Vergleich zu überdiagnostizierten Fällen ausgedrückt wurde, Screeningszenarien bis zu maximal 75 Jahren effizienter waren im Vergleich zu Szenarien bis zu maximal 80 Jahren oder älter [157].

In Bezug auf Strahlenrisiken zeigten Modellstudien, dass für eine Vielzahl von Screeningszenarien und gemittelt über alle Screening-fähigen Personen, die durch Screening abgewendeten Lungenkrebstodesfälle das lebenslange Risiko einer strahlenbedingten Krebssterblichkeit überwiegen (vgl. Kapitel 2.4 und [140, 160, 161]). Generell ist das Strahlenrisiko umso höher, je jünger die Teilnehmenden zu Beginn des Screening sind. Daher muss bei einem Screeningbeginn mit 50 Jahren – wie z. B. bei der NELSON-Studie – besonders für diese jüngeren Teilnehmenden, und hier insbesondere bei Frauen, das Strahlenrisiko berücksichtigt werden. Unter Verwendung der in Kapitel 2.4 präsentierten Methoden wurde das lebenslange Risiko einer strahlenbedingten Krebssterblichkeit bei Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren, die jährlich untersucht werden, auf etwa 0,07 % geschätzt, und für Männer der gleichen Altersgruppe auf etwa 0,03 %. Unter der Annahme einer Verringerung der Lungenkrebsmortalität von mindestens 20 % bei Frauen und 10 % bei Männern sowie einer Sensitivität der Screening-LDCT von mindestens 80 % sollten Screeningteilnehmende ein 5-Jahres-Risiko für Lungenkrebs von mehr als etwa 0,4 % haben, damit dieses lebenslange strahlenbedingte Risiko durch die unmittelbare Senkung der Lungenkrebssterblichkeit zumindest ausgeglichen wird.

Zusätzlich zu den Strahlenrisiken sollte auch das Risiko einer invasiven Abklärungsuntersuchung (Biopsie, Operation, etc) nach falsch-positivem Screeningbefund durch die LYG bei einer richtig-positiven Erkennung kompensiert werden. Extrapolationen basierend auf NLST-Ergebnissen deuten darauf hin, dass in einer US-Bevölkerung ein jährliches Screening nach USPSTF-Kriterien pro abgewendetem Lungenkrebstod bis zu zwei bei einem benignen Befund veranlasste Biopsien oder Operationen verursachen würde [140]. Eine neuere Analyse der NLST-Daten [162] ergab, dass kumulativ über nur drei jährliche Screeningrunden der Anteil der Screeningteilnehmenden, die nach einem falsch-positiven Screeningtest (nach Lung-RADS Kriterien) ein invasives Verfahren (Operation, interventionelle Biopsie) erhielten, bei Personen mit niedrigem Lungenkrebsrisiko deutlich geringer war als bei Personen mit hohem Lungenkrebsrisiko. Bei Personen im niedrigsten Zehntel des Lungenkrebsrisikos betrug der Anteil 0,7%, bei Personen im höchsten Zehntel dagegen 2,0 % [155]. Parallel dazu variierte die kumulative Wahrscheinlichkeit, eine richtig-positive Lungenkrebsdiagnose zu erhalten, von 0,95 % im Dezil mit dem niedrigsten Risiko bis 10,5 % im höchsten. Dies entspricht einem Verhältnis von richtig-positiven Diagnosen zu invasiven Verfahren nach falsch-positiven Diagnosen von 1,35 bis 5,25 [162]. Diese Schätzungen weisen auf ein deutlich günstigeres Verhältnis von richtig-positiv zu invasiv falsch-positiv bei Personen mit höherem Lungenkrebsrisiko hin.

⁹ Anzahl der notwendigen Screeningteilnehmer, um einen Lungenkrebstod zu verhindern.



3.3.2.2 Screeningeignung basierend auf dem absoluten Lungenkrebsrisiko des Individuums

Eine Alternative zu vereinfachten Einschlusskriterien basierend auf Altersgrenzen, minimaler kumulativer Rauchanamnese und ggf. der Zeit seit der Rauchentwöhnung, z. B. im Sinne von USPSTF, NLST oder NELSON, wäre die Verwendung verfeinerter Risikomodelle zur Vorhersage des absoluten Lungenkrebsrisikos, die auf Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und weiteren möglichen Risikodeterminanten wie dem Vorhandensein einer COPD, Emphysem oder familiärer oder persönlicher Krebsgeschichte basieren.

Im Vergleich zu konzisen generischen Einschlusskriterien haben Analysen in großen prospektiven Kohortenstudien gezeigt, dass bei Verwendung von Risikoprognosemodellen zur Identifizierung einer gleichbleibenden Anzahl von zu screenenden Personen, wie mit USPSTF-, NLST- oder NELSON-Kriterien, die für das Screening in Frage kommende Risikogruppe einen größeren Anteil an Personen umfasst, die in den nächsten 5 bis 6 Jahren tatsächlich an Lungenkrebs erkranken [134, 155, 163, 164]. Es wurde jedoch auch festgestellt, dass Risikomodelle dazu neigen, Personen in höheren Altersgruppen auszuwählen, was beim Screening zu einer größeren Anzahl von Überdiagnosen führen kann. Auf Risikomodellen basierende Strategien würden bei gleicher Anzahl gescreenter Personen mehr Todesfälle durch Lungenkrebs verhindern als die aktuellen USPSTF- oder NLST-Empfehlungen. Andererseits zeigten detaillierte Simulationsmodelle von US-Daten, dass diese Strategien auch zu einer erheblich stärkeren Überdiagnose bei einer nur geringfügig höheren Anzahl LYG führen könnten [133]. Die letztgenannten Modellanalysen deuteten auch darauf hin, dass bei risikobasiertem Screening die Anzahl der LYG bei Ausschluss von Personen mit begrenzter Lebenserwartung (< 5 Jahre) gleichbliebe, die Überdiagnose jedoch um mehr als 65 % reduziert würde. Somit würde die effiziente Durchführung eines risikobasierten Lungenkrebscreenings neben der Festlegung eines Mindestrisikos auch eine sorgfältige Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung erfordern, um das individuell optimale Endalter für das Screening zu bestimmen.

Eine weitere mögliche Anwendung von Lungenkrebs-Risikoprognosemodellen besteht darin, sie mit konzisen Einschlusskriterien zu kombinieren. Berechnungen [165] und Analysen von Daten aus Bevölkerungsumfragen [156, 166] zeigen, dass Personen, die nach diesen Kriterien in Frage kommen, sehr unterschiedliche Lungenkrebsrisiken haben können. Darunter ist auch ein kleiner Teil von (insbesondere jüngeren) Personen, welche die Rauchkriterien nur minimal erfüllen und für die das Verhältnis von Todesfällen durch Lungenkrebs zu strahlenbedingten Risiken und Schäden im Zusammenhang mit der Biopsie oder der Operation gutartiger Läsionen möglicherweise nicht günstig ist. Diese sollten vorzugsweise vom Screening ausgeschlossen werden. Ein gut kalibriertes Risikomodell (z. B. PLCO_{M2012} oder das vom US-amerikanischen National Cancer Institute entwickelte Lungenkrebs-Risikobewertungstool LCRAT [134, 155, 163, 164]) könnte verwendet werden, um diejenigen Personen zu identifizieren, die durch NELSON-, NLST- oder USPSTF-Kriterien voridentifiziert wurden, aber vom Screening ausgeschlossen werden sollten.

3.3.2.3 Schlussfolgerungen aus den vorgestellten Studienergebnissen

Im Hinblick auf die Festlegung der Zielpopulation für eine Lungenkrebsfrüherkennungsmaßnahme ist grundsätzlich Folgendes zu beachten:

- Das Screening sollte nicht vor dem 50. Lebensjahr in Betracht gezogen werden, da andernfalls die Inzidenz von Lungenkrebs vor dem Alter von 50 Jahren selbst bei Langzeitrauchenden häufig zu gering ist. Unter 50 Jahren wird es auch relativ wenige Personen geben, bei denen in den nächsten 5 Jahren ein ausreichend hohes Risiko für die Entwicklung eines Lungentumors besteht, um einen positiven klinischen Nettonutzen des Screenings zu erwarten.
- Angesichts des schnell ansteigenden Risikos einer Überdiagnose im höheren Alter sollte das Screening nur bis zum Alter von 75 Jahren erfolgen.
- Innerhalb der Altersgrenzen von 50 bis 75 Jahren können vereinfachte Indikatoren zu kumulativen Rauchexpositionen und maximaler Zeit seit der Rauchentwöhnung, wie sie zuvor in der NELSON-Studie und auch in der LUSI-Studie verwendet wurden, als sinnvolle Basis-Richtlinien für die Screeningeignung dienen.
- Die Definition der Zielpopulation in Kapitel 3.3.1 ist als regulatorischer Rahmen zu verstehen. Innerhalb dieses Rahmens können nach den aktuellen Erfordernissen der medizinischen Wissenschaft ggf. Einschränkungen erwogen werden, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiter zu optimieren.



Neben den Einschlusskriterien der NELSON-Studie kann es zusätzlich sinnvoll sein, einen minimalen Schwellenwert für das Lungenkrebsrisiko einer Person festzulegen, um sicherzustellen, dass das lebenslange Risiko für strahlenbedingten Krebs sowie das unmittelbare Risiko einer invasiven Abklärungsdiagnostik nach falsch-positivem Screeningbefund durch die erwartete Verringerung der Lungenkrebsmortalität zumindest ausgeglichen wird. Eine ergänzende Risikoschwelle könnte insbesondere für Personen in der jüngeren Altersgruppe von 50 bis 54 Jahren relevant sein, die nur knapp die NELSON-Minimalanforderungen für Rauchexposition oder für die Maximalzeit seit Rauchentwöhnung erfüllen, da bei solchen Personen möglicherweise die Risiken der strahlenbedingten Krebsentstehung und der invasiven diagnostischen Abklärung nach falsch-positivem Screeningergebnis überwiegen. Diese Personen, denen von der Teilnahme an der Früherkennung abgeraten werden sollte, könnten durch die Verwendung eines gut kalibrierten Risikomodells identifiziert werden, das auf Alter, Geschlecht und Basisparametern einer Rauchanamnese (Alter zu Beginn, Alter bei eventueller Entwöhnung, kumulative Jahre des Rauchens, durchschnittliche Anzahl Zigaretten pro Tag) basiert. Die Festlegung exakter minimaler Risikoschwellen ist komplex, da sie von den relativen Gewichtungen abhängen, die bestimmten Kategorien von Nutzen und Schaden beigemessen werden (z. B. LYG versus qualitätsadjustierte Lebensjahre, die verloren gehen aufgrund von Überdiagnose, strahlenbedingten Krebserkrankungen oder Komplikationen aus der invasiven Abklärung falsch-positiver Screeningbefunde). Hierzu sind noch weiterführende Untersuchungen erforderlich.

Zukünftige Arbeiten sollten sich darüber hinaus auch darauf fokussieren, starre Altersobergrenzen durch differenziertere Modelle zu ersetzen, die eine Vorhersage der verbleibenden Lebenserwartung von Personen und ihres Potenzials, im Falle einer frühen Lungenkrebserkennung eine bedeutsame Anzahl von weiteren Lebensjahren zu erreichen, erlauben, z. B. durch die Kombination grundlegender Fragebogendaten und klinischer Fitnessindikatoren.

Es wird deshalb empfohlen, bei der Anamnese auch ein modellbasiertes Risikoprofil zu generieren und zu dokumentieren, so dass nach einigen Jahren retrospektiv anhand der Ergebnisse der Früherkennung in Deutschland die Relevanz der Modelle für den individualisierten Einschluss von Personen bewertet und ggf. eingeführt werden kann.

3.4 ANFORDERUNGEN AN DAS PERSÖNLICHE BERATUNGSGESPRÄCH UND AN DIE STELLUNG DER RECHTFERTIGENDEN INDIKATION

Grundvoraussetzung für Strahlenanwendungen am Menschen ist, dass die Betroffenen über die Risiken aufgeklärt werden (§ 124 Absatz 1 StrlSchV). Für die Anwendung im Rahmen der medizinischen Forschung und der Früherkennung wird dies durch die RL 2013/59/Euratom besonders herausgestellt und eine umfassende Aufklärung der Teilnehmenden über die Risiken und Vorteile der Maßnahme gefordert (vgl. Artikel 55 Absatz 2 Buchstabe h und Artikel 57 Absatz 1 Buchstabe d RL 2013/59/Euratom).

Grundlegende, laienverständliche Informationen sind über mehrere Kommunikationskanäle bereitzustellen, darunter Flyer, eine offizielle Website und ergänzende Materialien. Mit Interessierten, welche die Eingangsvoraussetzungen erfüllen, ist durch hierfür speziell qualifizierte Pneumologinnen und Pneumologen (siehe Kapitel 3.5.1.1) ein ausführliches Beratungsgespräch zu führen, um das persönliche Risikoprofil zu erfassen, auf dessen Basis gemeinsam eine fundierte Entscheidung für oder wider die Teilnahme an der Lungenkrebsfrüherkennung getroffen werden kann.

Hinzu kommen datenschutzrechtliche Aspekte, die ebenfalls eine umfassende Information über die Datenerhebung und -zusammenführung notwendig machen.

3.4.1 Fachliche Anforderungen

3.4.1.1 Beratungs- und Aufklärungsgespräch

Vor Einschluss in die Lungenkrebsfrüherkennung hat ein persönliches Beratungsgespräch durch eine*n gemäß Kapitel 3.5.1.1 dazu qualifizierte*n Pneumolog*in in einer gemäß Kapitel 3.2 für die Früherkennung zertifizierten Einrichtung zu erfolgen.

Für das Beratungsgespräch ist aus fachlicher Sicht zu fordern, dass ein bundesweit einheitlicher Aufklärungs- und Fragebogen verwendet wird. Die Mindestinhalte des Aufklärungsbogens betreffen

- den Ablauf des Früherkennungsprozesses, einschließlich Datenverarbeitung (insbesondere Datentransfer und Datenabgleich),



- Nutzen und unerwünschte Wirkungen (unter anderem falsch-positive und falsch-negative Befunde, Invasivität der Abklärung, Überdiagnose, Übertherapie),
- Strahlenexposition und resultierendes Strahlenrisiko,
- Raucherentwöhnung und
- Umgang mit Zufallsbefunden.

Als Bestandteil des Fragebogens ist aus fachlicher Perspektive eine detaillierte Erhebung von Angaben zu Rauchgewohnheiten, von relevanten anamnestischen Daten (insbesondere von bestehenden pulmonalen und kardiovaskulären Erkrankungen) und von weiteren Risikofaktoren zu fordern, um diese für ein pneumologisches Risikoprofil nutzen zu können.

Nach der ausführlichen Besprechung der genannten Punkte

1. erfolgt durch den/die Pneumolog*in ein konkretes Angebot zur Raucherentwöhnung,
2. erstellt der/die Pneumolog*in ein umfassendes Risikoprofil im Hinblick auf eine mögliche Lungenkrebskrankung,
3. stellt der/die Pneumolog*in fest, ob der/die potenziell Teilnehmende die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend Kapitel 3.3.1 erfüllt, und falls ja, ob er – auf der Basis der dargelegten Informationen und des erstellten individuellen Risikoprofils – an der Lungenkrebsfrüherkennung teilnehmen möchte.

In diesem Fall wird

4. zwischen dem/der Teilnehmenden und dem/der Pneumolog*in eine Vereinbarung über den Umgang mit Zufallsbefunden (z. B. Mitteilung durch den/die Pneumolog*in und Abklärung oder informierter Selbstausschluss) getroffen und
5. das Einverständnis des/der Teilnehmenden zu Datentransfer und -abgleich im Rahmen des Früherkennungsprozesses eingeholt.

Die Ergebnisse zu den Punkten 1 bis 3 sowie, falls zutreffend, zu den Punkten 4 und 5 dokumentiert der/die Pneumolog*in im Aufklärungsbogen und unterschreibt zusammen mit dem/der Teilnehmenden den Aufklärungs- und Fragebogen. Diese Daten sollten für die Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1 nach fachlicher Ansicht bundesweit einheitlich und zusammenführbar zu erfassen sein.

3.4.1.2 Stellung der rechtfertigenden Indikation

Der/die gemäß Kapitel 3.5.1.2 qualifizierte, fachkundige Radiolog*in in der für die Lungenkrebsfrüherkennung zertifizierten Einrichtung gemäß Kapitel 3.2 stellt die rechtfertigende Indikation zur LDCT nach § 83 Absatz 3 StrlSchG und dokumentiert diese durch (ggf. elektronische) Unterschrift. Er/sie greift hierfür insbesondere auf die vorbestehende Dokumentation des/der überweisenden Pneumolog*in zurück, speziell auf das von ihm erstellte Risikoprofil, sowie ggf. auf Informationen von früheren Runden der Früherkennung. Diese Daten sollten für die Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1 aus fachlicher Sicht bundesweit einheitlich und zusammenführbar zu erfassen sein.

Für die Lungenkrebsfrüherkennung erfolgt keine Ausnahme von der Pflicht zur Stellung der rechtfertigenden Indikation nach § 84 Absatz 5 StrlSchG.

3.4.2 Wissenschaftliche Begründung

3.4.2.1 Beratungs- und Aufklärungsgespräch

Das persönliche Beratungsgespräch bei Pneumolog*innen stellt die Basis des Früherkennungsprozesses dar, bei dem potenziell Teilnehmende über den Ablauf, den Nutzen und die Risiken informiert werden. Die Beratung und Entscheidung über die Teilnahme an der Lungenkrebsfrüherkennung sind vergleichsweise komplex, sodass spezifische pneumologische Fachkompetenz erforderlich ist. Nur Pneumolog*innen verfügen über die notwendige Kompetenz zur Beurteilung möglicher Begleiterkrankungen sowie des individuellen Risikoprofils und damit letztendlich des individuell erreichbaren Nutzens potentieller Teilnehmender. Aus den nicht zu vernachlässigenden Risiken ergibt sich eine besondere Wichtigkeit der ausgewogenen Darstellung der Argumente pro und kontra Teilnahme an der Früherkennung (vgl. § 124 Absatz 1 StrlSchV und Artikel 55 Absatz 2 Buchstabe h und Artikel 57 Absatz 1 Buchstabe d RL 2013/59/Euratom) und einer gemeinsamen Entscheidungsfindung des/der Pneumolog*in und des/der Teilnehmenden [147, 167]. Neben dem eigentlichen Gespräch kann weiteres Informationsmaterial wie Broschüren oder Entscheidungshilfen, das bereits vorab zur Verfügung gestellt



wird, helfen, zu einer Entscheidung zu kommen, die den Einstellungen und Überzeugungen des/der Teilnehmenden entspricht [168]. Gleichzeitig ist das Angebot einer Raucherentwöhnung ein zentraler Punkt, der im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß Kapitel 3.4.1.1 den Teilnehmenden zwingend angeboten werden muss, da der Verzicht auf das Rauchen die effektivste Intervention mit Blick auf das Risiko eines Lungenkarzinoms darstellt [169]. Sie stellt daher eine wichtige Forderung in den gemeinsamen Positionspapieren der deutschen [170] und europäischen [147] Fachgesellschaften für Pneumologie und Radiologie dar. Eine erfolgreiche Raucherentwöhnung hat zudem bei Teilnehmenden im jüngeren Anteil der Zielpopulation das Potential, die Strahlenexposition durch die Früherkennungsmaßnahme zu reduzieren, da nach einer gewissen Zeit der Abstinenz mit absinkendem Lungenkrebsrisiko die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt sind und somit keine weiteren LDCT-Untersuchungen benötigt werden. Die Teilnahme an einer Maßnahme zur Lungenkrebsfrüherkennung kann sich zudem förderlich auf die Entscheidung des Individuums zur Raucherentwöhnung auswirken [171].

Entscheidend für eine Qualitätssicherung und Evaluation der Lungenkrebsfrüherkennung sind die standardisierte Durchführung und Datenerfassung [153]. Dies trifft insbesondere auch für die Durchführung des persönlichen Beratungsgesprächs zu. Um das notwendige Qualitätsniveau sicherzustellen und den Datenaustausch zu gewährleisten, ist die Durchführung des Beratungsgesprächs auf Pneumolog*innen in für die Lungenkrebsfrüherkennung zertifizierten Einrichtungen zu beschränken. Zudem obliegt es der klinischen Expertise des/der Pneumolog*in, die Glaubhaftigkeit der Raucheranamnese zu beurteilen und damit die Erfüllung bzw. Nichterfüllung der Einschlusskriterien festzustellen.

3.4.2.2 Stellung der rechtfertigenden Indikation

Im Rahmen eines etwaigen Früherkennungsprogramms ist die individuelle Stellung zur rechtfertigenden Indikation zwingend erforderlich, eine Ausnahme von der Pflicht zur rechtfertigenden Indikation, wie sie § 84 Absatz 5 StrlSchG ermöglicht, ist bei der Lungenkrebsfrüherkennung nicht zuzulassen. Aufgrund der Art der Einschlusskriterien ist die Entscheidung darüber, ob oder auf welche Weise die Strahlenanwendung durchzuführen ist, gerade nicht entbehrlich. Bei einer Lungenkrebsfrüherkennung ist eine doppelte Kontrolle der zu erfüllenden Voraussetzungen für einen Einschluss in die Früherkennungsmaßnahme zu gewährleisten. Diese doppelte Kontrolle hat erhebliche positive Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der individuellen Teilnehmenden und beugt zudem einem möglichen Missbrauch („Selbstüberweisung“) vor, da der/die Radiolog*in damit eine Untersuchung zur Lungenkrebsfrüherkennung nicht ohne die Mitbeurteilung des/der überweisenden Pneumolog*in durchführen kann. Des Weiteren fallen die Erhebung der Raucheranamnese und der pulmonalen Vorerkrankungen einschließlich einer ausführlichen Risikoeinschätzung in die klinische Kompetenz des/der Pneumolog*in. Diese Risikoeinschätzung stellt wiederum eine der Grundlagen für die individuelle Stellung der rechtfertigenden Indikation durch den/die Radiolog*in dar und muss nachvollziehbar dokumentiert sein. Insgesamt erfordert die Komplexität der Feststellung, dass der Nutzen die Risiken der Lungenkrebsfrüherkennung für den/die einzelne*n Teilnehmende*n übersteigt, somit nicht nur die Fachkunde des/der Radiolog*in. Vielmehr benötigt diese*r zusätzlich die Kompetenz des/der überweisenden Pneumolog*in und muss mit ihm/ihr zusammenarbeiten (vgl. auch Artikel 55 Absatz 2 Buchstabe h der RL 2013/59/Euratom und § 119 Absatz 3 StrlSchV).

Dies stellt einen wesentlichen Unterschied zur Situation bei der Brustkrebsfrüherkennung dar, bei der auf die individuelle Indikationsstellung verzichtet werden kann, wenn die Einschlusskriterien (Alter und Geschlecht) erfüllt sind und die Untersuchung in einem Früherkennungsprogramm stattfindet (vgl. § 1 Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung von Röntgenstrahlung zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen (Brustkrebs-Früherkennungs-Verordnung, BrKrFrühErkV)).

3.5 ANFORDERUNGEN AN DIE QUALIFIKATION DES PERSONALS

Die Anforderungen an die Lungenkrebsfrüherkennung sind hoch. Das präventive Konzept unterscheidet sich deutlich von den üblichen Grundsätzen der klinischen Versorgung. Daher müssen aus fachlicher Sicht die in der Früherkennung tätigen Pneumolog*innen und Radiolog*innen notwendige spezielle Zusatzqualifikationen erwerben und nachweisen. Hierzu gehören Kenntnisse zu den Rahmenbedingungen der Früherkennung, zum Ablauf, zum möglichen Nutzen sowie auch zu möglichen unerwünschten Wirkungen. Weitere Schwerpunkte müssen dabei auf der Raucherentwöhnung, dem Risiko der Strahlenexposition und dem Management weiterer, nicht im Fokus der Lungenkrebsfrüherkennung stehender Befunde liegen. Für die Radiologinnen und Radiologen sind adäquate Kenntnisse in der Beurteilung und im Management von fokalen Lungenläsionen erforderlich, die auch im Rahmen der Früherkennung kontinuierlich weiterentwickelt werden müssen. Des Weiteren sind Kenntnisse im Umgang



mit der verwendeten computer-aided-diagnosis bzw. computer-aided-decision (CAD)- und artificial-intelligence (AI)-Software erforderlich.

3.5.1 Fachliche Anforderungen

3.5.1.1 Assoziierte*r Pneumolog*in und Pneumolog*in im zertifizierten Zentrum

An den/die Pneumolog*in sind nach fachlicher Ansicht folgende Mindestanforderungen zu stellen:

- Abgeschlossene Facharztweiterbildung für Pneumologie
- Kenntnisse bezüglich:
 - Ablauf des Früherkennungsprozesses, einschließlich Dokumentation und Datentransfer
 - Nutzen sowie unerwünschte Wirkungen der Früherkennung (unter anderem Überdiagnose, Invasivität der Abklärung, falsch-positive und falsch-negative Befunde)
 - Strahlenexposition und resultierendes Strahlenrisiko
 - Raucherentwöhnung
 - Umgang mit Zufallsbefunden

3.5.1.2 Assoziierte*r Radiolog*in und Radiolog*in im zertifizierten Zentrum

An den/die Radiolog*in sind nach fachlicher Ansicht die folgenden Mindestanforderungen zu stellen:

- Abgeschlossene Facharztweiterbildung für Radiologie
- Fachkunde im Strahlenschutz für das Gesamtgebiet der Radiologie
- Nachweis über die Befundung von
 - mindestens 200 Thorax-CT im Jahr vor Aufnahme des Früherkennungsbetriebs,
 - mindestens 100 LDCT zur Lungenkrebsfrüherkennung im ersten Jahr des laufenden Früherkennungsbetriebs,
 - mindestens 200 LDCT zur Lungenkrebsfrüherkennung pro Jahr ab dem zweiten Jahr des laufenden Früherkennungsbetriebs
- Erfolgreiche Teilnahme an den erforderlichen Fortbildungsveranstaltungen zur Anwendung von CAD- und AI-Software in der Lungenkrebsfrüherkennung
- Erfolgreiche Teilnahme an den erforderlichen Fortbildungsveranstaltungen zur Lungenkrebsfrüherkennung sowie zu Diagnostik und Management von fokalen Lungenläsionen in der Lungenkrebsfrüherkennung,
- Erfolgreiche Teilnahme an einer Fallprüfung zur Lungenkrebsfrüherkennung

3.5.2 Wissenschaftliche Begründung

Alle am Früherkennungsprozess beteiligten Ärztinnen und Ärzte müssen dahingehend qualifiziert sein, dass sie eventuelle Fragen der Teilnehmenden kompetent beantworten und die Teilnehmenden qualifiziert beraten können. Dies setzt die in Kapitel 3.5.1 beschriebenen Kenntnisse über die Lungenkrebsfrüherkennung sowie deren Nutzen, unerwünschte Wirkungen und mögliche Strahlenrisiken voraus.

Der kommunikativen Kompetenz der Pneumologinnen und Pneumologen kommt mit dem Beratungs- und Aufklärungsgespräch und ihrer Funktion als zentrale Ansprechperson für die Teilnehmenden besondere Bedeutung zu. Sie haben den Teilnehmenden die Informationen für und wider einer Teilnahme an der Früherkennung ausgewogen und verständlich zu vermitteln. Insbesondere bei Nichterfüllung der Einschlusskriterien müssen sie erklären können, dass und weshalb eine Teilnahme mit einem höheren Risiko als Nutzen verbunden wäre. Ihnen fällt es weiterhin zu, anhand der Raucheranamnese die Erfüllung der Einschlusskriterien festzustellen und die Teilnehmenden zur Raucherentwöhnung zu motivieren sowie auf eine gute Compliance hinzuwirken. Bei kontrollbedürftigen oder klinisch abklärungsbedürftigen Befunden erklären sie diese den Teilnehmenden und stehen beratend zur Seite. Viele der notwendigen Kompetenzen sind Bestandteil der fachärztlichen Weiterbildung für Pneumologie [172], daher kann sich eine eventuell notwendige Zusatzqualifikation grundsätzlich auf die Früherkennungsmaßnahme als solche beschränken.



An die Qualifikation der befundenden Radiologinnen und Radiologen in der Früherkennungsmaßnahme sind ebenfalls hohe Anforderungen zu stellen, da die Wirksamkeit des gesamten Früherkennungsprozesses entscheidend von ihrer Kompetenz und Expertise abhängt (siehe Kapitel 3.7 und 3.8). Analog zum existierenden Mammographie-Screeningprogramm ist eine Mindestzahl an durchgeführten Befundungen vor Aufnahme und jährlich im laufenden Früherkennungsbetrieb zu fordern [173]. Die angegebenen Mindestfallzahlen sind unter Anbetracht der Versorgungsrealität im deutschen Gesundheitssystem, der Sicherstellung eines hohen Ausbildungsniveaus der Befundenden, unter Berücksichtigung der Machbarkeit für teilnehmende Ärzt*innen sowie der Qualitätssicherung gewählt. Auch andere Expertengruppen schlagen vergleichbare Größenordnungen an Mindestfallzahlen vor [174].

Kritisch ist insbesondere die Entscheidung für oder wider eine klinische Abklärung einer verdächtigen Lungenläsion. Diese kann nicht allein aufgrund starrer Kriterien (z. B. Größe, Wachstumsgeschwindigkeit, etc.) gefällt werden, sondern erfordert Qualifikation und persönliche Erfahrung des/der Radiolog*in, auch wenn er/sie dabei ggf. im Rahmen der Fallkonferenz interdisziplinär durch eine*n Pneumolog*in und/oder Thoraxchirurg*in unterstützt wird. Um diese Expertise zu entwickeln und sicherzustellen, muss speziell an dieser Schnittstelle ein entsprechend großer Durchsatz herrschen. Dies wird insbesondere durch eine Bündelung der Zweitbefundung in den zertifizierten Zentren (siehe Kapitel 3.2.1.1 und 3.7.1) unterstützt.

Ebenso hat sich die regelmäßige Teilnahme an Fallprüfungen zum Erwerb bzw. Erhalt der Qualifikation im Mammographie-Screening-Programm bewährt und sollte auch bei der Lungenkrebsfrüherkennung angewandt werden [175]. Für die Mammographie konnte gezeigt werden, wie durch entsprechende Fortbildung, insbesondere Fallbeurteilungen, eine positive Entwicklung der diagnostischen Qualität im Sinne einer Reduktion von Fehlbeurteilungen erzielt werden kann [145]. Darüber hinaus müssen die Kenntnisse über den gesamten Früherkennungsprozess, die Anwendung der CAD- und AI-Software und die Vorgehensweise in der Abklärung von fokalen Lungenläsionen erworben werden.

Einen Anhalt für die Fortbildungsinhalte können das Curriculum der European Society of Thoracic Imaging (ESTI) [176] und das zugehörige Curriculum der European Society of Radiology [177] bieten. Allerdings sollte die Entscheidung über die Inhalte der notwendigen Fortbildungen und die Zertifizierung nicht an eine europäische Fachgesellschaft delegiert werden, sondern sollte unter Federführung der nationalen Fachgesellschaften und Berufsverbände der Radiologen und Pneumologen erarbeitet werden.

Im Sinne eines flächendeckend hohen Qualitätsniveaus sind die Voraussetzungen für die Erlangung und das Fortbestehen der in Kapitel 3.5.1 beschriebenen Qualifikationen aus fachlicher Sicht einerseits bundesweit einheitlich festzulegen, haben andererseits jedoch dem sich im Bereich der Lungenkrebsfrüherkennung rasch entwickelnden Stand von Wissenschaft und Technik zu entsprechen. Daraus folgt die Notwendigkeit einer regelmäßigen und häufigen Überprüfung und Anpassung.

3.6 ANFORDERUNGEN AN DIE AUSRÜSTUNG UND DIE DURCHFÜHRUNG DER LDCT

Die Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT basiert auf der Anwendung ionisierender Strahlung. Daher ist das ALARA (as low as reasonably achievable, so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar)-Prinzip anzuwenden, d. h. die für Untersuchung benötigte Dosis darf nicht höher sein, als für die Generierung von Bildern mit ausreichender Bildqualität unbedingt erforderlich ist.

Um die Einhaltung des ALARA-Prinzips für alle im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung eingesetzten Geräte und Protokolle sicherzustellen, werden im Folgenden Mindestanforderungen festgelegt. Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass die Strahlenexposition der Teilnehmenden nicht einseitig zu Lasten der Bildqualität und damit des Nutzens reduziert wird.

3.6.1 Fachliche Anforderungen

Die Anforderungen an Akquisition, Bildrekonstruktion und Befundung von LDCT-Untersuchungen im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt. Die Angaben der zweiten Spalte stellen verbindliche Mindestanforderungen dar, die Kommentare in der dritten Spalte geben Erläuterungen sowie darüber hinausgehende Empfehlungen. Alle in diesem Dokument aufgeführten CTDI-Werte sind $CTDI_{vol}$ -Werte für das CTDI-Phantom mit einem Durchmesser von 32 cm.

Die Anforderungen verstehen sich als notwendige Ergänzung zu den für CT-Systeme (inklusive aller weiteren Komponenten entsprechend § 5 Absatz 30 StrlSchG) einschlägigen Vorgaben entsprechend §§ 114 bis 118 StrlSchV. Zudem ist gemäß § 131 Absatz 2 Nummer 3 StrlSchV eine Medizinphysik-



Expert*in oder ein Medizinphysik-Experte zur Mitarbeit hinzuziehen – mit den gemäß § 132 StrlSchV zugewiesenen Aufgaben und Verantwortlichkeiten.

Zudem bleiben die Vorgaben des Medizinprodukterechts unberührt.

Tabelle 19: Technische Anforderungen an Akquisition, Bildrekonstruktion und Befundungssoftware

Parameter	Anforderungen	Kommentare
<u>Akquisition</u>		
Lagerung der zu untersuchenden Person	Rückenlage, Arme über dem Kopf	
Tischhöhe	Tischhöhe so einstellen, dass Person im Messfeld zentriert ist	Eine falsch eingestellte Tischhöhe kann dazu führen, dass die Röhrenstrommodulation nicht optimal regelt.
Gantrytilt	0°	
Dosiskoeffizient	$k = 0,019 \text{ mSv mGy}^{-1} \text{ cm}^{-1}$	Effektive Dosis $D_{\text{eff}} = k \cdot \text{DLP}$
Topogramm (Scout View, Übersichtsaufnahme, ...)	Ja (p. a.-Projektion)	In gleicher Atemlage wie der darauffolgende diagnostische CT-Scan auszuführen. P. a.-Projektion, um Brustdosis zu minimieren.
Topogramm-CTDI	$\leq 0,2 \times \text{Screening-CTDI}$	Belichtungsparameter BMI-abhängig wählen. Zusätzlichen Vorfilter verwenden, falls vorhanden und sinnvoll.
Scanmodus	Spirale	Lückenlose Erfassung in einer Atempause
Scanlänge	an Lunge anzupassen	Lungenbasis bis Lungenspitze und nicht darüber hinaus.
Scanzeit	$\leq 15 \text{ s}$	Wenn möglich in caudo-cranialer Richtung
Rotationszeit	$\leq 1 \text{ s}$	So gering wie sinnvoll
Einzelschichtkollimation	$\leq 0,7 \text{ mm}$	
Pitch	nach Herstellerangaben	Falls keine Herstellerangaben, dann so gering wie möglich, sodass gleichzeitig die maximale Scanzeit eingehalten wird.
Screening-CTDI	$\leq 1,3 \text{ mGy}$	Bezogen auf Person mit BMI = 26 kg/m ² . An hochmodernen Geräten sind deutlich niedrigere Werte möglich.
Spannungsautomatik	Ja	Niedrigere Spannungen für dünnere Personen, höhere für dickere Personen. Spannungsvorschlag oder -automatik des CT-Systems verwenden!
Dosisautomatik/Röhrenstrom-automatik und Röhrenstrommodulation	Ja	Sowohl transversaler (x, y) als auch axial (z). Belichtungsautomatik muss auch bei den hier angestrebten niedrigen Dosiswerten funktionieren.
Reduktion der Brustdosis	Ja	Röhrenstrom im Bereich der Brust a. p. reduzieren und p. a. erhöhen
Dynamische Kollimation	Ja, bei Systemen ab 64 Detektorzeilen	Reduktion von „Overranging“
Zusätzlicher Vorfilter	Zinn-Filter oder andere falls vorhanden	Bis mindestens BMI 40 kg/m ² . Bei extrem dicken Personen kann es sein, dass ohne zusätzlichem Vorfilter gemessen werden muss. K-Kante des Filters sollte links von dem nutzbaren Spektrum liegen, denn ansonsten hätte der Filter den umgekehrten Effekt. Da die CT-Systeme auch für Messungen mit Kontrastmittel ausgelegt sind, ist es sinnvoll den Filter so zu wählen, dass dessen K-Kante links der K-Kante von Jod liegt, also < 33 keV (K-Kante von Zinn liegt bei 29 keV).
Atemkommando	Ja	Scan in Atempause in Inspiration
Kontrastmittel	Nein	
<u>Bildrekonstruktion</u>		
Field of view (FOV)	Gesamte Lunge, ansonsten so klein wie möglich	Umso kleiner der Rekonstruktionsbereich, desto kleiner die Voxel und desto besser die volumetrischen Auswertungen



Parameter	Anforderungen	Kommentare
Faltungskern	Körperkern	Weniger Rauschen als Lungenkern
Rekonstruktionsverfahren	Iterative Rekonstruktion oder moderner	Wichtige Dosisreduktionsmaßnahme
Auflösung lateral (xy)	0,8 mm \leq FWHM der PSF \leq 1 mm für Kontraste ab 50 HU	Wählbar durch Rekonstruktionskern.
Auflösung lateral (xy)	0,8 mm \leq FWHM der PSF \leq 1 mm für Kontraste ab 50 HU	Wählbar durch Rekonstruktionskern.
Schichtdicke axial (z)	0,8 mm \leq FWHM der PSF \leq 1 mm für Kontraste ab 50 HU	Isotrope Rekonstruktion (Voxelgrößen und Punktbildfunktion nahezu isotrop)
Voxelgröße lateral (xy), Bildmatrix	\leq 0,7 mm	Pixelgröße maximal 70 % der Auflösung lateral.
Voxelgröße axial (z), Schichtinkrement	\leq 0,7 mm	Maximal 70 % der Schichtdicke
Befundung		
Darstellung	Möglichkeit zur Darstellung dickerer Schichten und von MIP	Software muss auch dicke Schichten interaktiv darstellen können (STS).
CAD-System (inkl. Workstation, Monitor, Software)	CE-Kennzeichnung	Zertifizierung bzw. Zulassung speziell für Lungenkrebsfrüherkennung
Volumetrie-Software des CAD- Systems	Berechnung der VDT Speicherung der Auswertung als erweiterte Bildokumentation	Nachvollziehbare Zuordnung von Messdaten zu einer fokalen Läsion über mindestens 2 Datensätze im Ver- lauf und Berechnung der VDT anhand von Segmen- tierung und Metadaten
Befundmonitore	DIN 6868-157	

a. p.: anterior-posterior; BMI: Body-Mass-Index; CAD: computer-aided-decision; CE: Conformité Européenne; DIN: Deutsche Industrie-Norm; DLP: Dosislängenprodukt; FOV: field of view; FWHM: full width at half maximum; HU: Hounsfield units; MIP: Maximum-Intensity Projections; p. a.: posterior-anterior; PSF: point spread function; STS: sliding thin slabs; VDT: volume doubling time

3.6.2 Wissenschaftliche Begründung

Für die Abschätzung der effektiven Dosis aus dem am CT-System angezeigten Dosislängenprodukt (DLP) ist ein Dosiskonversionsfaktor von $k = 0,019 \text{ mSv mGy}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ zu verwenden. Er gilt im Mittel für Männer und Frauen unter den in Tabelle 19 genannten Randbedingungen für eine CT-Untersuchung der Lungen. Im Vergleich zu früheren Konversionsfaktoren ist dieser Wert aufgrund der Neufestlegung der Gewebewichtungsfaktoren durch die ICRP [178] sowie die etwas größere Scanlänge für eine Standardperson bedingt.

Alle Angaben beziehen sich auf eine Standardperson in Deutschland mit einem Gewicht von 80 kg, einer Größe von 1,75 m und dementsprechend einem Body-Mass-Index (BMI) von 26 kg/m^2 . Diese Festlegung beruht auf aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamts [179]. Die Referenzperson nach ICRP-Veröffentlichung 89 [180] wäre für die Verhältnisse in Deutschland zu klein und zu leicht.

Vor der CT-Aufnahme ist mit dem CT-Gerät eine Übersichtsröntgenaufnahme (Topogramm, Scout View, ...) p. a. (posterior-anterior) anzufertigen (a. p. (anterior-posterior) würde eine erhöhte Brustdosis zur Folge haben). Falls die Dosisautomatik des Herstellers die Aufnahme eines weiteren, lateralen Topogramms erfordert, ist auch dieses anzufertigen. Damit die Lunge in der richtigen Position abgebildet wird, sind die Topogramme in der gleichen Atemlage durchzuführen, wie der nachfolgende diagnostische LDCT-Scan.

Die Topogrammdosis wird allgemein als gering angesehen und in den meisten Veröffentlichungen nicht explizit erwähnt. Üblich sind derzeit CTDI-Werte der Topogrammprotokolle von 0,1 bis 0,2 mGy, einfache Optimierungsmaßnahmen ermöglichen bei modernen Detektoren eine Reduktion auf 0,03 mGy [181]. Das Lungenkrebscreening ist dank zahlreicher Dosisreduktionstechniken an modernen CT-Systemen allerdings bei sehr niedrigen Dosiswerten möglich (bei 0,3 mGy oder darunter [182-184]). Diese Dosiswerte für die CT-Scans sind somit im Bereich der üblichen Topogrammdosis. Bedenkt man zudem,



dass die Scanlänge des Topogramms naturgemäß höher ist als die Scanlänge des CT-Scans, können die Topogrammdosislängenprodukte und somit die Patientendosis im Prinzip höher ausfallen als die des CT-Scans. Folglich müssen Anstrengungen unternommen werden, auch die Topogrammdosis zu senken. Informationen über Topogrammdosiswerte und Möglichkeiten zu ihrer Reduktion durch Optimierung der Spannung und des Röhrenstroms finden sich beispielsweise in [180, 185, 186]. CT-Systeme mit zusätzlich einfahrbarem Vorfilter haben zudem die Möglichkeit, diesen Vorfilter auch für die Topogrammaufnahme zu nutzen. Dosiswerte von 0,007 mGy sind für den Standardpatienten mit dieser Technologie und zeitgleich optimierten Werten für Röhrenspannung und Röhrenstrom erreichbar [187]. Der CTDI für das Topogramm sollte maximal 20 % des entsprechenden Wertes für den LDCT-Scan betragen.

Der Screeningscan ist im Spiralmodus zu fahren, damit eine lückenlose Abdeckung der gesamten Lunge garantiert ist. Die Scanparameter sind so zu wählen, dass die Scanzeit für den gesamten Lungen-scan maximal 15 s beträgt. Dazu empfiehlt sich die Verwendung einer Rotationszeit von maximal 1 s und eines vom Hersteller empfohlenen Pitchwerts. Es muss nicht unbedingt die minimal mögliche Rotationszeit gewählt werden, da diese mit weniger Projektionen pro Umlauf einhergehen kann und dadurch subtile Aliasingartefakte entstehen können. Ebenso wenig muss der maximale Pitchwert verwendet werden, denn auch dieser kann eine leichte Verschlechterung der Bildqualität nach sich ziehen. Allerdings hat die Wahl des maximalen Pitchwerts den Vorteil, dass Bewegungsartefakte, welche durch die Bewegung des Herzens entstehen können, minimiert werden.

Es ist eine isotrope räumliche Auflösung von 1 mm oder darunter zu realisieren. Nur so lassen sich die Bilder in allen Ansichten gleichermaßen betrachten und nur so ist eine Volumetrie von Läsionen, die nur wenige Millimeter groß sind, mit ausreichender Genauigkeit und Reproduzierbarkeit möglich. Die Einzelschichtkollimierung (Detektorzeilendicke im Isozentrum) sollte damit maximal 0,7 mm betragen. Scanmodi, welche die Schichten während der Messung bereits dicker rechnen, sind nicht zugelassen. Der Wert von 0,7 mm ist an allen relevanten CT-Systemen realisierbar und ermöglicht zudem die Ausnutzung des dosisreduzierenden Small-Pixel-Effektes [188, 189] sowie die Vermeidung weiterer Glättungseffekte, die durch die Vorverarbeitung der Rohdaten und der Bildrekonstruktion entstehen können. Für den LDCT-Scan ist ein maximaler CTDI-Wert von 1,3 mGy zulässig (bezogen auf den Standardpatienten). Dieser Wert kann und sollte an modernen Geräten deutlich unterschritten werden; an Geräten der neuesten Generation sind 0,1 bis 0,3 mGy möglich.

Die für die Lungenkrebsfrüherkennung eingesetzten CT-Systeme müssen zur Dosisreduktion mit einer automatischen Spannungswahl oder einem Tool ausgestattet sein, mit dem patientenspezifisch die für die native Bildgebung optimale Spannung gewählt wird. Zudem müssen die Systeme mit einer Röhrenstrommodulation ausgestattet sein, um die Dosis optimal einzusetzen. Außerdem benötigt das System eine Röhrenstromautomatik, die den Röhrenstrom so wählt, dass die von den Anwendenden geforderte Bildqualität erreicht wird. Es ist zu gewährleisten, dass diese Automaten auch bei Niedrigdosis-topogrammen und -scans funktionieren. Falls vorhanden, sollte eine organspezifische Röhrenstrommodulation eingesetzt werden, um die Dosis der weiblichen Brust zu minimieren.

Die CT-Systeme sollen mit einem dynamischen Kollimator ausgestattet sein, der bei Spiralscans das Overbeaming/Overranging vermeidet, also den Effekt, dass Bereiche des/der Teilnehmenden exponiert werden, die nicht für die Rekonstruktion benötigt werden [190, 191]. Bei dem dynamischen Kollimator handelt es sich um zwei unabhängig verfahrbare Kollimatorbleche, welche die nötige asymmetrische Ausblendung zum Scanstart und zum Scanende realisieren können.

Die wohl wichtigste Dosisreduktionsmaßnahme in der CT ist der Einsatz patientenspezifischer Vorfilter, die über einen Filterwechselmechanismus passend ausgewählt werden können. Derzeit sind CT-Systeme mit 0,4 mm, 0,6 mm und mit 0,4 oder 0,7 mm Zinn als Wechselfilter in Betrieb. Klinische Evaluierungen, die bislang mit 0,4 mm oder mit 0,6 mm Zinn durchgeführt wurden, zeigen Dosisreduktionsfaktoren im Bereich von ca. 20 % bis ca. 80 % in verschiedenen Anwendungen für verschiedene Kollektive [192-197] – dies beinhaltet auch den Einsatz der Zinnfilter bei der Topogrammaufnahme [187]. Patientenspezifische Vorfilter sind soweit vorhanden beim diagnostischen Scan und für die Akquisition des Topogramms zu verwenden. Das Filtermaterial ist relativ frei wählbar, sofern es keine K-Kante im interessierenden Energiebereich hat. Mittelfristig ist ein Wechselfilter für alle Systeme verpflichtend vorzusehen.

Die Bildrekonstruktion muss die gesamte Lunge abdecken. Da bei den meisten CT-Systemen die Pixelgröße vom Field of View (FOV) abhängt, ist dieses so gering wie möglich zu wählen, so dass das Bild möglichst nur die Lunge beinhaltet. Um die Forderung nach 1 mm isotroper räumlicher Auflösung zu erfüllen, sollte die Voxelgröße 0,7 mm nicht überschreiten. Generell sollte sie nicht größer sein als 70 %



der Halbwertsbreite der Punktbildfunktion, da ansonsten das Abtasttheorem nicht erfüllt und die Nyquist-Bedingung verletzt wäre. Um dieser Anforderung gerecht zu werden, sollten soweit technisch realisierbar die Bildmatrizen mit 768×768 oder gar 1024×1024 Pixeln rekonstruiert werden. Mittelfristig ist dies für alle Systeme verpflichtend vorzusehen.

In z-Richtung ist die Einhaltung eines Schichtmittlenabstandes von maximal 0,7 mm technisch unproblematisch und damit zu fordern. Die Bildrekonstruktion ist durch die Wahl eines geeigneten Rekonstruktionskerns oder eines Schärfeparameters so durchzuführen, dass die Halbwertsbreite der Punktbildfunktion für Kontraste ab 50 HU zwischen 0,8 und 1,0 mm liegt. Ebendies gilt auch für die z-Richtung, in der die Halbwertsbreite des Schichtempfindlichkeitsprofils zwischen 0,8 und 1,0 mm liegen soll. Rekonstruktionen in noch höherer Auflösung oder gar mit der Grenzauflösung des Systems sind wie weiter oben erläutert auf Grund des Small-Pixel-Effekts nicht durchzuführen. Der Einsatz eines rauschreduzierenden iterativen Rekonstruktionsverfahrens oder eines moderneren Verfahrens, z. B. basierend auf maschinellem Lernen, ist aus Dosisgründen verpflichtend. Da derartige Verfahren nichtlinear sind und für unterschiedliche Kontraste potenziell unterschiedliche räumliche Auflösungswerte resultieren, ist die Einhaltung der oben genannten Auflösungswerte für Kontraste in Höhe von 50 HU und darüber sicherzustellen.

Iterative oder Deep-Learning-basierte Rekonstruktionsalgorithmen sowie Software zur Identifikation und Volumetrie von Läsionen können eingesetzt werden, sofern sie über eine entsprechende CE-Kennzeichnung als Medizinprodukte verfügen.

Die Software für die Durchführung der Befundung muss die Generierung von dickeren Ansichten, insbesondere von Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP), in beliebigen Ebenen interaktiv und in Echtzeit erlauben, da mit deren Hilfe fokale Lungenläsionen leichter aufgefunden werden können, indem sie sich besser von Gefäßanschnitten unterscheiden lassen (infolge der MIP-Rekonstruktion werden diese Gefäßanschnitte als längliche Strukturen dargestellt). Dies gilt insbesondere für die mittleren Lungenabschnitte, wo die Gefäße eher in der Schnittebene verlaufen als quer dazu.

Weitere Anforderungen an die CAD-Software betreffen die Möglichkeit, individuelle fokale Lungenläsionen im zeitlichen Verlauf verfolgen zu können, indem die Auswertungen zueinander in Bezug gesetzt werden. Dies ist unter anderem notwendig, um unter Verwendung der Metadaten die VDT (volume doubling time, Volumenverdopplungszeit) berechnen zu können. Zu diesem Zweck kann eine zumindest teilweise automatische Koregistrierung der Bilddaten hilfreich sein. Weiterhin ist eine Speicherung der Auswertungen als erweiterte Bilddokumentation, also beispielsweise als Volume-of-interest, das in die betreffenden Schichten eingezeichnet ist, zu fordern, um die Ergebnisse auch später und ggf. mit einer alternativen Software nachvollziehen zu können.

Im Gegensatz zur Mammographie, bei deren Anwendung im Rahmen der Früherkennung die Mitarbeit eines Medizinphysik-Experten oder einer Medizinphysik-Expertin explizit in § 3 BrKrFrühErkV gefordert wird, ist dies für CT bereits gemäß § 131 Absatz 2 Nummer 3 StrlSchV vorgeschrieben.

3.7 ANFORDERUNGEN AN DIE BEFUNDUNG DER LDCT

Die Befundung der LDCT ist einer der Dreh- und Angelpunkte der Lungenkrebsfrüherkennung. Wird hier nicht das Qualitätsniveau der für die Nutzen-Risiko-Bewertung herangezogenen RCT erreicht, so erreicht der gesamte Früherkennungsprozess nicht das geforderte Ziel, mehr zu nutzen als zu schaden. Neben der persönlichen Qualifikation und Expertise der befundenden Radiolog*innen sind eine strukturierte Vorgehensweise bei der Befunderstellung und eine bundesweit einheitliche Dokumentation nach fachlicher Ansicht essentiell, damit unabhängig von Ort, Zeit und durchführenden Personen eine gleichbleibend gute Früherkennung gewährleistet werden kann.

3.7.1 Fachliche Anforderungen

Für die Befundung der LDCT im Rahmen der Früherkennung sind Schwellenkriterien festzulegen, ab welcher Größe/Volumen bzw. welchen Eigenschaften eine fokale Lungenläsion zu dokumentieren ist. Es ist das folgende Befundungsschema anzuwenden (für Erläuterungen siehe Tabelle 20):

- Unauffälliger Befund (bei Unterschreiten der Schwellenkriterien)
- Kein Hinweis auf Malignität
- Kontrollbedürftiger Befund
- Klinisch abklärungsbedürftiger Befund



Die Befundung hat in Form eines strukturierten Befundberichts („structured reporting“) zu erfolgen.

Die Erstbefundung erfolgt durch den/die Radiolog*in, der/die die LDCT durchgeführt hat, wobei sowohl eine CAD-Befundung als auch eine „klassische“ Befundung durchzuführen sind. Findet sich hierbei ein unauffälliger Befund, merkt der/die Erstbefundende den/die Teilnehmende*n zur nächsten regulären Früherkennungsrunde vor.

Andernfalls erfolgt eine unabhängige Zweitbefundung (Referenzbefundung, vgl. Nr. 3.2.2.3 StriSchGVwV-Früherkennung) durch einen Radiologen oder eine Radiologin im zertifizierten Zentrum.

Die dann erforderliche, differenzierte Entscheidungsfindung ist in Tabelle 21 als Matrix visualisiert.

Finden Erst- und/oder Zweitbefundende übereinstimmend keinen Hinweis auf Malignität, merkt der/die Erstbefundende den/die Teilnehmende*n ebenfalls zur nächsten regulären Früherkennungsrunde vor.

Findet mindestens eine*r der Befundenden einen kontrollbedürftigen Befund, erfolgt eine Vorstellung in der kleinen Fallkonferenz gemäß Kapitel 3.2, wo die Notwendigkeit einer Verlaufskontrolle im Rahmen der Früherkennung gemäß Kapitel 3.8.1 festgelegt wird.

Kommt mindestens eine*r der Befundenden zum Ergebnis „klinisch abklärungsbedürftiger Befund“, erfolgt eine Vorstellung in der großen Fallkonferenz gemäß Kapitel 3.2, an welcher ein*e Pneumolog*in und/oder Thoraxchirurg*in teilnimmt. Im Rahmen der großen Fallkonferenz wird das weitere Vorgehen gemäß Kapitel 3.8.1 festgelegt und ggf. die Indikation zur klinischen Abklärung gestellt.

Die Ergebnisse der Befundung bzw. der Fallkonferenzen sind an den/die Pneumolog*in des Erstkontaktes zu berichten. Relevante Nebenbefunde (Zufallsbefunde) sind zu dokumentieren und ebenfalls an den/die Pneumolog*in des Erstkontaktes zu berichten.

Die Ergebnisse der Erst- und Zweitbefundung sowie der Fallkonferenzen sind für die Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1 aus fachlicher Sicht bundesweit einheitlich und zusammenführbar zu erfassen.

Die Details zu

- Schwellenkriterien,
- Befundungsschema,
- strukturiertem Befundbericht der Erst- und Zweitbefundung,
- Konsensbildung im Rahmen der Fallkonferenzen und
- Spezifikationen für die CAD-Software

erfordern aus fachlicher Perspektive eine bundesweit einheitliche Festlegung und spätestens alle 3 Jahre Prüfung auf Aktualität sowie ggf. Aktualisierung.

3.7.2 Wissenschaftliche Begründung

Für die Qualität einer Früherkennungsmaßnahme, bei der bildgebende Verfahren eingesetzt werden, ist die Befundung entscheidend. Neben einer adäquaten Aus-, Weiter- und Fortbildung der Befundenden (siehe Kapitel 3.5.1.2) lassen sich Sensitivität und Spezifität durch eine Zweitbefundung verbessern. Gängige und bewährte Praxis ist die Zweitbefundung durch eine*n weitere*n Radiolog*in, sowohl im deutschen Mammographie-Screening-Programm [173, 175] als auch international in der Brustkrebsfrüherkennung [198].

Verschiedene Publikationen zur Früherkennung von Lungenkarzinomen zeigen, dass die Verwendung von CAD-Systemen die Befundung unterstützen und deren Qualität verbessern kann [147, 170, 199, 200]. Ebenso erscheinen weiterhin Verfahren für die Zukunft vielversprechend, die auf künstlicher Intelligenz basieren [201].

Um die Befunde einheitlich klassifizieren und dokumentieren zu können, sind klare Kriterien notwendig. Das in Kapitel 3.7.1 geforderte Schema (Tabelle 20) orientiert sich an der LUSI- und NELSON-Studie [37, 42]. Bereits in diesen Studien hat sich zudem die Einführung einer Schwelle bewährt, unterhalb derer eine LDCT grundsätzlich als negativ bewertet wurde [13, 202]. Tabelle 21 visualisiert die Entscheidungsfindung nach der Zweitbefundung, welche nach dem Überschreiten der Schwellenkriterien notwendig ist (siehe auch Abbildung 18).



Tabelle 20: Befundungsschema für fokale Lungenläsionen

	Beurteilung	Kurzform	Bedeutung
Schwellenkriterien unterschritten	„unauffälliger Befund“		Es liegt keine oder keine zu dokumentierende fokale Veränderung vor.
Schwellenkriterien überschritten	„kein Hinweis auf Malignität“	„negativ“ „-“	Im Hinblick auf ein Lungenkarzinom ist keine Kontrolle im Rahmen der Früherkennung notwendig. Beim vorliegenden Befund ist von einer gutartigen Veränderung auszugehen (z. B. einem Granulom).
	„kontrollbedürftiger Befund“	„unbestimmt“ „0“	Der vorliegende Befund könnte auf ein Lungenkarzinom hinweisen und sollte im Rahmen der Früherkennung verlaufskontrolliert werden. Die Wahrscheinlichkeit ist jedoch nicht hinreichend hoch, um eine ggf. invasive Abklärungsdiagnostik zu rechtfertigen. Hierdurch ergibt sich demnach kein konkreter Krankheitsverdacht im Sinne von § 5 Absatz 16 StrlSchG.
	„klinisch abklärungsbedürftiger Befund“	„positiv“ „+“	Der Befund deutet mit so hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Lungenkarzinom hin, dass eine (ggf. auch invasive) Abklärung angezeigt ist.

Tabelle 21: Entscheidungsmatrix für Befunde nach Überschreiten der Schwellenkriterien

		negativ -	Zweitbefund unbestimmt 0	positiv +
Erstbefund	negativ -	<i>negativ / negativ</i> → direkte Vormerkung zur nächsten Runde	<i>negativ / unbestimmt</i> → kleine Fallkonferenz	<i>negativ / positiv</i> → große Fallkonferenz
	unbestimmt 0	<i>unbestimmt / negativ</i> → kleine Fallkonferenz	<i>unbestimmt / unbestimmt</i> → kleine Fallkonferenz	<i>unbestimmt / positiv</i> → große Fallkonferenz
	positiv +	<i>positiv / negativ</i> → große Fallkonferenz	<i>positiv / unbestimmt</i> → große Fallkonferenz	<i>positiv / positiv</i> → große Fallkonferenz

Ein mögliches und weit verbreitetes System zur Klassifikation von Lungenläsionen ist das vom American College of Radiology entwickelte Lung-RADS® [203], aktuell in der Version 1.1, das jedoch nur retrospektiv an RCT-Daten validiert wurde [204, 205]. Weitere Vorschläge für Befundungs- und Entscheidungskriterien finden sich in Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften [104, 206-208]. Darüber hinaus erlauben einige Ansätze die Abschätzung des Malignitätsrisikos einer fokalen Lungenläsion und bieten so die Möglichkeit risikoadaptierter Entscheidungen [209-211]. Inwieweit derartige Ansätze für den Einsatz in der täglichen Routine geeignet sind, bleibt abzuwarten.

Eine mögliche Fehlerquelle in der Befundung von LDCT zur Lungenkrebsfrüherkennung mit weitreichender Relevanz ist die Größenbestimmung der entdeckten fokalen Veränderungen. Die manuelle



Bestimmung eines oder mehrerer Durchmesser unterliegt hohen Schwankungsbreiten [212], eine Volumenbestimmung durch Segmentierung ist ihr gegenüber vorzuziehen [170, 213-215].

Die Verwendung eines strukturierten Befundberichts wird in einer gemeinsamen Publikation der europäischen Fachgesellschaften für Radiologie und Pneumologie zur Früherkennung von Lungenkarzinomen gefordert [147]. Darüber hinaus stellen international auch weitere Fachgesellschaften diese Forderung [216].

Wie Publikationen zum Einsatz einer standardisierten Befunddokumentation in der Routine von lokalen US-amerikanischen und kanadischen Früherkennungsprogrammen zeigen [217, 218], gehen die Anforderungen weit über eine einfache Strukturierung eines Freitext-Befundes hinaus und setzen, gerade im Hinblick auf die statistische Evaluation der Prozess- und Ergebnisqualität (vgl. Kapitel 3.11.1), eine Erfassung der einzelnen Herdbefunde mit definierten Kriterien in einem übertragbaren und zusammenführbaren Datenformat voraus [219]. Die Erfahrungen aus bestehenden Lungenkrebsfrüherkennungsprogrammen [217, 218] zeigen, dass die Erfassung von standardisierten Angaben entsprechend den verwendeten Befundkriterien in herkömmlichen radiologischen Informationssystemen nicht oder nur mit erheblichem Aufwand möglich ist. Empfehlenswert ist daher die Verwendung von hochgradig strukturierten Software-Lösungen, welche die Daten gemäß einer vorher festgelegten Spezifikation erfassen, bereithalten und austauschbar machen. Eine Orientierung hierfür kann die Spezifikation für die Software beim bereits etablierten Mammographie-Screening-Programm bieten [220].

Im Sinne eines flächendeckend hohen Qualitätsniveaus sind die im Kapitel 3.7.1 beschriebenen Details aus fachlicher Sicht einerseits bundesweit einheitlich festzulegen, haben andererseits jedoch dem sich im Bereich der Lungenkrebsfrüherkennung rasch entwickelnden Stand von Wissenschaft und Technik zu entsprechen. Daraus folgt die Notwendigkeit einer regelmäßigen und häufigen Überprüfung und Anpassung.

3.8 ANFORDERUNGEN AN DIE VERLAUFSKONTROLLE BZW. ABKLÄRUNGSDIAGNOSTIK

Eine Früherkennungsmaßnahme wäre nicht zielführend, wenn auffällige Befunde zwar festgestellt und dokumentiert würden, jedoch ohne nachfolgende, konsequente Aufarbeitung blieben. Daher kommt einem strukturierten Prozedere für die Verlaufskontrolle und ggf. Überleitung in die klinische Abklärungsdiagnostik eine besondere Bedeutung zu; nur so lassen sich eine optimale Versorgung sicherstellen und unnötige Maßnahmen vermeiden.

3.8.1 Fachliche Anforderungen

Basierend auf dem Befundungsschema gemäß Kapitel 3.7.1 ist eine strukturierte Vorgehensweise festzulegen, wobei zwei Ebenen zu unterscheiden sind:

1. Verlaufskontrolle im Rahmen des Früherkennungsprozesses:
 - zur Überprüfung eines kontrollbedürftigen Befundes
 - in Form von Verlaufskontrollen mittels LDCT zur Bestimmung des Größenwachstums durch Zunahme des maximalen Durchmessers bzw. Bestimmung der VDT
2. Klinische Abklärung als Patient*in (und damit außerhalb des Regelungsbedarfs einer Verordnung gemäß § 84 Absatz 2 StrlSchG)

Für die Dauer der klinischen Abklärung ist die Teilnahme an der Lungenkrebsfrüherkennung auszusetzen.

Die Abklärung relevanter Nebenbefunde (Zufallsbefunde) erfolgt außerhalb der Früherkennung. Diese werden an den/die Pneumolog*in des Erstkontaktes berichtet, welche*r die ggf. notwendige Abklärung oder Therapie entsprechend der diesbezüglich mit dem/der Teilnehmenden getroffenen Vereinbarung gemäß Kapitel 3.4.1.1 veranlasst.

Die Indikationsstellung zur Verlaufskontrolle im Rahmen der Früherkennung kann grundsätzlich in der kleinen oder der großen Fallkonferenz erfolgen, während die Indikation zur klinischen Abklärung ausschließlich in der großen Fallkonferenz gemäß Kapitel 3.7.1 bzw. Kapitel 3.2 gestellt werden kann.

Kommt die Fallkonferenz zu dem Ergebnis „kontrollbedürftiger Befund“, so ist eine Verlaufskontrolle im Rahmen des Früherkennungsprozesses durchzuführen. Die Abklärung erfolgt in diesem Fall durch LDCT-Kontrolluntersuchungen. Diese sind – unter Berücksichtigung der Vorgaben von Kapitel 3.6.1 – in denselben jeweiligen radiologischen Einrichtungen gemäß Kapitel 3.2 durchzuführen, in denen auch



die vorhergehende reguläre LDCT-Untersuchung zur Früherkennung erfolgte. Der Algorithmus zur Verlaufsbeobachtung im Rahmen der Früherkennung erfordert aus fachlicher Perspektive eine bundesweit einheitliche Festlegung. Mindestens folgende Parameter sind hierbei zu berücksichtigen:

- Maximaler Durchmesser sowie Volumen der fokalen Lungenläsion
- Zeitliche Veränderung des maximalen Durchmessers bzw. VDT
- Morphologische Kriterien

Über die Ergebnisse dieser LDCT-Kontrollen ist erneut in der Fallkonferenz zu beraten.

Kommt die Fallkonferenz zu dem Ergebnis „klinisch abklärungsbedürftiger Befund“, so ist eine Abklärung außerhalb des Früherkennungsprozesses zu veranlassen. Dabei ist ein*e Pneumolog*in und/oder Thoraxchirurg*in hinzuzuziehen.

Eine bundesweit einheitliche und zusammenführbare Dokumentation folgender Daten ist nach fachlicher Ansicht für die Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1 notwendig:

- Abklärung im Rahmen des Früherkennungsprozesses, einschließlich der Ergebnisse der Fallkonferenz
- Ergebnisse und ggf. Komplikationen der klinischen Abklärung als Patient*in, einschließlich der Ergebnisse der prä- und posttherapeutischen Tumorkonferenzen

3.8.2 Wissenschaftliche Begründung

Wichtig für die Wirksamkeit einer Früherkennungsmaßnahme und ihrer Akzeptanz in der Öffentlichkeit ist eine adäquate Abklärungsdiagnostik [221-223]. Für die Teilnehmenden ist eine klare Struktur bei der Abklärung auffälliger Befunde von großer Bedeutung und wird von den Fachgesellschaften auf europäischer Ebene gefordert [147]. Ohne entsprechende Regelungen wird bspw. eine standardisierte Abklärung nicht gewährleistet [224]. Die Anforderungen im Hinblick auf eine Lungenkrebsfrüherkennung ergeben sich aus der hohen Prävalenz unspezifischer, umschriebener intrapulmonaler Verdichtungen und der vergleichsweise niedrigen Prävalenz tatsächlich maligner Herdbefunde bei langjährig Rauchenden, der Notwendigkeit der Detektion eines Lungenkarzinoms in einem frühen Stadium sowie der Notwendigkeit, die Häufigkeit von Biopsien von Herden, die sich dann histologisch als gutartig erweisen, soweit möglich gering zu halten.

Dem wird durch ein mehrstufiges Vorgehen [225] Rechnung getragen, das sich in Screeningstudien als sinnvoll und praktikabel erwiesen hat, z. B. in der LUSI-Studie [13, 36, 37], und wie folgt charakterisiert ist:

- Ein sensitives Kriterium führt zur Einleitung einer Verlaufsbeobachtung oder Abklärung bei einer großen Zahl an Personen, bewusst auf Kosten der Spezifität.
- Abhängig vom Befund, und ob dieser einen konkreten Krankheitsverdacht begründet, sieht das Verfahren zwei Eskalationsstufen vor. Dabei werden vornehmlich die Größe, möglicherweise auch andere morphologische Merkmale eines Herdbefundes und, sofern es sich um eine Verlaufsuntersuchung handelt bzw. Voraufnahmen vorliegen, dessen Größenänderung über die Zeit bewertet.
- Herde, die als kontrollbedürftiger Befund gewertet werden, werden allein durch vorgezogene Verlaufskontrollen innerhalb der Früherkennung beobachtet, wobei die Zeit bis zur Verlaufskontrolle abgestuft werden kann. Die Entscheidung für dieses Vorgehen und für das anzuwendende Zeitintervall erfolgt „algorithmisch“ anhand vorab definierter Kriterien. Dies ist sinnvoll, da die überwiegende Mehrzahl dieser Herde benigne sein wird, und die vorzeitigen Verlaufskontrollen ausreichend sind, um etwaige maligne Herde noch immer in einem frühen Stadium nachzuweisen. Zudem ist aufgrund der hohen Prävalenz unspezifischer Herdbefunde insbesondere in der ersten Screeningrunde bei ca. 30 % der Teilnehmenden mit einem kontrollbedürftigen Befund zu rechnen, so dass dies aufgrund des Aufwands nicht anders zu bewältigen sein wird. Daher begründet ein solcher kontrollbedürftiger Befund keinen konkreten Krankheitsverdacht im Sinne von § 5 Absatz 16 StriSchG.
- Bei Herden mit einem klinisch abklärungsbedürftigen Befund hingegen ist eine alleinige Verlaufskontrolle im Rahmen der Früherkennung gemäß festgelegter Kriterien nicht zu vertreten, so dass eine klinische Abklärung unmittelbar eingeleitet werden muss. Das Kriterium für die Feststellung eines klinisch abklärungsbedürftigen Befundes im Rahmen der Früherkennung beruht nach heutigem Stand der Wissenschaft vor allem auf dessen Größe/Volumen, ggf. in Verbindung mit morphologischen Merkmalen.



- Hierbei werden unausweichlich kleinere maligne Herdbefunde nicht erfasst, solange sie noch nicht den Kriterien für eine klinische Abklärung genügen, also die festgelegte Größe nicht erreicht haben, bzw. keine suspekten morphologischen Merkmale aufweisen. Solche Herdbefunde werden daher zunächst weiterhin im Rahmen der Früherkennung nach festgelegten Zeitintervallen beobachtet.
- Für die Kriterien eines klinisch abklärungsbedürftigen Befunds bedeutet dies, dass ein hiervon eben nicht erfasster, maligner Herdbefund während der Zeit bis zur Feststellung eines konkreten Krankheitsverdachts gemäß § 5 Absatz 16 StrlSchG nicht so weit fortschreiten soll, dass eine mögliche Heilung gefährdet wird. Entsprechend kurz muss auch das Kontrollintervall für derart grenzwertige Befunde sein. In den bisherigen Screeningstudien wurde dies durchaus erreicht, allerdings um den Preis, dass sich ein beträchtlicher Anteil der als abklärungsbedürftig eingestuften Herdbefunde als benigne erwies. Solange keine zusätzlichen Methoden verfügbar sind, um in der Gruppe abklärungsbedürftiger Befunde den Grad des Verdachts genauer zu bestimmen, wird es sich voraussichtlich auch in einem organisierten Früherkennungsprozess so verhalten.
- Da erfahrungsgemäß ein beträchtlicher Teil der Personen trotz eines konkreten Krankheitsverdachts gemäß § 5 Absatz 16 StrlSchG keinen malignen Befund hat, ist es das Ziel des klinischen Abklärungsprozesses, möglichst ohne invasive Maßnahmen diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, bei denen tatsächlich eine invasive Abklärung indiziert ist. In bisherigen Screeningstudien, z. B. LUSI, umfasste das Spektrum der Maßnahmen im Vorfeld einer möglichen Biopsie z. B. zunächst konservative Maßnahmen (mukolytische bzw. antibiotische Therapie unter der Annahme entzündlicher Veränderungen), diagnostische CT mit Kontrastmittel oder auch individuell angepasste Verlaufskontrollen. Die PET/CT und moderne Verfahren der MRT könnten künftig ebenfalls eine Rolle spielen, müssen für diesen Zweck aber noch technisch weiterentwickelt und systematisch evaluiert werden. Insbesondere stellt für beide Methoden die Atembeweglichkeit der Herde in Verbindung mit ihrer geringen Größe eine Schwierigkeit dar.
- Im Unterschied zur Abklärung von Herden mit kontrollbedürftigem Befund ist im Falle eines klinisch abklärungsbedürftigen Befundes eine interdisziplinäre Beratung erforderlich, unter Einbeziehung der Fächer Radiologie, Pneumologie und/oder Thoraxchirurgie. Formal ergibt sich hierbei ein konkreter Krankheitsverdacht gemäß § 5 Absatz 16 StrlSchG. Also sind Personen mit klinisch abklärungsbedürftigem Befund als Patient*innen einzustufen, so dass die Abklärung des Befundes im Rahmen der Heilkunde unter Beachtung aktuell gültiger Leitlinien und Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften erfolgen muss. Für die Dauer der Abklärung wird die Teilnahme am Screening ausgesetzt.
- Neben Herden mit kontrollbedürftigem Befund oder klinisch abklärungsbedürftigem Befund ist mit einer großen Zahl an Herden zu rechnen, die aufgrund ihrer Größe und Morphologie nicht suspekt sind. Es wird empfohlen, diese weder zu dokumentieren noch nachzuverfolgen, da dies aufgrund deren Häufigkeit mit einem unvermeidbaren Aufwand verbunden wäre.

Diese Konzeption der Verlaufsbeobachtung und Abklärung hat sich in bisherigen Screeningstudien weitgehend bewährt und gewährleistet sowohl eine hohe Sensitivität als auch, dass sich nur bei einem vertretbaren Anteil der Personen, bei denen eine invasive Abklärungsdiagnostik durchgeführt wurde, der Befund histologisch als benigne erwies. Realistisch ist bei Anwendung dieses Konzepts damit zu rechnen, dass sich bei ca. einem Drittel bis zur Hälfte der biopsierten Herde ein histologisch maligner Befund ergibt, und die übrigen invasiv diagnostizierten Herde gutartig sind. Dies stellt aktuell das Optimum dar, welches mit den zur Verfügung stehenden Mitteln erreicht werden kann.

Wenn die histologische Aufarbeitung eines biopsierten Herds einen malignen Befund ergibt, ist eine leitliniengerechte Therapie außerhalb der Früherkennung einzuleiten. Über diese ist in einer prä- und posttherapeutischen Tumorkonferenz zu entscheiden, die im Übrigen ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung darstellt. An der Beratung sollten folgende Fachrichtungen beteiligt bzw. erforderlichenfalls verfügbar sein: Radiologie (Festlegung des prätherapeutischen Tumorstadiums), Pneumologie (allgemeine Beurteilung der pulmonalen Situation, insbesondere Abschätzung der medizinischen Voraussetzungen für einen operativen Eingriff), medizinische Onkologie (insbesondere bei inoperablen Patient*innen oder bei neoadjuvanten Therapiekonzepten), Thoraxchirurgie, Strahlentherapie (bei inoperablen Patient*innen und Befunden, für die gemäß Leitlinien eine primäre Strahlentherapie indiziert ist) und Pathologie (zur Verifikation des Befunds sowie zur molekularen Charakterisierung im Fall geplanter zielgerichteter Therapien).



Im Sinne eines flächendeckend hohen Qualitätsniveaus ist der in diesem Kapitel beschriebene Algorithmus für die Verlaufskontrolle im Rahmen des Früherkennungsprozesses sowie den Übergang in die klinische Abklärung aus fachlicher Perspektive einerseits bundesweit einheitlich festzulegen, hat andererseits jedoch dem sich im Bereich der Lungenkrebsfrüherkennung rasch entwickelnden Stand von Wissenschaft und Technik zu entsprechen. Daraus folgt die Notwendigkeit einer regelmäßigen und häufigen Überprüfung und Anpassung.

3.9 QUALITÄTSSICHERUNG UND EVALUATION

Aus fachlicher Sicht ist eine zentrale Forderung an Früherkennungsuntersuchungen eine zeitlich gleichbleibend hohe Qualität, die flächendeckend sicherzustellen ist. Entsprechend müssen Maßnahmen zur Qualitätssicherung und Evaluation (vgl. Nr. 3.2.2.4 StriSchGVwV-Früherkennung und § 8 Absatz 2 BrKrFrühErkV) ergriffen werden. Durch die Qualitätssicherung wird in den zertifizierten Zentren einschließlich ihrer assoziierten Einrichtungen gemäß Kapitel 3.2.1 die Einhaltung vorgegebener Mindestanforderungen und Richtwerte für Qualitätsindikatoren bezogen auf die Teilschritte des Früherkennungsprozesses geprüft. Die Evaluation bewertet demgegenüber den Früherkennungsprozess als Ganzes hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abwägung unter Verwendung vorgegebener Parameter. Dadurch wird die Voraussetzung für die Entscheidung geschaffen, ob ggf. gemäß Nummer 7.2 StriSchGVwV-Früherkennung eine umfassende Neubewertung und eine Anpassung der Bedingungen und Anforderungen notwendig sind.

3.9.1 Fachliche Anforderungen

3.9.1.1 Qualitätssicherung

Die für die Qualitätssicherung der zertifizierten Zentren einschließlich ihrer jeweils assoziierten Einrichtungen gemäß Kapitel 3.2 grundlegende Überprüfung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität hat nach fachlicher Ansicht jährlich zu erfolgen.

Die Qualitätssicherung hat dabei alle Schritte des Früherkennungsprozesses gemäß Kapitel 3.1 zu beinhalten, d. h.

- das Beratungsgespräch,
- die Feststellung der Erfüllung der Einschlusskriterien,
- die Durchführung der regulären LDCT-Untersuchungen,
- die Befundung der regulären LDCT-Untersuchungen (Erst- und Zweitbefundung),
- die Verlaufskontrolle innerhalb des Früherkennungsprozesses, einschließlich Durchführung und Befundung der Kontroll-LDCT sowie
- die Durchführung der kleinen und großen Fallkonferenzen.

Darüber hinaus sind aus fachlicher Perspektive die Ergebnisse der prä- und posttherapeutischen Tumorkonferenzen in die Qualitätssicherung einzubeziehen.

Wichtige im Rahmen der Qualitätssicherung zu erfassende Aspekte sind daher

- die technische Qualitätssicherung bei den eingesetzten Ausrüstungen, Geräten und Vorrichtungen (insbesondere auch die Überprüfung der physikalisch-technischen Parameter durch Abnahme-, Konstanz-, und Sachverständigenprüfungen im Hinblick auf das Qualitätsziel des § 14 Absatz 1 Nummer 5 Buchstabe a StriSchG),
- die diagnostische Bildqualität der Früherkennungsuntersuchungen und Verlaufskontrollen im Rahmen der Früherkennung (insbesondere auch die Anzahl der Wiederholungen von LDCT aufgrund von Mängeln in der diagnostischen Bildqualität),
- die Ergebnisse der Erst- und Zweitbefundungen, unter anderem
 - Diskrepanzen zwischen Erst- und Zweitbefund,
 - Detektionsraten bezogen auf die durchgeführten Früherkennungsuntersuchungen,
 - nach Erfassung und Auswertung der Intervallkarzinome: falsch-negative Befunde,
- die Transferraten zwischen den Schritten gemäß Kapitel 3.1 (z. B. die unmittelbare Vormerkung zur nächsten Runde nach der Erstbefundung),
- die Ergebnisse der Verlaufskontrollen im Rahmen der Früherkennung und der klinischen Abklärungsdiagnostik, unter anderem



- Detektionsraten, jeweils bezogen auf die Verlaufskontrolle innerhalb des Früherkennungsprozesses und bezogen auf die klinische Abklärung,
- nach Vorlage der Histologie: falsch-positive Befunde,
- die Ergebnisse der prä- und posttherapeutischen Tumorkonferenzen, unter anderem
 - Diskrepanzen zwischen der präoperativen Diagnose und dem endgültigen postoperativen Befund,
 - Outcome der therapierten Patienten nach der posttherapeutischen Tumorkonferenz,
 - Histologie, Grading, Staging,
 - Therapieformen und deren Ergebnisse,
- die Warte- und Bearbeitungszeiten entlang aller Prozessschritte der Früherkennungsmaßnahme gemäß Kapitel 3.1,
- die Teilnahme an einer Raucherentwöhnung und deren Erfolgsrate und
- die Anzahl von klinisch bedeutsamen Nebenbefunden.

Die im Rahmen der Qualitätssicherung erhobenen Qualitätsindikatoren sind aus fachlicher Sicht für jedes zertifizierte Zentrum und dessen assoziierte Einrichtungen mit den vorgegebenen Mindestanforderungen und Richtwerten zu vergleichen und im Sinne eines Benchmarkings bundesweit vergleichend auszuwerten. Die Ergebnisse sind in Form eines Qualitätsberichtes jährlich zu veröffentlichen.

3.9.1.2 Evaluation

Die Evaluation stützt sich auf die Daten, die im laufenden Früherkennungsbetrieb erhoben werden, sowie auf die Ergebnisse, die im Rahmen der Qualitätssicherung ermittelt werden. Hierfür ist die Zusammenführung der Daten aus allen beteiligten Einrichtungen sicherzustellen.

Für die Evaluation sind nach fachlicher Ansicht insbesondere folgende Parameter zu bewerten:

- Teilnahmeverhalten und Charakteristika der Teilnehmenden,
- Histologie, Grading und Stadienverteilung in Fällen aus der Früherkennung,
- Lungenkrebssterblichkeit und -inzidenz in Fällen aus der Früherkennung,
- Performance der Früherkennung bezogen auf die einzelnen zertifizierten Zentren (einschließlich der assoziierten Einrichtungen gemäß Kapitel 3.2) sowie bundesweit,
- Qualität der klinischen Abklärung sowie der Therapie von im Rahmen der Früherkennung festgestellten Lungenkrebsfällen.

Die Ergebnisse der bundesweiten Evaluation sind in Form eines Evaluationsberichts jährlich zu veröffentlichen.

3.9.1.3 Zu erfüllende Voraussetzung für Qualitätssicherung und Evaluation

Für die Qualitätssicherung und die Evaluation ist aus fachlicher Sicht eine bundesweit einheitliche und zusammenführbare Erfassung der Daten der zertifizierten Zentren und ihrer jeweiligen assoziierten Einrichtungen sowie der durch sie erhobenen Daten sicherzustellen. Dies beinhaltet insbesondere die einheitliche Dokumentation aller

1. relevanten Daten zu Personal und Ausrüstung in den an der Früherkennung beteiligten Einrichtungen und
2. relevanten Ergebnisse, die für jeden Teilnehmenden im Einzelfall entlang des Früherkennungsprozesses erhoben werden, das heißt
 - des Beratungsgesprächs gemäß Kapitel 3.4.1.1,
 - der Stellung der rechtfertigenden Indikation gemäß Kapitel 3.4.1.2,
 - der Durchführung der LDCT gemäß Kapitel 3.6.1,
 - der Befundung der regulären LDCT (einschließlich der Ergebnisse einer möglichen Fallkonferenz) gemäß Kapitel 3.7.1,
 - der Verlaufskontrolle im Rahmen der Früherkennung (einschließlich der Ergebnisse der Fallkonferenz) gemäß Kapitel 3.8.1 und
 - der klinischen Abklärung (einschließlich der Ergebnisse der prä- und posttherapeutischen Tumorkonferenz).



Aus fachlicher Perspektive ist darüber hinaus ein Konzept zur Erfassung der Intervallkarzinome im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung zu erstellen. Dazu ist ein Abgleich mit den Daten der Landeskrebsregister erforderlich.

3.9.2 Wissenschaftliche Begründung

Die Nutzen-Risiko-Bewertung von Früherkennungsmaßnahmen ist generell abhängig von deren Qualität [226]. Die Abwägung von Nutzen und Risiko in Kapitel 2 bezieht sich auf RCT, die im Rahmen ihrer Studienprotokolle mit hoher Qualität durchgeführt wurden. Ein vergleichbar hoher Qualitätsstandard muss daher auch in der laufenden Früherkennung erreicht werden [223].

Seitens mehrerer Fachgesellschaften, unter anderem der deutschen und europäischen Fachgesellschaften für Radiologie und Pneumologie, wird für einzuführende Lungenkrebsfrüherkennungsmaßnahmen eine Qualitätssicherung zur Sicherstellung einer adäquaten Versorgung und als Basis einer fortlaufenden Evaluation gefordert [147, 170, 225].

Das in der Medizin gängige Modell der Qualitätssicherung umfasst die Dimensionen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität [227]. Dies ist nach dem Sozialgesetzbuch V (SGB V) auch für das Gesundheitswesen in Deutschland verbindlich umzusetzen (§§ 135 bis 139e SGB V). In diesem Zusammenhang sind die Leistungserbringer darüber hinaus gemäß § 135a Absatz 2 Nummer 2 SGB V auch zur Einrichtung und Verwendung eines internen Qualitätsmanagements verpflichtet.

Zusätzlich unterliegt die Anwendung ionisierender Strahlung am Menschen speziellen strahlenschutzrechtlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen. In den §§ 114 bis 118 StrlSchV werden technische Anforderungen festgelegt, in § 130 StrlSchV Maßnahmen zur Qualitätssicherung durch die ärztlichen Stellen.

Für die Früherkennung wird der Begriff der Qualitätssicherung erweitert und umfasst – über technische Aspekte hinaus – Bedingungen und Anforderungen an den Früherkennungsprozess als Ganzes; dies schließt insbesondere auch organisatorische und medizinische Aspekte ein (vgl. Nummer 3.2.2.4 StrlSchGVwV-Früherkennung). In der DMS konnte für die Mammographie gezeigt werden, wie mit der Umsetzung von Qualitätssicherungsmaßnahmen die Häufigkeit von Zusatz- und vorgezogenen Kontrolluntersuchungen reduziert und der positive Vorhersagewert der Indikationsstellung zur Biopsie gesteigert werden konnte [145].

Für das Mammographie-Screening-Programm in Deutschland wurde daher gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie [175] und BrKrFrühErkV ein umfangreiches und anspruchsvolles Qualitätssicherungssystem [173, 220, 228, 229] etabliert, das sich seit vielen Jahren bewährt hat und das eine wichtige und notwendige Voraussetzung für die Bewertung der Qualität im Mammographie-Screening-Programm und für dessen Weiterentwicklung darstellt. Ein vergleichbares Niveau ist auch für die Lungenkrebsfrüherkennung zu fordern, deren Nutzen-Risiko-Bewertung deutlich kritischer zu bewerten ist als bei der Brustkrebsfrüherkennung (siehe Kapitel 2.4.8.2). Für die Qualitätssicherung der Lungenkrebsfrüherkennung ist eine bundeseinheitliche Vorgehensweise zu etablieren, wie dies beim Mammographie-Screening-Programm bereits umgesetzt wurde.

Bereits bei der Vorbereitung zur Implementierung des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland wurde auf Basis von Verfahrensbewertungen internationaler Institutionen festgestellt: „Für die Umsetzung von Screening-Programmen ist die kontinuierliche Begleitevaluation von Beginn an essentielle Voraussetzung zur Sicherstellung des angestrebten Erfolges.“ [146] Der Evaluation kommt die Aufgabe zu, über die Erreichung der Ziele der Lungenkrebsfrüherkennung zu wachen. Sie sollte dabei so unabhängig und verzerrungsfrei wie möglich durchgeführt werden und systematisch alle Prozessschritte erfassen, um aus ihren Ergebnissen valide Erkenntnisse für die Verbesserung entlang des gesamten Früherkennungsprozesses gewinnen zu können [230]. Die Ergebnisse einer Evaluation müssen als Checkpoint dienen können, um zu prüfen, ob die Früherkennung zu modifizieren oder gar einzustellen ist. Für die Brustkrebsfrüherkennung existieren europäische Leitlinien, welche detaillierte Parameter zur Qualitätssicherung festlegen sowie Hinweise zur Evaluation der Ergebnisqualität geben [231]. Diese Leitlinien wurden mit der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie [175] für das Mammographie-Screening-Programm in Deutschland umgesetzt. Die BrKrFrühErkV verweist explizit hierauf.

Bei der Einführung bevölkerungsweiter Früherkennungsmaßnahmen ist von Beginn an zu bedenken, dass im laufenden Betrieb die Qualität und Effektivität der Maßnahme fortlaufend erfasst und bewertet werden muss. Dabei sind in der Regel Daten aus mehreren Quellen notwendig, die in geeigneter Form verknüpft werden müssen. Es müssen Verbindungen der Daten aus der Früherkennungsmaßnahme mit weiteren Quellen z. B. mit Tumorregistern, Krankenakten oder Totenscheinen hergestellt werden und ein Datenaustausch bzw. -abgleich zwischen den verschiedenen Datenhaltenden ermöglicht werden. Daher sind von Anfang an die Datenzugänge sicherzustellen und ggf. rechtliche Grundlagen zu



schaffen [232]. Auch im Nationalen Krebsplan stellt insbesondere die Evaluation der bestehenden Krebsfrüherkennungsprogramme ein wichtiges Ziel dar, für dessen Erreichung aktuell die „Schaffung der gesetzlichen Grundlagen [...] für eine einheitliche und transparente Evaluation der gesetzlichen Früherkennungsprogramme“ gefordert wird (S. 26 ff in [148]).

Von der hier genannten und aus fachlicher Sicht notwendigen Form der Evaluation, die sich im Wesentlichen auf die Daten aus der Früherkennung stützt, ist eine Mortalitätsevaluation zu unterscheiden. Letztere kann in Form von Studien untersucht werden.

3.10 ZERTIFIZIERUNG UND REZERTIFIZIERUNG

Um die positiven Ergebnisse der Lungenkrebsfrüherkennung zu erreichen, die in den RCT dargestellt wurden (siehe Kapitel 2), müssen die Strukturen und Abläufe in einer Qualität abgebildet werden, die den Studienbedingungen vergleichbar ist. Um diese erforderliche Qualität vor Aufnahme des Früherkennungsbetriebs sowie im laufenden Betrieb sicherzustellen, ist aus fachlicher Sicht eine Zertifizierung und Rezertifizierung der in die Früherkennung involvierten zertifizierten Zentren sowie der assoziierten radiologischen und pneumologischen Einrichtungen erforderlich, um die notwendige Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität zu gewährleisten.

3.10.1 Fachliche Anforderungen

Vor Aufnahme des Früherkennungsbetriebs sowie in regelmäßigen Abständen von 3 Jahren im laufenden Früherkennungsbetrieb hat nach fachlicher Ansicht eine Zertifizierung bzw. Rezertifizierung zu erfolgen.

Zu zertifizieren bzw. rezertifizieren sind die zertifizierten Zentren und deren assoziierte pneumologische und radiologische Einrichtungen gemäß Kapitel 3.2.

Die Zertifizierung vor Aufnahme des Früherkennungsbetriebs beinhaltet eine Prüfung, ob bzw. inwieweit die

- Anforderungen an die Organisationsstruktur gemäß Kapitel 3.2.1,
- Anforderungen an die fachliche Qualifikation des Personals gemäß Kapitel 3.5.1,
- Anforderungen an die apparative Ausrüstung gemäß Kapitel 3.6.1

erfüllt sind.

Die Rezertifizierung im laufenden Früherkennungsbetrieb beinhaltet eine Prüfung der oben genannten Positionen sowie zusätzlich der Ergebnisse der Qualitätssicherung gemäß Kapitel 3.9.1.

Aus fachlicher Sicht sollte die Zertifizierung durch eine akkreditierte Bewertungsstelle erfolgen, wie sie auch im Verfahren nach dem Akkreditierungsstellengesetz vorgesehen ist.

3.10.2 Wissenschaftliche Begründung

Um die Qualitätsstandards der in Kapitel 2 bewerteten RCT in der Fläche zu realisieren, ist die Früherkennung aus fachlicher Perspektive nur in ausgewählten Institutionen durchzuführen, die einer Qualitätskontrolle und Zertifizierung unterliegen. Im Rahmen der Zertifizierung werden technische, personelle und strukturelle Anforderungen geprüft. Im Rahmen der Rezertifizierung werden darüber hinaus die Einhaltung der definierten Verfahrensabläufe ebenso wie qualitätsrelevante Ergebnisse des Früherkennungsprozesses überwacht.

Dieser Ansatz entspricht weitgehend dem Prozedere, das im Mammographie-Screening-Programm in Deutschland seit vielen Jahren erfolgreich umgesetzt wird [228, 229]. Dort wird dieser (Re-)Zertifizierungsprozess im Auftrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung durchgeführt und beinhaltet eine Selbstauskunft mit einem Erhebungsbogen, die Einreichung ergänzender Unterlagen sowie eine Begehung vor Ort. Für die Lungenkrebsfrüherkennung muss aus fachlicher Sicht mindestens ein äquivalenter Qualitätsanspruch verfolgt werden.

Für die Lungenkrebsfrüherkennung hat die ESTI ein Zertifizierungsprojekt initiiert [233], das jedoch nur auf einer Selbstauskunft in Kombination mit einem Trainingsprogramm zur Beurteilung von Lungeläsionen beruht. Im US-amerikanischen System hat der Medicare & Medicaid Service ein Zertifizierungsverfahren für die Radiologinnen und Radiologen, die Maßnahmen zur Lungenkrebsfrüherkennung zu seinen Lasten abrechnen wollen, eingerichtet. Nach einer Selbstauskunft werden die qualitätsrelevanten Informationen in einer zentralen Datenbank zusammengeführt und ausgewertet [234].



Eine (Re-)Zertifizierung stellt keine Garantie für Qualität dar. Es gibt dementsprechend auch keine generelle Evidenz dafür, dass die zu Grunde liegenden Qualitätssicherungsmaßnahmen zwingend bessere Ergebnisse sicherstellen [235] und so zwangsläufig das Nutzen-Risiko-Verhältnis verbessern. Zertifikate können jedoch zumindest eine Aussage darüber machen, wie gut die Voraussetzungen in einer Organisation sind, Qualität zu produzieren. Dabei sollte Wert darauf gelegt werden, dass insbesondere die Rezertifizierung unter anderem auch Qualitätsmessungen gemäß Kapitel 3.9.1 (z. B. über Indikatoren-systeme, Benchmarking) berücksichtigt.

Auf Grund der hohen und komplexen Qualitätsanforderungen bedarf es aus fachlicher Sicht einer Überprüfung der Struktur- und Prozessqualität vor Ort, die unter anderem ein hohes Maß an medizinischer und physikalisch-technischer Qualifikation erfordert. Auch wenn diese Überprüfung in Form der Zertifizierung von Einrichtungen nicht den einzigen Weg zu hoher Versorgungsqualität darstellt, ist sie ein etabliertes und bewährtes Verfahren zur Sicherung von Struktur- und Prozessqualität, bspw. der Organkrebszentren. Bei der Bestandsaufnahme der Mammographie-Praxis vor Einführung des Mammographie-Screening-Programms wurde im Rahmen der DMS z. B. festgestellt, dass die erforderliche Gerätequalität trotz vorliegender Anforderungen bei der Hälfte der Praxen nicht gegeben war [145].

Um die erforderliche gleichmäßige Qualität in der Lungenkrebsfrüherkennung zu gewährleisten, ist ein einheitliches Vorgehen anhand gleicher Maßstäbe für diese Bewertung von zentraler Bedeutung.

3.11 ANFORDERUNGEN AN DIE BUNDESEINHEITLICHE UMSETZUNG UND ÜBERWACHUNG

Eine so komplexe Früherkennungsmaßnahme wie die Lungenkrebsfrüherkennung erfordert die klare Festlegung von Kriterien und Vorgehensweisen, damit der Früherkennungsprozess lokal in den beteiligten Einrichtungen auf gleiche Weise abläuft und als Ganzes die notwendige Wirksamkeit in Bezug auf die Mortalitätsreduktion in der Zielpopulation erreicht und gleichzeitig die damit verbundenen Risiken minimiert werden. In den vorhergehenden Kapiteln 3.2 bis 3.10 wurde eine Vielzahl von generischen Anforderungen beschrieben, die einer einheitlichen Ausgestaltung im Detail bedürfen und stets an den sich rasch entwickelnden Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik angepasst werden müssen. Bei ihrer Festlegung sind die Ergebnisse der Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1 zu berücksichtigen.

Die in der Zulassungsverordnung nach § 84 Absatz 1 StrlSchG festzulegenden Bedingungen und Anforderungen sollten durch eine Umsetzungsempfehlung genauer beschrieben werden. In dieser sind organisatorische und medizinische Erfordernisse zur Sicherstellung einer hohen Qualität des Früherkennungsprozesses darzustellen, die aufgrund der raschen Entwicklung des Standes der medizinischen Wissenschaft und Technik sowie ihres Detaillierungsgrades nicht in die Zulassungsverordnung aufgenommen werden. Diese Umsetzungsempfehlung könnte durch Expertinnen und Experten der relevanten medizinischen Fachgesellschaften unter Beteiligung der entsprechenden Berufsverbände erarbeitet werden.

3.11.1 Fachliche Anforderungen

Folgende Aspekte sind nach fachlicher Ansicht bundesweit einheitlich festzulegen und kontinuierlich an den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik anzupassen, was einer Steuerung, Koordinierung und Überwachung bedarf:

- Einzelheiten zu Ein- und Ausschlusskriterien innerhalb des gemäß Kapitel 3.3.1 vorgegebenen regulatorischen Rahmens
- Inhaltliche Ausgestaltung des Aufklärungs- und Fragebogens für das Beratungsgespräch innerhalb des gemäß Kapitel 3.4.1.1 vorgegebenen regulatorischen Rahmens
- Inhaltliche Ausgestaltung von Fortbildungsveranstaltungen gemäß Kapitel 3.5.1.2
 - zur Anwendung von CAD- und AI-Software in der Lungenkrebsfrüherkennung,
 - zu Diagnostik und Management von fokalen Lungenläsionen in der Lungenkrebsfrüherkennung
- Fallprüfung zur Lungenkrebsfrüherkennung gemäß 3.5.1.2
- Festlegung der Schwellenkriterien gemäß Kapitel 3.7.1
- Inhaltliche Ausgestaltung des Befundungsschemas innerhalb des gemäß Kapitel 3.7.1 vorgegebenen regulatorischen Rahmens
- Strukturierter Befundbericht der Erst- und Zweitbefundung gemäß Kapitel 3.7.1



- Konsensbildung im Rahmen der radiologischen Fallkonferenz gemäß Kapitel 3.7.1
- Spezifikation für die CAD-Software gemäß Kapitel 3.6.1 und 3.7.1
- Inhaltliche Ausgestaltung des Algorithmus zur Verlaufskontrollen im Rahmen der Früherkennung innerhalb des gemäß Kapitel 3.8.1 vorgegebenen regulatorischen Rahmens
- Festlegung der Qualitätsindikatoren einschließlich Mindestanforderungen und Richtwerten für das Benchmarking entsprechend Kapitel 3.9.1
- Inhaltliche Ausgestaltung der (Re-)Zertifizierung innerhalb des gemäß Kapitel 3.10.1 vorgegebenen regulatorischen Rahmens

Die wissenschaftliche Begründung für die Festlegung der vorgenannten Aspekte ist in den Kapiteln 3.3 bis 3.10 zu finden.



4 FAZIT

Die Nutzen-Risiko-Bewertung ist zentral für die Rechtfertigung von Strahlenanwendungen am Menschen (§ 83 Absatz 2 StrlSchG): ionisierende Strahlung darf nur angewendet werden, wenn das Gesamtpotential an diagnostischem oder therapeutischem Nutzen, einschließlich des unmittelbaren gesundheitlichen Nutzens für den/die Einzelne*n und des Nutzens für die Gesellschaft, die möglicherweise verursachte Schädigung des/der Einzelnen überwiegt. Diese Forderung muss insbesondere bei Untersuchungen zur Früherkennung berücksichtigt werden, da hier asymptomatische Personen untersucht werden, von denen nur ein sehr kleiner Teil einen individuellen Nutzen aus der Untersuchung zieht. Um dies sicherzustellen, geht der Begriff der Qualitätssicherung in den Festlegungen der StrlSchGVwV-Früherkennung über die üblichen Regelungen bei Strahlenanwendungen an symptomatischen Personen hinaus.

Die für die Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführte systematische Literaturübersicht von methodisch hochwertigen Studien (RCT) zeigt, dass die Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT die Lungenkrebssterblichkeit bei Rauchenden reduzieren kann. Die Metaanalyse von fünf RCT ergab eine statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität von etwa 15 % bei den Teilnehmenden an der Früherkennung. Die Analyse zeigt weiterhin, dass in den Screeningarmen der Studien wesentlich mehr Lungenkrebsdiagnosen im prognostisch günstigeren Frühstadium gestellt werden. Die Lebensqualität der Teilnehmenden wurde durch die Früherkennungssituation kaum beeinträchtigt.

Dem Nutzen stehen Strahlenrisiken und unerwünschte Wirkungen gegenüber. Die Auswertung der Studien unterstreicht, dass die Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT mit einer großen Anzahl von Folgeuntersuchungen und ggf. invasiven Eingriffen verbunden war. Bei der Abklärung auffälliger Befunde zeigte sich eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen. Zudem wurden auch Tumoren identifiziert, die zu Lebzeiten nicht klinisch manifest geworden wären (Überdiagnosen). Die Abschätzung des Strahlenrisikos ergab ein nicht zu vernachlässigendes zusätzliches Lebenszeitrisko für eine Krebserkrankung abhängig von Eintrittsalter, Geschlecht und Anzahl der Untersuchungsrunden.

Um in der Versorgungsrealität ein adäquates Nutzen-Risiko-Verhältnis sicherzustellen und den in Studien gezeigten Nutzen realisieren zu können, sind für eine Lungenkrebsfrüherkennung in Deutschland Bedingungen und Anforderungen zu stellen, die sich an den hohen Qualitätsstandards der zugrundeliegenden Studien orientieren. Dazu zählen beispielsweise die Definition der Zielgruppe, die Durchführung eines persönlichen Beratungsgesprächs, die Anforderungen an die technische Ausrüstung, an die Durchführung und Befundung der LDCT sowie an eine mögliche LDCT-Kontrolle im Rahmen der Früherkennung. Da Tabakabstinenz die effektivste Lungenkrebsprävention darstellt, sollte die Lungenkrebsfrüherkennung mit einem Angebot zur Rauchentwöhnung kombiniert werden.

Für die Sicherstellung einer hohen Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität ist nach fachlicher Ansicht sowohl eine stringente Qualitätssicherung entlang aller Schritte des Früherkennungsprozesses als auch eine Evaluation auf bundesweiter Ebene zu etablieren. Dazu ist aus fachlicher Perspektive zu fordern, dass die systematische und bundesweit einheitliche Erfassung der notwendigen Daten und deren Zusammenführung sichergestellt wird. Für eine bundesweit einheitliche Umsetzung der oben genannten Bedingungen und Anforderungen auf dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sind aus fachlicher Sicht zudem Strukturen zu schaffen, welche die notwendige Abstimmung, Steuerung und Überwachung des LDCT-Früherkennungsprozesses erlauben. Zudem ist angesichts des zügig erfolgenden medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritts nach fachlicher Ansicht eine regelmäßige Evaluierung von Vorgehensweisen und Ergebnissen erforderlich.

Ohne Umsetzung der in Kapitel 3 dargestellten Bedingungen und Anforderungen ist die LDCT-Früherkennung von Lungenkrebs aus fachlicher Sicht nicht zu rechtfertigen. Diese lassen sich in der konkreten Versorgungsrealität nur in Form eines strukturierten und bundesweit einheitlich organisierten Früherkennungsprozesses sicherstellen.

Methodisch werden zwei Früherkennungskonzepte unterschieden: die Durchführung der Früherkennung in Form individueller Untersuchungen oder im Rahmen eines strukturierten Programms. Die in diesem Bericht aus fachlicher Sicht formulierten Bedingungen und Anforderungen berücksichtigen Kernelemente beider Konzepte, nämlich die



1. einheitliche, umfassende und verständliche Information der Teilnehmenden über Nutzen und Risiken der jeweiligen Untersuchung, um ihnen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen, sowie über die vorgesehene Verarbeitung der personenbezogenen Daten;
2. Sicherstellung eines auf allen Ebenen evidenzbasierten und qualitätsgesicherten Früherkennungsprozesses;
3. Analyse der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität des gesamten Früherkennungsprozesses auf Basis eines datenschutzkonformen, zentralisierten Datenverarbeitungssystems (Register), in dem Informationen über alle Personen, die sich bezüglich der Früherkennung haben ärztlich beraten lassen einschließlich ihrer individuellen Risikoprofile sowie die jeweiligen Früherkennungsuntersuchungen, Bilddaten, Auswertungen und Diagnosen erfasst werden;
4. Einbeziehung eines/einer Pneumolog*in als überweisende ärztliche Person für die Durchführung eines ausführlichen individuellen Beratungsgesprächs und die Erstellung eines individuellen Risikoprofils;
5. Stellung einer rechtfertigenden Indikation durch eine*n fachkundige*n Radiolog*in unter Berücksichtigung des durch den/die Pneumolog*in erstellten individuellen Risikoprofils.

Aus Sicht des BfS und der Sachverständigengruppe stellen die vorgenannten Kernelemente die Voraussetzung für die fachliche Rechtfertigung der LDCT-Früherkennung von Lungenkrebs bei (Ex-) Rauchenden dar.



ANHANG A EMPFEHLUNG DES BFS UND DER SACHVERSTÄNDIGENGRUPPE ZU EINER MÖGLICHEN UMSETZUNG IN DEUTSCHLAND

Die nachfolgenden Abschnitte stellen aus fachlicher Sicht einen Vorschlag für die Umsetzung der Lungenkrebsfrüherkennung im Rahmen der existierenden Strukturen im deutschen Gesundheitswesen dar. Sie sind nicht als Bestandteil der Regelungen der Zulassungsverordnung vorgesehen.

A.1 ORGANISATIONSSTRUKTUR

A.1.1 Grundsätzliche Überlegungen

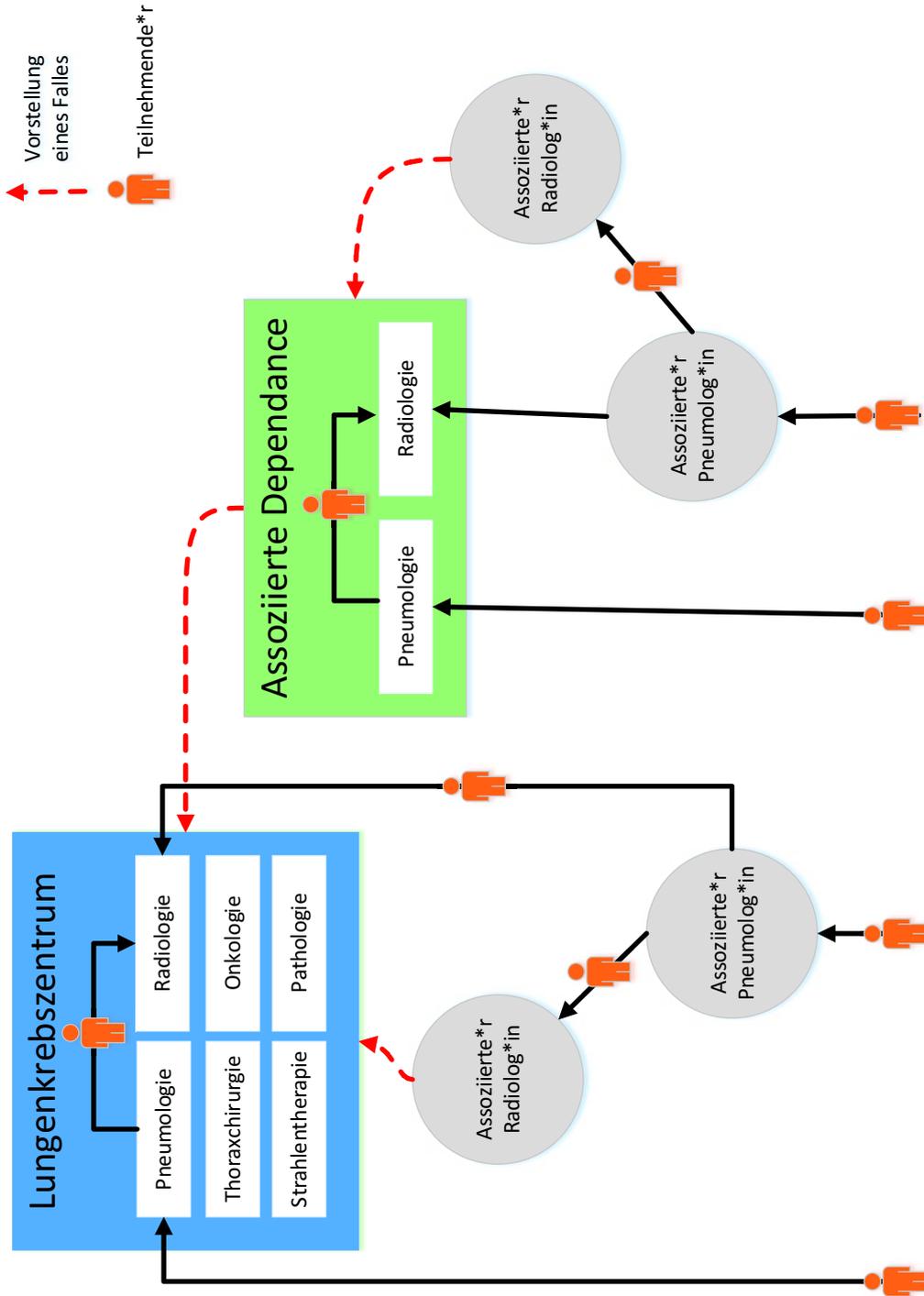
Das hohe Qualitätsniveau der Studien, welche in die Nutzen-Risiko-Analyse (siehe Kapitel 2) eingegangen sind, ist auch in der Versorgung sicherzustellen. Dies lässt sich aus fachlicher Sicht durch ein bundesweit einheitlich organisiertes Lungenkrebsfrüherkennungsprogramm im Sinne von § 25a Absatz 1 des SGB V erreichen, da so die in Kapitel 3 ausgeführten, hohen aber notwendigen Anforderungen vollständig umsetzbar sind.

Die Umsetzung der Lungenkrebsfrüherkennung in Form eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms wird von mehreren Fachgesellschaften, darunter den deutschen und europäischen Fachgesellschaften für Pneumologie und Radiologie, ausdrücklich gefordert [147, 170]. Die „S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ [8] stützt diese Forderung.

A.1.2 Strukturelemente eines Früherkennungsprogramms

Für ein derartiges Lungenkrebsfrüherkennungsprogramm bietet es sich an, die vorhandene Struktur der durch die Deutsche Krebsgesellschaft zertifizierten Lungenkrebszentren als die zentralen Elemente zu nutzen. Die interdisziplinäre Struktur der Lungenkrebszentren mit stationären und ambulanten Partner*innen reflektiert sehr gut die Struktur, die für ein Früherkennungsprogramm notwendig wäre [236]. Über assoziierte Einrichtungen kann das Angebot zur Lungenkrebsfrüherkennung flächenmäßig weiter ausgedehnt werden, um möglichst großen Anteilen der Zielpopulation einen niedrighwelligen Zugang zur Früherkennung zu ermöglichen. Anhang A.1 - Abbildung 19 gibt einen Überblick über das so entstehende Netzwerk und die möglichen Zugangspunkte für potenziell Teilnehmende.

Im Folgenden werden mögliche Strukturelemente eines Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland unter Berücksichtigungen der in Kapitel 3 dargelegten Bedingungen und Anforderungen sowie ihre Interaktion im Einzelnen beschrieben.



Anhang A.1 - Abbildung 19: Mögliche Zugangswege zur Früherkennung im Zusammenspiel zwischen Lungenkrebszentrum und seinen assoziierten Einrichtungen



A.1.2.1 Lungenkrebszentren

Die gemäß Kapitel 3.2.1.1 den zertifizierten Zentren zugewiesenen Aufgaben könnten durch die von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Lungenkrebszentren übernommen werden. In der aktuellen Versorgungsrealität in Deutschland verfügen diese über die dazu notwendige onkologische Expertise. In diesem Fall würde jedes Lungenkrebszentrum eine Leitung für die Früherkennung benennen, die für die Durchführung der Aufgaben im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung verantwortlich ist.

Um sich als zentrale Strukturen eines Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms zu qualifizieren, bedürften die Lungenkrebszentren einer zusätzlichen Zertifizierung gemäß Kapitel 3.10.1 vor Aufnahme des laufenden Früherkennungsbetriebs sowie einer erfolgreichen Rezertifizierung in regelmäßigen Abständen von drei Jahren im laufenden Früherkennungsbetrieb. Die assoziierten pneumologischen und radiologischen Einrichtungen (siehe Kapitel 3.2.1.2 und 3.2.1.3) würden gemeinsam mit dem Lungenkrebszentrum zertifiziert.

Im deutschsprachigen Raum existiert mit der (Re-)Zertifizierung von Organkrebszentren bereits ein qualitativ hochwertiges Verfahren, das von der Deutschen Krebsgesellschaft organisiert und von OnkoZert ausgeführt wird [237]. Neben einer Selbstauskunft und einem Benchmarking hinsichtlich vorgegebener Qualitätsindikatoren erfolgt in einem festgelegten Rhythmus eine Begehung der Zentren. Die vorhandenen Lungenkrebszentren könnten sich durch eine kompakte, modulartige Erweiterung des etablierten Zertifizierungsprogramms für die Früherkennung qualifizieren.

A.1.2.2 Assoziierte klinische Einrichtungen (Dependancen)

Eine flächendeckende Versorgung wäre allein unter Nutzung der Lungenkrebszentren nicht möglich, da zum Jahresende 2019 nur 59 Lungenkrebszentren mit 75 Standorten existierten [238]. Andererseits stellt für die Einrichtung weiterer Lungenkrebszentren unter anderem die Thoraxchirurgie einen limitierenden Faktor dar.

Aus diesem Grund könnten Kliniken, die selbst keine Lungenkrebszentren sind, jedoch über eine ausreichende strukturelle und personelle Ausstattung verfügen, als Dependance eines Lungenkrebszentrums (sogenannte *assoziierte Dependance*) ebenfalls zur Früherkennung zugelassen werden, wenn eine enge und definierte Zusammenarbeit mit dem Lungenkrebszentrum (siehe Kapitel 3.2.1.3) sichergestellt ist.

Die assoziierten Dependancen werden im Rahmen der Zertifizierung der Lungenkrebszentren gemäß Kapitel 3.10.1 mitzertifiziert.

Im Rahmen eines Früherkennungsprogramms könnte das Lungenkrebszentrum folgende Aufgaben an die assoziierte Dependance delegieren:

- Zweitbefundung der regulären LDCT gemäß Kapitel 3.7.1 sowie der Kontroll-LDCT im Rahmen der Früherkennung gemäß Kapitel 3.8.1
- Durchführung der Fallkonferenzen gemäß Kapitel 3.7.1 und 3.8.1

Dazu müsste die assoziierte Dependance mindestens über folgende Abteilungen verfügen:

- Radiologie
- Pneumologie

Die weiteren Aufgaben einer assoziierten Dependance würden sinngemäß denjenigen für das Lungenkrebszentrum folgen:

- Dokumentation und Eingabe in das bundesweite Register gemäß Kapitel A.1.2.7
- Teilnahme an der Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1

A.1.2.3 Pneumologische und radiologische Einrichtungen

Unter Berücksichtigung der Vorgaben im Kapitel 3.2 und der Gegebenheiten im Gesundheitswesen könnte eine pneumologische Einrichtung im Früherkennungsprogramm

- eine assoziierte Pneumologie, die über einen Kooperationsvertrag eingebunden ist (z. B. Praxis, medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) oder Einrichtung in einem Krankenhaus) oder alternativ
- die Abteilung für Pneumologie im Lungenkrebszentrum bzw. in einer assoziierten Dependance sein.



Die pneumologische Einrichtung ist verantwortlich für die Dokumentation der von ihr erhobenen Daten im bundesweiten Register gemäß Kapitel A.1.2.7.

Unter Berücksichtigung der Vorgaben im Kapitel 3.2 und der Gegebenheiten im Gesundheitswesen könnte eine radiologische Einrichtung im Früherkennungsprogramm sein:

- eine assoziierte Radiologie, die über einen Kooperationsvertrag eingebunden ist (z. B. Praxis, MVZ oder Einrichtung in einem Krankenhaus) oder alternativ
- die Abteilung für Radiologie im Lungenkrebszentrum bzw. in einer assoziierten Dependence.

A.1.2.4 Steuerungsgruppe eines Früherkennungsprogramms

Für die Steuerung, Koordinierung und Überwachung eines Früherkennungsprogramms sollte eine Steuerungsgruppe eingerichtet werden, in der die folgenden Einrichtungen bzw. Organisationen vertreten sind:

- Nationale Fachgesellschaften für Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Medizinphysik, Epidemiologie
- Berufsverbände der Radiolog*innen und Pneumolog*innen und Medizinisch-technischen Radiologieassistent*innen
- Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband)
- Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung
- Patient*innenvertretung
- Deutsches Zentrum für Lungenforschung
- Bundesamt für Strahlenschutz
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung

Der Steuerungsgruppe obläge insbesondere die detaillierte Festlegung der in Kapitel 3.11.1 beschriebenen Aspekte. Darüber hinaus sollten folgende Aufgaben durch die Steuerungsgruppe wahrgenommen werden:

1. Die bundesweit einheitliche Ausgestaltung des Inhalts der Kooperationsverträge zwischen einem Lungenkrebszentrum und den assoziierten Pneumologien und Radiologien sowie zwischen einem Lungenkrebszentrum und den assoziierten Dependancen
2. Die Beauftragung und Überwachung der Zertifizierung vor Aufnahme des laufenden Früherkennungsbetriebs sowie in regelmäßigen Abständen von drei Jahren im laufenden Früherkennungsbetrieb (sogenannte Rezertifizierung) für
 - die Lungenkrebszentren einschließlich der ggf. assoziierten Dependancen,
 - die assoziierten Pneumologien und
 - die assoziierte Radiologien

Die grundsätzlichen Anforderungen an die Zertifizierung sind in Kapitel 3.10.1 festgelegt, die Details werden durch die Steuerungsgruppe bestimmt.

3. Die Durchführung der Akkreditierung
 - der Fortbildungsveranstaltungen zur Anwendung von CAD und AI-Software in der Lungenkrebsfrüherkennung gemäß Kapitel 3.5.1.2,
 - der Fortbildungsveranstaltungen zur Lungenkrebsfrüherkennung sowie zu Diagnostik und Management von fokalen Lungenläsionen in der Lungenkrebsfrüherkennung gemäß Kapitel 3.5.1.2,
 - der Fallprüfung in der Lungenkrebsfrüherkennung gemäß Kapitel 3.5.1.2 und
 - der Einrichtung, an welche die (Re-)Zertifizierung gemäß Kapitel 3.10.1 ggf. delegiert wird
4. Die Überwachung des gesamten Früherkennungsprogramms, insbesondere im Hinblick auf die Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1

A.1.2.5 Wissenschaftlicher Beirat

Die Steuerungsgruppe sollte von einem wissenschaftlichen Beirat in fachlichen Fragen beraten werden. Die Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates würden von der Steuerungsgruppe berufen und wären nicht weisungsgebunden.



A.1.2.6 Kooperationsverträge

Im Rahmen des Früherkennungsprogramms sind Kooperationsverträge abzuschließen zwischen dem Lungenkrebszentrum und

- den assoziierten klinischen Einrichtungen (d. h. den assoziierten Dependancen) des Lungenkrebszentrums,
- den assoziierten pneumologischen Einrichtungen und
- den assoziierten radiologischen Einrichtungen.

Struktur und Inhalt der Kooperationsverträge zwischen den Beteiligten des Früherkennungsprogramms legt die Steuerungsgruppe bundesweit einheitlich fest.

Insbesondere folgende Punkte sind hierbei zu regeln:

- Benennung von jeweils lokal programmverantwortlichen Ärzt*innen inkl. Stellvertreter*innen in den assoziierten Einrichtungen
- Durchführung der jeweiligen Aufgaben in den assoziierten Einrichtungen gemäß den Festlegungen im Früherkennungsprogramm, insbesondere auch die Teilnahme an / Durchführung von Fallkonferenzen (soweit zutreffend)
- Verpflichtung der assoziierten Einrichtungen zur Kooperation im Rahmen des Früherkennungsprogramms, insbesondere auch bzgl. des notwendigen Datentransfers zwischen den Vertragspartnern und dem zentralen Register
- Verpflichtung der assoziierten Einrichtungen zur Teilnahme an den folgenden Maßnahmen des Früherkennungsprogramms:
 - Zertifizierung und Rezertifizierung
 - Dokumentation und Eingabe der notwendigen Daten in das bundesweite Register
 - Qualitätssicherung im jeweiligen Lungenkrebszentrum
 - bundesweite Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität
- Zustimmung der assoziierten Einrichtungen zur Veröffentlichung von Qualitätsindikatoren im Rahmen der Qualitätssicherung und Evaluation gemäß Kapitel 3.9.1

A.1.2.7 Bundesweites Register

Für ein Früherkennungsprogramm ist es notwendig, dass ein zentrales bundesweites Register eingerichtet wird, in dem die durch die Einrichtungen des Früherkennungsprogramms erhobenen Daten dokumentiert und zur Evaluation der Früherkennung zur Verfügung gestellt werden.

Die Aufgaben des bundesweiten Registers ergeben sich aus den in Kapitel 3.9.1 dargelegten Anforderungen an eine zentrale Erfassung und Auswertung im Rahmen der Qualitätssicherung und Evaluation.

Zusätzlich hat das Register unter anderem folgende Aufgaben:

- Abgleich mit den klinischen und epidemiologischen Krebsregistern, insbesondere zur Erfassung von Intervallkarzinomen und Todesfällen
- Bereitstellung von pseudo-/anonymisierten Datensätzen (inkl. Bilddaten) zu wissenschaftlichen Zwecken

Für die Erfüllung der oben genannten Aufgaben des bundesweiten Registers sind mindestens notwendig:

1. Die zentrale Speicherung und Bereitstellung der operativ notwendigen Daten für die Durchführung der Früherkennungsmaßnahme mit Zugriff des/der jeweils Beteiligten auf den Datensatz des/der jeweiligen Teilnehmenden. Dies beinhaltet insbesondere
 - den Betrieb eines zentralen Bilddatenarchivs (Picture Archiving and Communication System, PACS) mit Bereitstellung aller Voruntersuchungen, welche im Früherkennungsprogramm erhoben wurden, inklusive der ermittelten Messergebnisse (unter anderem Durchmesser, Volumen, VDT) und der Messungen im Bild,
 - eine zentrale Aktenführung mit Bereitstellung der Anamnese-Daten, der Aufklärungs- und Beratungsdokumentation sowie der erhobenen Befunde und
 - die zentrale Dokumentation von Personal und Ausrüstung (inkl. CAD-Systemen) der beteiligten Einrichtungen.
2. Die zentrale Bereitstellung eines qualitätsgeprüften Registerdatensatzes für die Evaluation.



A.2 WEITERGEHENDE ÜBERLEGUNGEN ZUR ABKLÄRUNG UND VERSORGUNG VON PATIENTEN AUS DER LUNGENKREBSFRÜHERKENNUNG

Nur wenn für die durch die Früherkennung identifizierten Patientinnen und Patienten eine hohe Versorgungsqualität hinsichtlich der klinischen Abklärung und Behandlung von Lungenkrebsfällen sichergestellt ist, lassen sich die Ziele einer Mortalitätssenkung und Verringerung der Morbidität erreichen.

Darüber hinaus tragen die Informationen über den weiteren Verlauf nach dem Verlassen des Früherkennungsprogramms einen wesentlichen Teil zur Qualitätssicherung der Früherkennung gemäß Kapitel 3.9.1 bei und sind daher zu erfassen.

A.2.1 Klinische Abklärung außerhalb der Früherkennung

Die klinische Abklärung erfolgt außerhalb der Früherkennung und folgt bundesweit akzeptierten Leitlinien bzw. Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften, wobei im Rahmen eines Früherkennungsprogramms die folgenden vier Anforderungen sicherzustellen sind:

1. Stellung der Indikation zur klinischen Abklärung durch die Fallkonferenz gemäß Kapitel 3.2 unter Einbeziehung eines/einer Pneumolog*in und/oder Thoraxchirurg*in. In diesem Fall ist durch die Fallkonferenz eine prätherapeutische Tumorkonferenz zu veranlassen, in der über die Ergebnisse der klinischen Abklärung beraten wird.
2. Festlegung und Durchführung des individuellen klinischen Abklärungsalgorithmus im Lungenkrebszentrum oder ggf. in der assoziierten Dependence gemäß Kapitel A.1.2.2
3. Sicherstellung einer engen kollegialen Kooperation zwischen Fallkonferenz und klinischer Abklärung (Schnittstellenfunktion)
4. Falls durch die prätherapeutische Tumorkonferenz die Indikation zur Therapie gestellt wird, ist eine posttherapeutische Tumorkonferenz zu veranlassen, in der – als Maßnahme der Qualitätssicherung – die Ergebnisse und Empfehlungen der prätherapeutischen Tumorkonferenz im Hinblick auf die Ergebnisse der Therapie beraten werden.

A.2.2 Staging und Therapie

Die gegebenenfalls notwendigen Staging-Untersuchungen sowie das therapeutische Prozedere erfolgen außerhalb eines Früherkennungsprogramms und folgen bundesweit akzeptierten Leitlinien bzw. Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften.



ANHANG B NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG

B.1 RECHERCHESYNTAX

Anhang B.1 - Tabelle 22: Recherchesyntax in PubMed

Search	Query
#15	(#3 AND #8 AND #11 AND #14)
#14	(#12 OR #13)
#13	random*[Title/Abstract]
#12	randomized controlled trial[Publication Type]
#11	(#9 OR #10)
#10	tomography, x ray computed[MeSH Terms]
#9	computed tomography[Title/Abstract]
#8	(#4 OR #5 OR #6 OR #7)
#7	bronchial neoplasm*[Title/Abstract]
#6	lung cancer[Title/Abstract]
#5	lung neoplasm*[Title/Abstract]
#4	lung neoplasms[MeSH Terms]
#3	(#1 OR #2)
#2	screen*[Title/Abstract]
#1	mass screening[MeSH Terms]

B.2 IN DIE SYSTEMATISCHE LITERATURÜBERSICHT EINGESCHLOSSENE PUBLIKATIONEN

Anhang B.2 - Tabelle 23: In die systematische Literaturübersicht eingeschlossene Publikationen

Referenz	Studie
Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2015; 191:1166-75.	DANTE
Infante M, Chiesa G, Solomon D, et al. Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm. <i>J Thorac Oncol</i> 2011; 6:327-35.	DANTE
Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, et al. 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). <i>Lung Cancer</i> 2007; 58:50-8.	DEPISCAN
Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: a randomised controlled trial. <i>BMJ Open</i> 2012; 2:e000663.	DLCST
Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Norgard BM. CT-Screening for lung cancer does not increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. <i>BMC Cancer</i> 2012; 12:188.	DLCST
Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). <i>Lung Cancer</i> 2015; 87:65-72.	DLCST
Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. <i>Thorax</i> 2012; 67:296-301.	DLCST
Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2016; 193:542-51	DLCST
Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. <i>J Thorac Oncol</i> 2013; 8:866-75.	ITALUNG
Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. <i>Lung Cancer</i> 2009; 64:34-40.	ITALUNG
Mascalchi M, Belli G, Zappa M, et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 2006; 187:421-9.	ITALUNG
Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M, et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. <i>Br J Radiol</i> 2012; 85:1134-9.	ITALUNG
Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. <i>Thorax</i> 2017; 72:825-31.	ITALUNG
Croswell, J. M., et al. (2010). "Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial." <i>Ann Intern Med</i> 152(8): 505-512, W176-580.	LSS
Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2005; 47:9-15.	LSS
Pinsky, P. F., et al. (2005). "Diagnostic procedures after a positive spiral computed tomography lung carcinoma screen." <i>Cancer</i> 103(1): 157-163.	LSS



Referenz	Studie
Becker N, Motsch E, Gross ML, et al. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10:890-6.	LUSI
Becker N, Motsch E, Gross ML, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2012; 138:1475-86.	LUSI
Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. <i>Eur J Cancer Prev</i> 2012; 21:308-15.	MILD
Pastorino, U., et al. (2019). "Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial." <i>Ann Oncol</i> .	MILD
Sverzellati N, Silva M, Calareso G, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. <i>Eur Radiol</i> 2016; 26:3821-9.	MILD
Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15:1342-50.	NELSON
Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. <i>Eur Respir J</i> 2013; 42:1659-67.	NELSON
van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. <i>Eur Respir J</i> 2011; 38:154-61.	NELSON
van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). <i>Cancer</i> 2008; 113:396-404.	NELSON
van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. <i>N Engl J Med</i> 2009; 361:2221-9.	NELSON
Van't Westeinde SC, Horeweg N, De Leyn P, et al. Complications following lung surgery in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2012; 42:420-9.	NELSON
Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. <i>Thorax</i> 2017; 72:48-56.	NELSON
Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. <i>Cancer</i> 2014; 120:3401-9.	NLST
Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 2011; 197:1165-9.	NLST
Lee C, Flynn MJ, Judy PF, Cody DD, Bolch WE, Kruger RL. Body Size-Specific Organ and Effective Doses of Chest CT Screening Examinations of the National Lung Screening Trial. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 2017; 208:1082-8.	NLST
National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. <i>N Engl J Med</i> 2011; 365:395-409.	NLST
National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2013; 368:1980-91.	NLST
Nguyen XV, Davies L, Eastwood JD, Hoang JK. Extrapulmonary Findings and Malignancies in Participants Screened With Chest CT in the National Lung Screening Trial. <i>J Am Coll Radiol</i> 2017; 14:324-30.	NLST
Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. <i>JAMA Intern Med</i> 2014; 174:269-74.	NLST
Pinsky PF, Church TR, Izmirlan G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. <i>Cancer</i> 2013; 119:3976-83.	NLST
Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. <i>JAMA</i> 2012; 307:2418-29.	Syst. Review
Black C, Bagust A, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic reviews. <i>Health Technology Assessment</i> 2006; 10:iii-iv, ix-x, 1-90.	Syst. Review
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Low-Dose Computed Tomography for Lung Cancer Screening: A Review of the Clinical Effectiveness, Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2015.	Syst. Review
Canadian Task Force on Preventive Health Care, Peirson L, Usman Ali M, et al. Screening for Lung Cancer: Systematic Review and Meta-analyses. 2015.	Syst. Review
Coureau G, Salmi LR, Etard C, Sancho-Garnier H, Sauvaget C, Mathoulin-Pelissier S. Low-dose computed tomography screening for lung cancer in populations highly exposed to tobacco: A systematic methodological appraisal of published randomised controlled trials. <i>Eur J Cancer</i> 2016; 61:146-56.	Syst. Review
Fu C, Liu Z, Zhu F, Li S, Jiang L. A meta-analysis: is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population? <i>Clin Respir J</i> 2016; 10:333-41.	Syst. Review
Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. <i>J Thorac Oncol</i> 2010; 5:1233-9.	Syst. Review
Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for Lung Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. 2013.	Syst. Review
Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. <i>Ann Intern Med</i> 2013; 159:411-20.	Syst. Review
Institute of Health Economics. Low dose computed tomography for the screening of lung cancer in adults. 2014.	Syst. Review
Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013.	Syst. Review
Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. <i>Chest</i> 2018.	Syst. Review
Seigneurin, A., et al. (2014). "A systematic review of the characteristics associated with recall rates, detection rates and positive predictive values of computed tomography screening for lung cancer." <i>Ann Oncol</i> 25(4): 781-791.	Syst. Review
Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review. <i>J Thorac Oncol</i> 2014; 9:927-34.	Syst. Review
Snowsill, T., et al. (2018). "Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation." <i>Health Technol Assess</i> 22(69): 1-276.	Syst. review
Usman Ali M, Miller J, Peirson L, et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Prev Med</i> 2016; 89:301-14.	Syst. Review



Referenz	Studie
Wang Z, Hu Y, Wang Y, et al. Can CT Screening Give Rise to a Beneficial Stage Shift in Lung Cancer Patients? Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i> 2016; 11:e0164416.	Syst. Review
Wang, X., et al. (2018). "Low-dose computed tomography (LDCT) versus other cancer screenings in early diagnosis of lung cancer: A meta-analysis." <i>Medicine (Baltimore)</i> 97(27): e11233.	Syst. review
Wu GX, Raz DJ, Brown L, Sun V. Psychological Burden Associated With Lung Cancer Screening: A Systematic Review. <i>Clin Lung Cancer</i> 2016; 17:315-24.	Syst. Review
Yau G, Lock M, Rodrigues G. Systematic review of baseline low-dose CT lung cancer screening. <i>Lung Cancer</i> 2007; 58:161-70.	Syst. Review
Brain K, Lifford KJ, Carter B, et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. <i>Thorax</i> 2016; 71:996-1005.	UKLS
Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. <i>Health Technol Assess</i> 2016; 20:1-146.	UKLS

B.3 DARSTELLUNG DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Die Darstellung beinhaltet keine Ergebnisse, welche nach Abschluss der Literaturrecherche veröffentlicht wurden.

DANTE – Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology

Rationale: Die italienische Studie untersucht den Effekt von LDCT-Screening auf Lungenkrebsmortalität, Stadienverteilung und Resektionsrate in einer Hochrisikopopulation.

Methoden: Männer im Alter von 60 bis 74 Jahren wurden zwischen 2001 und 2006 über Anzeigekampagnen, Rundschreiben und Hausärzt*innen rekrutiert. Raucher und Ex-Raucher mit mindestens 20 Packungsjahren konnten teilnehmen, sofern keine schwere Komorbidität vorlag oder die verbleibende Lebenserwartung weniger als 5 Jahre betrug. Von allen Teilnehmenden wurde ein Baseline-CXR erstellt und Sputum-Zytologie gewonnen. Screening bestand aus einem jährlichen LDCT über 5 Runden. Die Fallzahl war so berechnet, dass eine spezifische Mortalitätsreduktion um 50 % mit 90 % Sicherheit gezeigt werden könnte. Auffällige LDCT-Befunde mit Hinweis auf Malignität (z. B. nicht-kalzifizierte Knoten (non-calcified nodules, NCN) mit Durchmesser ≥ 10 mm) wurden anhand eines Diagnosealgorithmus bewertet.

Ergebnisse: 1.264 von 2.450 Personen (laut einem früheren Bericht 1.276 von 2.472) wurden in den Screeningarm randomisiert. Teilnehmende in der LDCT-Gruppe hatten häufiger eine respiratorische Komorbidität (35 % versus 31 %, $p = 0,04$). Nach einer durchschnittlichen Follow-up-Dauer von 8 Jahren wurde bei 104 Teilnehmenden (8,23 %) der Screeninggruppe Lungenkrebs diagnostiziert (davon 37 außerhalb des Screenings) und in der Kontrollgruppe bei 72 Teilnehmenden. Insgesamt gab es 180 Todesfälle, darunter 59 an Lungenkrebs in der Screeninggruppe und 176 Todesfälle in der Kontrollgruppe, darunter 55 an Lungenkrebs. Die Unterschiede in der Gesamt- und Lungenkrebsmortalität sind nicht statistisch signifikant. Es kam zu drei postoperativen Todesfällen in der Screeninggruppe und einem in der Kontrollgruppe.

DEPISCAN

Rationale: Die französische DEPISCAN-Studie (un projet pilote pour évaluer le dépistage du cancer bronchopulmonaire par le scanner hélicoïdal à faible dose) war als Pilotstudie angelegt und untersuchte das Screening mittels LDCT und CXR mit Fokus auf Teilnehmendenrekrutierung, Untersuchung durch multidisziplinäre Teams und Datenmanagement im Hinblick auf mögliche künftige großangelegte Studien.

Methoden: Zwischen 2002 und 2004 wurden die Teilnehmenden durch Hausärzt*innen und Arbeitsmediziner*innen rekrutiert. Die Teilnehmenden mussten eine Rauchhistorie von mindestens 15 Zigaretten pro Tag über 20 Jahre aufweisen und zwischen 50 und 75 Jahre alt sein. Das Screening wurde an 14 Zentren durchgeführt und bestand aus zwei Screeninguntersuchungen mittels LDCT oder CXR im Abstand von einem Jahr.

Ergebnisse: 765 Männer und Frauen wurden in die Studienarme randomisiert, davon 385 in die LDCT-Gruppe. Das durchschnittliche Alter betrug 56 Jahre, die durchschnittliche Rauchhistorie 32 Packungsjahre. In der LDCT-Gruppe wurde bei 42,5 % der Teilnehmenden mindestens ein Knoten entdeckt (bei 24,1 % mit Durchmesser > 5 mm) und bei 8 von 336 Personen Lungenkrebs diagnostiziert. In der CXR-Gruppe hatten 7,4 % mindestens einen Knoten (bei 5,3 % Durchmesser > 5 mm) und 1 von 285 Personen Lungenkrebs. Drei invasive Abklärungsuntersuchungen lieferten benigne Befunde.

DLCST – Danish Lung Cancer Screening Trial

Rationale: Die in Dänemark durchgeführte Studie hatte das Ziel zu untersuchen, ob ein jährliches LDCT-Screening die Lungenkrebsmortalität um mehr als 25 % senken kann. Weitere Zielkriterien waren Gesamtmortalität, Anzahl der Lungenkrebsdiagnosen, 5-Jahres-Überleben, Stadienverteilung, Resektionsrate,



Rauchverhalten sowie falsch-positive Diagnosen und psychosoziale Effekte. Außerdem sollten gesundheitsökonomische Aspekte für Dänemark untersucht werden. Die Daten sollen mit denen der NELSON-Studie kombiniert werden, in der Annahme, dass die Studien dann genügend statistische Power besitzen, um 10 Jahre nach Randomisierung eine Mortalitätsreduktion von 25 % zu entdecken.

Methoden: Die Teilnehmenden wurden von 2004 bis 2006 über Zeitungsannoncen rekrutiert. Männer und Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren mit einer Rauchhistorie von mindestens 20 Packungsjahren und gutem Gesundheitszustand (zwei Treppenabsätze ohne Pause, FEV₁ ≥ 30 %, Körpergewicht < 130 kg) wurden eingeschlossen. Am Universitätsklinikum Kopenhagen wurden in der Interventionsgruppe fünf LDCT-Screeninguntersuchungen im Abstand von einem Jahr sowie ärztliche Untersuchungen durchgeführt. Die Kontrollgruppe erhielt nur jährliche ärztliche Untersuchungen. Knoten ab 5 mm Durchmesser ohne benigne Merkmale wurden anhand zusätzlicher Charakteristika als positiv oder unbestimmt bewertet und standardisiert nachverfolgt. Das Wachstum von Knoten wurde anhand der VDT bewertet. 2016 wurden die Ergebnisse von mindestens 5 Jahren Follow-up seit dem letzten Screening veröffentlicht.

Ergebnisse: 4.104 Personen wurden im gleichen Verhältnis in Screening- und Kontrollgruppe randomisiert. Laut der aktuellsten Veröffentlichung befanden sich in der Screeninggruppe mehr Rauchende mit > 35 Packungsjahren und mehr Personen mit Obstruktion [23]. Nach einer mittleren Follow-up-Dauer von knapp 10 Jahren seit Randomisierung war kein Unterschied hinsichtlich Lungenkrebsmortalität und Gesamtmortalität zwischen den Gruppen erkennbar. In der Screeninggruppe wurden statistisch signifikant mehr Lungenkrebskrankungen im Stadium I bis II erkannt (54 versus 10) und weniger im Stadium IV (23 versus 32). Allerdings gehen die Autor*innen hier eher von Überdiagnose als von einer echten Stadienverschiebung aus. In fünf Screeningrunden wurden 512 nicht-kalzifizierte Knoten mit Durchmesser > 5 mm entdeckt, davon erwiesen sich 80 % als nicht maligne, also falsch-positive Ergebnisse. In der ersten Screeningrunde waren 91 % der LDCT-Befunde falsch-positiv. Im Verlauf der Studie stieg der Anteil an Ex-Rauchenden in beiden Studienarmen gleichermaßen an. In beiden Studiengruppen kam es während des Studienverlaufs zu einem Anstieg der negativen psychosozialen Auswirkungen, welche in der Kontrollgruppe vergleichsweise stärker auftraten. Dies führte jedoch nicht zu einem vermehrten Einsatz von antidepressiven oder angstlösenden Medikamenten.

ITALUNG – Italian Lung Study

Rationale: Die italienische Lungenstudie untersuchte die Wirksamkeit von LDCT-Screening zur Reduktion der Lungenkrebsmortalität. Sie ist Teil einer internationalen Kollaboration zum Pooling von Ergebnissen aus RCT zum Lungenkrebscreening.

Methoden: Hausärzt*innen aus der Region Toskana rekrutierten von 2004 bis 2010 Männer und Frauen im Alter von 55-69 Jahren mit einer Rauchhistorie von mindestens 20 Packungsjahren. Die Teilnehmenden wurden in die Interventionsgruppe mit jährlichem LDCT-Screening über vier Runden oder in die Kontrollgruppe mit Routineversorgung randomisiert. Alle Teilnehmenden erhielten zudem Zugang zu Rauchentwöhnungsprogrammen. LDCT mit NCN > 5 mm oder nicht-soliden Knoten > 10 mm wurden als positiv bewertet. Das diagnostische Protokoll in den drei Studienzentren war standardisiert, unklar ist die Standardisierung des therapeutischen Vorgehens.

Ergebnisse: Die Screeninggruppe umfasste 1.613 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 61 Jahren und durchschnittlich 40 Packungsjahren in der Screening- und 1.593 Personen in der Kontrollgruppe. Nach einer Follow-up-Dauer von 8,5 Jahren wurden 67 Lungenkrebsfälle in der Screeninggruppe registriert, von denen 25 außerhalb des Screenings diagnostiziert wurden. In der Kontrollgruppe wurden 71 Lungenkrebsfälle registriert. Nach 9,5 Jahren waren 43 bzw. 60 Personen an Lungenkrebs gestorben, was eine statistisch nicht-signifikante lungenkrebspezifische Mortalitätsreduktion von 30 % darstellt. Im gesamten Screeningzeitraum wurden 20 % der LDCT als positiv (nicht-kalzifizierter Knoten ≥ 5 mm Durchmesser) beurteilt, davon waren 96 % falsch-positiv, also nicht maligne. Damit erhielten 52,7 % der Screeningteilnehmenden mindestens ein falsch-positives Ergebnis. 34 (2,4 %) der Screeningteilnehmenden wurden einer Biopsie unterzogen, welche bei 6 Personen negativ und bei 4 Personen uneindeutig war. Die Sterberaten infolge der Krebsoperationen waren in beiden Gruppen vergleichbar (1,2 bzw. 1,3 pro 1.000).

LSS – Lung Screening Study

Rationale: Die LSS war ein Projekt innerhalb der PLCO Cancer Screening Trial des amerikanischen National Cancer Institute. Sie war als Pilotstudie zum Vergleich von LDCT und CXR angelegt. In Vorbereitung der NLST sollte sie die Machbarkeit der Rekrutierung von Teilnehmenden, die Kontamination der Studiengruppen, die Prävalenz auffälliger Befunde bei der Erstuntersuchung und das Ausmaß darauffolgender diagnostischer Abklärungsmaßnahmen untersuchen.



Methoden: Sechs PLCO-Studienzentren rekrutierten durch Anzeigen und Postsendungen Teilnehmende im Alter von 55 bis 74 Jahren mit mindestens 30 Packungsjahren für die LSS. Die Teilnehmenden unterzogen sich einem Baseline-LDCT bzw. Baseline-CXR und einem weiteren nach einem Jahr. Die diagnostische Abklärung erfolgte außerhalb der Studienzentren durch die Ärzt*innen der Teilnehmenden. Ein positiver LDCT-Befund mit Verdacht auf Lungenkrebs wurde bei der Erstuntersuchung definiert als NCN mit einem Durchmesser > 3 mm sowie andere Auffälligkeiten, bei den nachfolgenden Untersuchungen alle NCN mit Durchmesser ≥ 4 mm. Die Nachbeobachtungszeit betrug lediglich weniger als 12 Monate.

Ergebnisse: Zwischen September und November 2000 wurden 1.660 Personen in den LDCT-Arm und 1.658 in den CXR-Arm randomisiert. Der Anteil an Personen mit mindestens einem positiven LDCT-Befund im gesamten Studienzeitraum war 34,5 % in der LDCT-Gruppe, 94 % der positiven LDCT-Befunde waren falsch-positiv. In der LDCT-Gruppe wurden 40 Lungenkrebsdiagnosen gestellt (davon 30 bei Baseline und 2 unabhängig vom Screening), in der CXR-Gruppe 20 (7 bei Baseline, 4 unabhängig vom Screening). Von 522 Teilnehmenden mit einem positiven LDCT-Befund wurden 12 % biopsiert.

LUSI – German Lung Cancer Screening Intervention Trial

Rationale: Die LUSI Studie ist Teil einer europäischen Initiative zur Untersuchung des Lungenkrebscreenings mittels LDCT im Vergleich zu keinem Screening. Die Studie sollte 4.000 Personen umfassen, um eine lungenkrebspezifische Mortalitätsreduktion von 20 % zu entdecken.

Methoden: Frauen und Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren und einer Rauchhistorie von mindestens 15 Zigaretten/Tag über 25 Jahre oder mindestens 10 Zigaretten/Tag über 30 Jahre wurden anhand einer Bevölkerungsstichprobe in der Region um Heidelberg rekrutiert. Die Randomisierung erfolgte zwischen 2007 und 2011.

Ergebnisse: 4.052 Personen (2.029 Screeningteilnehmende und 2.023 Kontrollen) wurden in die Studien aufgenommen. Im Laufe von fünf Screeningrunden hatten 805 Teilnehmende einen auffälligen LDCT-Befund, 93 % davon waren falsch-positiv. Die auffälligen LDCT-Befunde führten zu 81 Biopsien, davon 23 mit benignem Befund. Im Interventionsarm wurden 62 Lungenkrebsdiagnosen gestellt, davon 4 außerhalb des Screenings, und 32 Lungenkrebsdiagnosen im Kontrollarm.

MILD – Multicentric Italian Lung Detection study

Rationale: Eine weitere italienische Studie ist die MILD Studie, die einer nicht-randomisierten Pilotstudie zum Einsatz von PET im CT-Screening folgte. Sie untersucht den Einfluss jährlichen oder 2-jährlichen LDCT-Screenings versus keinem Screening auf die lungenkrebspezifische Mortalität. Die Studie war so geplant, dass mit einer Stichprobe von 10.000 Personen, einem Screeningzeitraum von 10 Jahren und einer Follow-up-Dauer von 100.000 Personenjahren eine Mortalitätsreduktion von 30 % im LDCT-Arm nachweisbar gewesen wäre. Die Studie hatte größere Schwierigkeiten bei der Studiendurchführung, unter anderem bei der Finanzierung und der Rekrutierung von Studienzentren und Kontrollpersonen. Es liegen nur Ergebnisse der Teilnehmenden aus dem nationalen Tumordinstitut in Mailand vor [38], was die Power der Studie limitiert. Die Publikation zur Analyse der Testgüte [40] liefert außerdem einige Daten zur Morbidität nach 7 Jahren Screening. Es liegen zudem Ergebnisse einer gepoolten Auswertung mit den Daten der DANTE-Studie vor [239].

Methoden: Rauchende und Ex-Rauchende wurden zwischen 2005 und 2011 über Anzeigen in TV und Zeitung rekrutiert. Männer und Frauen über 49 Jahre mit mindestens 20 Packungsjahren wurden zunächst nur in einen jährlichen und einen 2-jährlichen Screeningarm randomisiert. Beide Gruppen erhielten Zugang zu einem Rauchentwöhnungsprogramm. Der Kontrollarm wurde nachträglich rekrutiert und eingeführt und umfasst weniger Teilnehmende. Knoten wurden in negativ (bis 60 mm^3), unbestimmt und positiv (ab 250 mm^3) klassifiziert [40], wobei unbestimmte Knoten nur nach Bestätigung im vorzeitigen Kontroll-CT nach 3 Monaten zu den positiven bzw. suspekten Befunden gezählt wurden. Neben LDCT wurden in der MILD Studie umfassende Biomarkertests durchgeführt.

Ergebnisse: Die Gruppe mit jährlichem LDCT-Screening umfasste 1.190 Personen, die mit Screening alle 2 Jahre 1.189 Personen und die Kontrollgruppe 1.723 Personen. Die mediane Follow-up-Dauer betrug 7,3 Jahre, der Anteil aktuell Rauchender war im Kontrollarm höher (90 % versus 69 %). Im 7-Jahres-Follow-up wurden im jährlichen Screeningarm 42 und im 2-jährlichen 31 Lungenkrebsdiagnosen gestellt, wovon 13 bzw. 10 Erkrankungen außerhalb des Screenings entdeckt wurden. Im Kontrollarm gab es 20 Lungenkrebsfälle. Die lungenkrebspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität waren nach 5 Jahren Screening nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Screeninggruppen (12, 6 bzw. 7 Todesfälle im jährlichen, 2-jährlichen bzw. ohne Screening). Die gepoolte Analyse mit den Daten der DANTE-Studie zeigte eine nicht signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität.



NELSON – Nederlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek

Rationale: Die niederländisch-belgische NELSON Studie ist die größte europäische Lungenkrebscreeningstudie mit dem Ziel, festzustellen, ob LDCT-Screening die lungenkrebspezifische Mortalität nach 10 Jahren Follow-up um $\geq 25\%$ senken kann. Es ist die einzige europäische Studie mit ausreichender Anzahl an Teilnehmenden, um eine lungenkrebspezifische Mortalitätsreduktion verlässlich zu entdecken. Ein Pooling mit den Daten der anderen europäischen Studien ist geplant.

Methoden: In vier Zentren wurden von 2003 bis 2006 stark Rauchende und Ex-Rauchende im Alter von 50 bis 75 Jahren in gutem allgemeinem Gesundheitszustand eingeschlossen und in Screening- und Kontrollgruppe randomisiert. Die Screeninggruppe erhielt nach der Baseline-Untersuchung weitere LDCT-Screenings nach 1, 3 und 5,5 Jahren. Die letzte Screeningrunde wurde nachträglich ins Studienprotokoll aufgenommen und 2012 abgeschlossen. Die Volumenbestimmung der Knoten erfolgte semiautomatisch, sie wurden als positiv ($> 500 \text{ mm}^3$), unbestimmt oder negativ ($< 50 \text{ mm}^3$) klassifiziert. Unbestimmte Knoten führten zu einem vorzeitigen Kontroll-CT und wurden in der Studie zunächst nicht als positiver LDCT-Befund bewertet. Ergebnisse liegen für die einzelnen Runden getrennt vor, aber nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Mortalitätsergebnisse sind zum Stichtag dieser Literaturrecherche nur als Pressemitteilung veröffentlicht.

Ergebnisse: 15.822 Personen wurden in die Studie eingeschlossen, davon 7.915 in den Interventionsarm randomisiert. Es wurden 255 Krebserkrankungen im LDCT-Screening entdeckt, davon je nach Runde 60 bis 75 % im Stadium I. Zusätzlich traten 52 Intervalltumoren auf. Die Falsch-positiv-Rate lag je nach Runde zwischen 54 % und 64 %. 198 Personen wurden chirurgischen Eingriffen unterzogen. Nach Thorakotomie erlitten 10 % (18/187) mindestens eine schwerwiegende Komplikation, 17 % (3/18) dieser Komplikationen traten bei Personen mit benignen Erkrankungen auf. Das LDCT-Screening soll zu einer Reduktion der Lungenkrebsmortalität um 26 % nach 10 Jahren Follow-up geführt haben. Es wurden keine langfristigen negativen Folgen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt.

NLST – National Lung Screening Trial

Rationale: Die NLST-Studie ist die größte randomisierte kontrollierte Studie zur Untersuchung von Lungenkrebscreening. Dabei handelt es sich um eine Kollaboration der LSS und des American College of Radiology Imaging Network (ACRIN). Als Vergleichsintervention zu LDCT wurde CXR gewählt, weil dieses in der PLCO-Studie mit üblicher Versorgung verglichen wurde und die Ergebnisse noch ausstanden, welche später allerdings keine Wirksamkeit von CXR zeigten. Die NLST-Studie sollte eine lungenkrebspezifische Mortalitätsreduktion um 21 % mit einer Sicherheit von 90 % nachweisen können. Die Hauptpublikation der Studie [48] berichtet vorläufige Ergebnisse, die teilweise von Pinsky 2013 [49] korrigiert wurden.

Methoden: Zwischen 2002 und 2004 wurden Personen von 33 Zentren rekrutiert und zu drei Runden jährlichem Screening entweder mit LDCT oder CXR randomisiert. Asymptomatische Personen zwischen 55 und 74 Jahren mit einer Rauchhistorie von mindestens 30 Packungsjahren konnten teilnehmen. Abklärung und Therapie auffälliger Befunde lagen in der Verantwortung der überweisenden ärztlichen Person. Knoten ab 4 mm Durchmesser galten als positive LDCT-Befunde. Die mediane Nachbeobachtungszeit von Gesundheitsoutcomes betrug 6,5 Jahre, für Mortalität 5,5 Jahre nach Randomisierung. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da sie ihren Zielpunkt erreicht hatte.

Ergebnisse: 53.454 Personen wurden in die Studie eingeschlossen, 26.722 davon in die LDCT-Gruppe. Die Studienpopulation war im Vergleich zur entsprechenden US-Durchschnittsbevölkerung jünger (mittleres Alter 61,4 Jahre), besser gebildet und rauchte weniger (53 % Ex-Rauchende). In der LDCT-Gruppe gab es 1.089 Lungenkrebsdiagnosen und 469 Lungenkrebstodesfälle, in der CXR-Gruppe entsprechend 969 und 552. Damit war die Lungenkrebsmortalität in der LDCT-Gruppe statistisch signifikant um 16 % reduziert im Vergleich zur CXR-Gruppe [49], in der vorläufigen Analyse waren es 20 % [48]. Die Gesamtsterblichkeit war in der LDCT-Gruppe um 7 % reduziert. Von allen positiven LDCT-Befunden waren 96,4 % falsch-positiv. Bei der (invasiven) Abklärungsdiagnostik kam es zu 245 Komplikationen im LDCT- versus 81 im CXR-Arm und zu 16 versus 10 Todesfällen. Das Ausmaß an Überdiagnose wird auf 18,5 % geschätzt.

UKLS – United Kingdom Lung Cancer Screening pilot trial

Rationale: Als Pilotstudie angelegt sollte die UKLS-Studie Erkenntnisse zur Rekrutierungsstrategie, den physischen und psychosozialen Konsequenzen des Screenings und zu den gesundheitsökonomischen Auswirkungen liefern. Außerdem sollte ein Risikoprädiktionsmodell angewendet werden, um Hochrisikopersonen zu identifizieren. Um eine Mortalitätsreduktion nachzuweisen, ist die Power der Studien nicht ausreichend; die Daten sollen mit anderen europäischen Studien gepoolt werden.

Methoden: Personen zwischen 50 und 75 Jahren wurden zwischen 2011 und 2012 angeschrieben und erhielten einen Fragebogen. Anhand dessen wurde der LLP-Algorithmus zur Vorhersage des Lungenkrebsrisikos



angewendet, um Hochrisikopersonen zu identifizieren und zur Studie einzuladen. Dafür gehen lungenkrebsassoziierte Faktoren (unter anderem Alter, Rauchhistorie, Atemwegserkrankungen, Asbestexposition, familiärer Lungenkrebs) in ein multivariates Modell ein. Personen mit einem 5-Jahres Krebsrisiko von $\geq 5\%$ wurden eingeschlossen und zu einmaligem LDCT-Screening oder üblicher Versorgung in einer von zwei spezialisierten Thoraxkliniken randomisiert. Knoten wurden in vier Kategorien eingeteilt, wobei benigne Knoten < 3 mm Durchmesser (Kategorie 1) als negativ bewertet wurden und solide Knoten > 10 mm bzw. 500 mm^3 (Kategorie 4) als positive LDCT-Befunde zur Abklärung und Behandlung überwiesen wurden. Patient*innen mit Knoten der Kategorien 2 und 3 erhielten ein vorzeitiges Kontroll-CT nach 12 bzw. 3 Monaten. Ein Mortalitäts-Follow-up ist über 10 Jahre geplant.

Ergebnisse: Von den Antwortenden auf das Fragebogenrunds Schreiben wurden 4.055 in die Studie aufgenommen und randomisiert, davon 2.028 in den LDCT-Arm. Von 1.994 LDCT waren 536 auffällig (Kategorien 3 und 4). 42 Personen im LDCT-Arm (2,1 %) erhielten eine Lungenkrebsdiagnose, 34 bei der Erstuntersuchung und 8 nach dem vorzeitigen Kontroll-CT. 85,7 % der Tumore waren in Stadium I oder II. Von den Personen, die entweder zur Abklärung überwiesen oder zum vorzeitigen Kontroll-CT nach 3 Monaten geladen wurden, hatten 92 % ($n = 494$) keinen Lungenkrebs. Anhand der Fragebögen zu den psychosozialen Auswirkungen des Screenings konnten keine negative Langzeitfolgen gezeigt werden, lediglich kurz nach einem positiven Untersuchungsergebnis waren die Belastungen in der Interventionsgruppe etwas höher.



B.4 IM RAHMEN DER SYSTEMATISCHEN LITERATURÜBERSICHT AUSGESCHLOSSENE VOLLTEXTE MIT BEGRÜNDUNG

Die folgenden Volltexte wurden anhand der Ausschlusskriterien in Kapitel 2.2.1.2 ausgeschlossen:

Computed Tomography in Screening for Lung Cancer. 2003. (Studie)

Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:1002-8. (Studie, Update)

Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1771-9. (Outcome)

Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258:243-53. (Outcome)

Aberle DR, Brown K. Lung cancer screening with CT. *Clin Chest Med* 2008; 29:1-14, v. (Studie)

Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013; 369:920-31. (Update)

Artinian V, Kvale PA. Update in screening of lung cancer. *Respirology* 2005; 10:558-66. (Studie)

Ashraf H, Dirksen A, Loft A, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011; 66:315-9. (Outcome, Intervention)

Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014; 69:574-9. (Outcome)

Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009; 64:388-92. (Update)

Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297:953-61. (Studie)

Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in Lung Cancer Risk Among Smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:470-8. (Outcome)

Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer: a review of the current literature. *Chest* 2003; 123:72S-82S. (Outcome)

Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:69S-77S. (Studie)

Bade M, Bahr V, Brandt U, et al. Effect of smoking cessation counseling within a randomised study on early detection of lung cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142:959-68. (Outcome)

Baecke E, de Koning HJ, Otto SJ, van Iersel CA, van Klaveren RJ. Limited contamination in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). *Lung Cancer* 2010; 69:66-70. (Outcome)

Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011; 66:308-13. (Update)

Balekian AA, Tanner NT, Fisher JM, Silvestri GA, Gould MK. Factors Associated with a Positive Baseline Screening Exam Result in the National Lung Screening Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1568-74. (Outcome)

Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA, et al. Five-year outcome of lung cancer detection in patients with and without airflow obstruction in a primary care outpatient practice. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1347-51. (Studie)

Becker N, Delorme S. [Prerequisites for a successful lung cancer screening program]. *Radiologe* 2016; 56:786-92. (Studie)

Bellomi M, Rampinelli C, De Fiori E, Preda L, Veronesi G. Lung cancer screening update. *Cancer Imaging* 2009; 9 Spec No A:S122-5. (Studie)

Bepler G, Goodridge CD, Djulbegovic B, Clark RA, Tockman M. A systematic review and lessons learned from early lung cancer detection trials using low-dose computed tomography of the chest. *Cancer Control* 2003; 10:306-14. (Studie)

Black C, de Verteuil R, Walker S, et al. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax* 2007; 62:131-8. (Update)

Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007; 110:2370-84. (Studie)

Blanchon T, Lukasiewicz-Hajage E, Lemarie E, Milleron B, Brechot JM, Flahault A. [DEPISCAN--a pilot study to evaluate low dose spiral CT scanning as a screening method for bronchial carcinoma]. *Rev Mal Respir* 2002; 19:701-5. (Update, Sprache)



- Boiselle PM. Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *JAMA* 2013; 309. (Studie)
- Brain K, Carter B, Lifford KJ, et al. Impact of low-dose CT screening on smoking cessation among high-risk participants in the UK Lung Cancer Screening Trial. *Thorax* 2017; 72:912-8. (Outcome)
- Bremnes RM, Hirsch FR. [Lung cancer screening--what now?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121:1600-4. (Sprache)
- Bui NC, Le YY, Suh M, et al. Beliefs and Intentions to Undergo Lung Cancer Screening among Korean Males. *Cancer Res Treat* 2017. (Outcome)
- Bunge EM, van den Bergh KA, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 62:385-90. (Outcome)
- Callol L, Roig F, Cuevas A, et al. Low-dose CT: a useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected populations. *Lung Cancer* 2007; 56:217-21. (Studie, Population)
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. *CMAJ* 2016. (Update)
- Chad-Friedman E, Coleman S, Traeger LN, et al. Psychological distress associated with cancer screening: A systematic review. *Cancer* 2017; 123:3882-94. (Population)
- Chopra I, Chopra A, Bias TK. Reviewing risks and benefits of low-dose computed tomography screening for lung cancer. *Postgrad Med* 2016; 128:254-61. (Studie)
- Christensen JD, Chiles C. Low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *Clin Chest Med* 2015; 36:147-60, vii. (Studie)
- Chudgar NP, Bucciarelli PR, Jeffries EM, et al. Results of the national lung cancer screening trial: where are we now? *Thorac Surg Clin* 2015; 25:145-53. (Studie, Update)
- Church TR, Black WC, Aberle DR, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:1980-91. (Duplikat)
- Clark MA, Gorelick JJ, Sicks JD, et al. The Relations Between False Positive and Negative Screens and Smoking Cessation and Relapse in the National Lung Screening Trial: Implications for Public Health. *Nicotine Tob Res* 2016; 18:17-24. (Outcome)
- Clark ME, Bedford LE, Young B, et al. Lung cancer CT screening: Psychological responses in the presence and absence of pulmonary nodules. *Lung Cancer* 2018; 124:160-7. (Intervention)
- Clark MM, Cox LS, Jett JR, et al. Effectiveness of smoking cessation self-help materials in a lung cancer screening population. *Lung Cancer* 2004; 44:13-21. (Outcome)
- Cody DD, Kim HJ, Cagnon CH, et al. Normalized CT dose index of the CT scanners used in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:1539-46. (Outcome)
- Couraud S, Cortot AB, Greillier L, et al. 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). *Ann Oncol* 2013; 24:586-97. (Studie)
- Coureau G, Delva F. [Lung cancer screening among the smoker population]. *Bull Cancer* 2019. (Sprache)
- de Jong PA, Lammers JW. [Screening for lung cancer using CT: time for implementation?]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2013; 157:A7019. (Sprache)
- Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e78S-e92S. (Studie, Update)
- Dillard TA, Patel RR, Schroeder C. Uneven Distribution of Cancer Histology in the National Lung Screening Trial. *Am J Med Sci* 2015; 350:219-21. (Studie)
- Dunn CE, Edwards A, Carter B, Field JK, Brain K, Lifford KJ. The role of screening expectations in modifying short-term psychological responses to low-dose computed tomography lung cancer screening among high-risk individuals. *Patient Educ Couns* 2017; 100:1572-9. (Population)
- Ellery B, Mundy L, Hiller J. Screening for lung cancer utilising computed tomography (CT) (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2010. (Studie)
- Ferketich AK, Otterson GA, King M, Hall N, Browning KK, Wewers ME. A pilot test of a combined tobacco dependence treatment and lung cancer screening program. *Lung Cancer* 2012; 76:211-5. (Outcome)
- Field JK, Devaraj A, Duffy SW, Baldwin DR. CT screening for lung cancer: Is the evidence strong enough? *Lung Cancer* 2016; 91:29-35. (Studie)



- Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016; 71:161-70. (Duplikat)
- Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013; 108:280-6. (Studie)
- Garg K, Keith RL, Byers T, et al. Randomized controlled trial with low-dose spiral CT for lung cancer screening: feasibility study and preliminary results. *Radiology* 2002; 225:506-10. (Population, Intervention)
- Gerber DE, Hamann HA, Santini NO, et al. Patient navigation for lung cancer screening in an urban safety-net system: Protocol for a pragmatic randomized clinical trial. *Contemp Clin Trials* 2017; 60:78-85. (Studie, Outcome)
- Gierada DS, Garg K, Nath H, Strollo DC, Fagerstrom RM, Ford MB. CT quality assurance in the lung screening study component of the National Lung Screening Trial: implications for multicenter imaging trials. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:419-24. (Outcome)
- Gierada DS, Pinsky P, Nath H, Chiles C, Duan F, Aberle DR. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106. (Outcome, Studie)
- Gierada DS, Pinsky PF, Duan F, et al. Interval lung cancer after a negative CT screening examination: CT findings and outcomes in National Lung Screening Trial participants. *Eur Radiol* 2017; 27:3249-56. (Outcome, Population)
- Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004; 126:114-21. (Update)
- Grannis FW, Jr. National lung screening trial limitations and public health policy. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28:956-63. (Studie)
- Grosu HB, Eapen GA, Jimenez CA, Morice RC, Ost D. Lung cancer screening: making the transition from research to clinical practice. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18:295-303. (Studie)
- Guldbrandt LM, Fenger-Gron M, Rasmussen TR, Rasmussen F, Meldgaard P, Vedsted P. The effect of direct access to CT scan in early lung cancer detection: an unblinded, cluster-randomised trial. *BMC Cancer* 2015; 15:934. (Outcome)
- Guldbrandt LM, Rasmussen TR, Rasmussen F, Vedsted P. Implementing direct access to low-dose computed tomography in general practice--method, adaption and outcome. *PLoS One* 2014; 9:e112162. (Outcome, Population)
- Han D, Heuvelmans MA, Vliegthart R, et al. Influence of lung nodule margin on volume- and diameter-based reader variability in CT lung cancer screening. *Br J Radiol* 2018; 91:20170405. (Outcome)
- Hayes, Inc. Low-dose helical (spiral) computed tomography for lung cancer screening (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013. (kein Volltext)
- Hestbech MS, Siersma V, Dirksen A, Pedersen JH, Brodersen J. Participation bias in a randomised trial of screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 73:325-31. (Outcome)
- Heuvelmans MA, Oudkerk M. Appropriate screening intervals in low-dose CT lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7:281-7. (Outcome, Studie)
- Heuvelmans MA, Vliegthart R, Oudkerk M. Contributions of the European trials (European randomized screening group) in computed tomography lung cancer screening. *J Thorac Imaging* 2015; 30:101-7. (Studie, Outcome)
- Heuvelmans MA, Walter JE, Peters RB, et al. Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening: The NELSON study. *Lung Cancer* 2017; 113:45-50. (Population)
- Heuvelmans MA, Walter JE, Vliegthart R, et al. Disagreement of diameter and volume measurements for pulmonary nodule size estimation in CT lung cancer screening. *Thorax* 2018; 73:779-81. (Outcome, Studie)
- Horeweg N. Lung cancer screening in the NELSON trial balancing harms and benefits. 2014. (Studie, Duplikat)
- Horeweg N. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014; 15. (Duplikat)
- Horeweg N, Nackaerts K, Oudkerk M, de Koning HJ. Low-dose computed tomography screening for lung cancer: results of the first screening round. *J Comp Eff Res* 2013; 2:433-6. (Studie)
- Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:848-54. (Outcome, kein Vergleich mit Kontrollgruppe)
- Horeweg N, van Klaveren RJ, Groen HJ, et al. Blinded and uniform cause of death verification in a lung cancer CT screening trial. *Lung Cancer* 2012; 77:522-5. (Outcome)



- Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014; 15:1332-41. (Outcome)
- Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for Lung Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. 2013. (Duplikat)
- Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med* 2013; 159:411-20. (Duplikat)
- Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140:740-53. (Studie, Update)
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:445-53. (Update)
- Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; 59:355-63. (Update)
- Infante M, Sestini S, Galeone C, et al. Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: evidence from a pooled analysis of two Italian randomized trials. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26:324-9. (Studie)
- Infante MV, Pedersen JH. Screening for lung cancer: are we there yet? *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:301-6. (Studie)
- Institute of Health Economics. Low dose computed tomography for the screening of lung cancer in adults. 2014. (Studie)
- Jacobs P, Mali W, Grobbee D, Graaf Y. Prevalence of incidental findings in computed tomographic screening of the chest: a systematic review. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2008; 32:214-21. (Studie)
- Jeffers CD, Pandey T, Jambhekar K, Meek M. Effective use of low-dose computed tomography lung cancer screening. *Curr Probl Diagn Radiol* 2013; 42:220-30. (Studie)
- Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201:798-802. (Studie)
- Kaufman AR, Koblitz AR, Persoskie A, et al. Factor Structure and Stability of Smoking-Related Health Beliefs in the National Lung Screening Trial. *Nicotine Tob Res* 2016; 18:321-9. (Outcome)
- Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013; 369:245-54. (Studie)
- Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. Lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). *J Med Screen* 2011; 18:109-11. (Studie)
- Kruger R, Flynn MJ, Judy PF, Cagnon CH, Seibert JA. Effective dose assessment for participants in the National Lung Screening Trial undergoing posteroanterior chest radiographic examinations. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:142-6. (Outcome, Population)
- Lam S, Lam B, Petty TL. Early detection for lung cancer. New tools for casefinding. *Can Fam Physician* 2001; 47:537-44. (Outcome)
- Liu CC, Shi JF, Liu GX, et al. [Cost-effectiveness of lung cancer screening worldwide: a systematic review]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2019; 40:218-26. (Sprache)
- Lopes Pegna A, Picozzi G. Lung cancer screening update. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:327-33. (Studie)
- Manser R. Screening for lung cancer: a review. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:266-71. (Update)
- Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003; 58:784-9. (Intervention, Update, Outcome)
- Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001991. (Update)
- Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001991. (Update)
- Marcus PM, Doria-Rose VP, Gareen IF, et al. Did death certificates and a death review process agree on lung cancer cause of death in the National Lung Screening Trial? *Clin Trials* 2016; 13:434-8. (Outcome)
- Marcus PM, Gareen IF, Miller AB, et al. The National Lung Screening Trial's Endpoint Verification Process: determining the cause of death. *Contemp Clin Trials* 2011; 32:834-40. (Outcome)
- Marshall HM, Bowman RV, Yang IA, Fong KM, Berg CD. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. *J Thorac Dis* 2013; 5 Suppl 5:S524-39. (Studie)



- Marshall HM, Courtney DA, Passmore LH, et al. Brief Tailored Smoking Cessation Counseling in a Lung Cancer Screening Population is Feasible: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res* 2016; 18:1665-9. (Outcome, Population)
- Mascalchi M, Comin CE, Bertelli E, et al. Screen-detected multiple primary lung cancers in the ITALUNG trial. *J Thorac Dis* 2018; 10:1058-66. (Outcome)
- Mascalchi M, Picozzi G, Falchini M, et al. Initial LDCT appearance of incident lung cancers in the ITALUNG trial. *Eur J Radiol* 2014; 83:2080-6. (Update, Outcome)
- McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. *Radiology* 2008; 248:278-87. (Studie)
- McDonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, et al. The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7:362-71. (Outcome)
- Midthun DE. Early diagnosis of lung cancer. *F1000Prime Rep* 2013; 5:12. (Studie)
- Midthun DE, Jett JR. Screening for lung cancer: the US studies. *J Surg Oncol* 2013; 108:275-9. (Studie)
- Munshi V, McMahon P. Importance of Smoking Cessation in a Lung Cancer Screening Program. *Curr Surg Rep* 2013; 1. (Studie)
- Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications. *Cancer Control* 2014; 21:9-14. (Outcome, Studie)
- O'Dowd EL, Baldwin DR. Lung cancer screening-low dose CT for lung cancer screening: recent trial results and next steps. *Br J Radiol* 2017:20170460. (Outcome, Studie)
- O'Grady TJ, Kitahara CM, DiRienzo AG, Boscoe FP, Gates MA. Randomization to screening for prostate, lung, colorectal and ovarian cancers and thyroid cancer incidence in two large cancer screening trials. *PLoS One* 2014; 9:e106880. (Outcome, Studie)
- Ostrowski M, Marjanski T, Rzyman W. Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality. *Adv Med Sci* 2018; 63:230-6. (Studie)
- Oudkerk M, Heuvelmans MA. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. *JBR-BTR* 2013; 96:163-6. (Outcome)
- Paci E. Observational, one-arm studies and randomized population-based trials for evaluation of the efficacy of lung cancer screening. *J Thorac Oncol* 2007; 2:S45-6. (Outcome, Studie)
- Paci E. The narrow path to organized LDCT lung cancer screening programs in Europe. *J Thorac Dis* 2018; 10:4556-64. (Outcome, Studie)
- Palda VA, Spall HGC. Screening for lung cancer: updated recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2003:22. (Update)
- Park ER, Gareen IF, Japuntich S, et al. Primary Care Provider-Delivered Smoking Cessation Interventions and Smoking Cessation Among Participants in the National Lung Screening Trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1509-16. (Outcome)
- Park YS. Lung cancer screening: subsequent evidences of national lung screening trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014; 77:55-9. (Outcome, Studie)
- Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362:593-7. (Studie, Intervention)
- Pastorino U, Boffi R, Marchiano A, et al. Stopping Smoking Reduces Mortality in Low-Dose Computed Tomography Screening Participants. *J Thorac Oncol* 2016; 11:693-9. (Population, Outcome)
- Patz EF, Jr., Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:590-9. (Population, Studie)
- Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009; 4:608-14. (Update)
- Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A, Pedersen JH. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1026-31. (Outcome)
- Petersen RP, Harpole DH, Jr. Computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:591-4. (Studie)
- Picozzi G, Paci E, Lopez Pegna A, et al. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial "Italung-CT". *Radiol Med* 2005; 109:17-26. (Studie)



- Pineiro B, Simmons VN, Palmer AM, Correa JB, Brandon TH. Smoking cessation interventions within the context of Low-Dose Computed Tomography lung cancer screening: A systematic review. *Lung Cancer* 2016; 98:91-8. (Outcome)
- Pinsky PF. Assessing the benefits and harms of low-dose computed tomography screening for lung cancer. *Lung Cancer Manag* 2014; 3:491-8. (Outcome, Studie)
- Pinsky PF, Bellinger CR, Miller DP, Jr. False-positive screens and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial: Implications for shared decision-making. *J Med Screen* 2017;969141317727771. (Outcome)
- Pinsky PF, Bellinger CR, Miller DP, Jr. False-positive screens and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial: Implications for shared decision-making. *J Med Screen* 2018; 25:110-2. (Studie)
- Pinsky PF, Dunn B, Gierada D, et al. Incidental renal tumours on low-dose CT lung cancer screening exams. *J Med Screen* 2017; 24:104-9. (Outcome)
- Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF, Jr., Kramer BS. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med* 2014; 161:627-33. (Population)
- Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Kazerooni E, Amorosa J. National lung screening trial: variability in nodule detection rates in chest CT studies. *Radiology* 2013; 268:865-73. (Outcome)
- Pinsky PF, Zhu CS, Kramer BS. Lung cancer risk by years since quitting in 30+ pack year smokers. *J Med Screen* 2015; 22:151-7. (Intervention, Outcome, Studie)
- Prosch H, Mostbeck G. [Lung cancer screening - where are we in 2013?]. *Zentralbl Chir* 2013; 138 Suppl 1:S11-5. (Studie)
- Prosch H, Schaefer-Prokop C. Screening for lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2014; 26:131-7. (Studie, Outcome)
- Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ* 2017; 356:j347. (Studie)
- Reich JM, Kim JS. Current Controversies in Cardiothoracic Imaging: Low-dose Computerized Tomographic Overdiagnosis of Lung Cancer is Substantial; Its Consequences are Underappreciated-Point. *J Thorac Imaging* 2019. (Studie)
- Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K, et al. Screening high-risk populations for lung cancer: guideline recommendations. *J Thorac Oncol* 2013; 8:1232-7. (Studie)
- Roberts HC, Patsios D, Paul NS, et al. Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: Canadian Experience. *CARJ* 2007; 58:225-35. (Studie)
- Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011; 11 Spec No A:S79-84. (Outcome)
- Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T. A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of <30 pack-years aged 50-64 years (JECS study): research design. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42:1219-21. (Outcome, Studie)
- Saghir Z, Ashraf H, Dirksen A, Brodersen J, Pedersen JH. Contamination during 4 years of annual CT screening in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Lung Cancer* 2011; 71:323-7. (Outcome)
- Schabath MB, Massion PP, Thompson ZJ, et al. Differences in Patient Outcomes of Prevalence, Interval, and Screen-Detected Lung Cancers in the CT Arm of the National Lung Screening Trial. *PLoS One* 2016; 11:e0159880. (Outcome)
- Scholten ET, de Jong PA, de Hoop B, et al. Towards a close computed tomography monitoring approach for screen detected subsolid pulmonary nodules? *Eur Respir J* 2015; 45:765-73. (Outcome, Population)
- Scholten ET, Horeweg N, de Koning HJ, et al. Computed tomographic characteristics of interval and post screen carcinomas in lung cancer screening. *Eur Radiol* 2015; 25:81-8. (Outcome)
- Shang W, Zhang H, Yang S, Zhang W, Huo S, Liu Y. Role of low-dose spiral CT scan in lung cancer screening: a meta-analysis (Provisional abstract). *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)* 2011; 32:38-42. (kein Volltext)
- Shen H. Low-dose CT for lung cancer screening: opportunities and challenges. *Front Med* 2018; 12:116-21. (Studie)
- Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J* 2014; 44:217-38. (Studie)
- Silva M, Galeone C, Sverzellati N, et al. Screening with Low-Dose Computed Tomography Does Not Improve Survival of Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:187-93. (Studie/Population)
- Slatore CG, Baumann C, Pappas M, Humphrey LL. Smoking behaviors among patients receiving computed tomography for lung cancer screening. Systematic review in support of the U.S. preventive services task force. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:619-27. (Outcome)



- Sommer G, Tremper J, Koenigkam-Santos M, et al. Lung nodule detection in a high-risk population: comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography. *Eur J Radiol* 2014; 83:600-5. (Studie, Outcome)
- Sozzi G, Boeri M, Rossi M, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 2014; 32:768-73. (Outcome)
- Spiro SG, Hackshaw A. Research in progress--LungSEARCH: a randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in a high-risk group. *Thorax* 2016; 71:91-3. (Population (COPD), Intervention)
- Tammemagi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:dju084. (Outcome)
- Tanner NT, Gebregziabher M, Hughes Halbert C, Payne E, Egede LE, Silvestri GA. Racial Differences in Outcomes within the National Lung Screening Trial. Implications for Widespread Implementation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:200-8. (Outcome)
- Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, et al. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:534-41. (Outcome)
- van de Wiel JC, Wang Y, Xu DM, et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol* 2007; 17:1474-82. (Outcome)
- van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 2010; 102:27-34. (Population)
- van den Bergh KA, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Informed decision making does not affect health-related quality of life in lung cancer screening (NELSON trial). *Eur J Cancer* 2010; 46:3300-6. (Intervention)
- van der Aalst CM, de Koning HJ, van den Bergh KA, Willemsen MC, van Klaveren RJ. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: a randomised controlled trial. *Lung Cancer* 2012; 76:204-10. (Outcome)
- van der Aalst CM, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax* 2010; 65:600-5. (Outcome)
- van der Aalst CM, van Iersel CA, van Klaveren RJ, et al. Generalisability of the results of the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer CT screening trial (NELSON): does self-selection play a role? *Lung Cancer* 2012; 77:51-7. (Outcome)
- van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *Eur Respir J* 2011; 37:1466-73. (Outcome)
- van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120:868-74. (Outcome)
- Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:907-16. (Update, Outcome)
- Warner E, Jotkowitz A, Maimon N. Lung cancer screening--are we there yet? *Eur J Intern Med* 2010; 21:6-11. (Studie)
- Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:605-13. (Studie, Outcome)
- Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:956-61. (Design)
- Yang W, Qian F, Teng J, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: Results of the baseline screening. *Lung Cancer* 2018; 117:20-6. (Population)
- Yang W, Qian F, Teng J, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: Results of the baseline screening. *Lung Cancer* 2018; 117:20-6. (Duplikat, Population)
- Yankelevitz DF. Randomized controlled trials and cancer screening. *Radiology* 2003; 229:603; author reply - 4. (Studie)
- Yao YW, Yuan DM, Lu YL, Li YF, Song Y. [Screening of early lung cancer with low-dose computed tomography in high-risk populations: a meta-analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91:2819-23. (Sprache)
- Yip R, Henschke CI, Xu DM, Li K, Jirapatnakul A, Yankelevitz DF. Lung Cancers Manifesting as Part-Solid Nodules in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208:1011-21. (Outcome, Population)



Yip R, Yankelevitz DF, Hu M, et al. Lung Cancer Deaths in the National Lung Screening Trial Attributed to Nonsolid Nodules. *Radiology* 2016; 281:589-96. (Population, Outcome)

Yousaf-Khan AU, van der Aalst CM, Aerts J, den Bakker MA, de Koning HJ. Uniform and blinded cause of death verification of the NELSON lung cancer screening participants. *Lung Cancer* 2017; 111:131-4. (Outcome)

Yousaf-Khan U, Horeweg N, van der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M, de Koning H. Baseline Characteristics and Mortality Outcomes of Control Group Participants and Eligible Non-Responders in the NELSON Lung Cancer Screening Study. *J Thorac Oncol* 2015; 10:747-53. (Outcome, Population)

Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Risk stratification based on screening history: the NELSON lung cancer screening study. *Thorax* 2017; 72:819-24. (Outcome)

Zhao Y, de Bock GH, Vliegenthart R, et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol* 2012; 22:2076-84. (Outcome)

Zhou Q, Fan Y, Wang Y, et al. [China National Lung Cancer Screening Guideline with Low-dose Computed Tomography (2018 version)]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2018; 21:67-75. (Sprache)

Zhou QH, Fan YG, Bu H, et al. China national lung cancer screening guideline with low-dose computed tomography (2015 version). *Thorac Cancer* 2015; 6:812-8. (Studie)



B.5 ABKLÄRUNGSSCHEMATA

Anhang B.5 - Tabelle 24: Abklärungsschemata

Studie	Art der Läsion	Abklärungsdiagnostik
DANTE [19]	solide, unscharf berandet und ≤ 5 mm	LDCT nach 3-6 und 12 Monaten; falls keine Veränderung: Kontrolle nach 1 Jahr
	solide, glatt berandet und ≤ 10 mm	LDCT nach 3, 6 und 12 Monaten; falls keine Veränderung: Kontrolle nach 1 Jahr
	solide ≥ 6 mm aber ≤ 10 mm	Orale Antibiotika und HRCT nach 6-8 Wochen. Falls keine Rückbildung: Evaluation auf Einzelfallbasis um Läsion nachzuverfolgen oder Gewebediagnose.
	solide ≥ 10 mm und ≤ 20 mm	Orale Antibiotika und HRCT nach 6-8 Wochen. Falls keine Rückbildung: PET-scan. PET-scan positiv: Gewebediagnose, PET-scan negativ: engmaschige Kontrolle.
	solide ≥ 20 mm	Orale Antibiotika und LDCT oder kontrastverstärktes CT und PET-scan (ab 2004). PET-scan positiv: Gewebediagnose, PET-scan negativ: Evaluation auf Einzelfallbasis um Läsion nachzuverfolgen oder Gewebediagnose.
	subsolide (lokalisierte Milchglastrübung) < 10 mm	Orale Antibiotika und HRCT nach 6-8 Wochen. Falls keine Rückbildung: Kontrolle in 6-Monats-Intervallen bis Progression
	subsolide (lokalisierte Milchglastrübung) > 10 mm	Orale Antibiotika und HRCT nach 6-8 Wochen. Falls keine Rückbildung: Evaluation auf Einzelfallbasis bis Progression oder Gewebediagnose abhängig von Größe, Anzahl Lokation der Läsionen und Verhältnis solider/nicht-solider Anteile und klinischer Verfassung
DEPISCAN [21]	Knoten ≤ 5 mm	Wiederholung LDCT nach 1 Jahr
	Knoten > 5 bis < 10 mm	vorzeitige Kontroll-LDCT nach 3 Monaten; falls keine Veränderung: LDCT wieder nach 6, 12 und 24 Monaten nach Baseline. Bei Wachstum: histologische Diagnose
	Knoten ≥ 10 mm	Kontrastmittel-CT, PET-scan und/oder histologische Diagnose in multidisziplinärem Team diskutiert
DLCST [22]	kein Knoten oder ≤ 5 mm (cat 1) oder ≤ 15 mm mit benignen Charakteristika (cat 2)	reguläres Screening
	5-15 mm ohne benigne Charakteristika (cat 3); > 15 mm (cat 4) und Volumen-Wachstum $> 25\%$; VDT < 400 Tage (cat 5)	vorzeitiges Kontroll-CT nach 3 Monaten Überweisung zu Pneumologie; individuelle diagnostische Strategie, möglicherweise mit Kontrastmittel-CT, FDG-PET/CT, Bronchoskopie mit Biopsie, endobronchialer Ultraschall und endo-oesophagealer Ultraschall, CT-geleitete transthorakale Biopsie und Mediastinoskopie. Bei Bedarf VATS zur finalen Diagnosesstellung; teilweise definitive Therapie in selber Prozedur
	NCN ≥ 5 mm, NSN ≥ 10 mm, alle PSN, Wachstum ≥ 1 mm	Einbestellung für Termin bei Pneumologie



Studie	Art der Läsion	Abklärungsdiagnostik
ITALLUNG [28]	NCN \geq 8 mm und nicht-solide NCN $>$ 10mm solide oder teil-solide NCN mit 5-7 mm:	FDG-PET, PET positiv: FNA; PET negativ: Kontrolle in 3 Monaten; negative oder uneindeutige FNA: Kontrolle in 3 Monaten LDCT nach 3 Monaten; ohne Wachstum: reguläres Screening; bei Wachstum \geq 1 mm in soliden NCN oder Wachstum des soliden Anteils: maligne Knoten; periphere Knoten: FDG-PET oder CT-geleitete FNA; tiefe Knoten: FDG-PET oder FBS; bei Hinweis auf Inflammation: Kontroll-LDCT nach 1 Monat Antibiose und ggf. weiteres CT nach 2 Monaten; bei FNA maligne: staging CT mit Kontrastmitteluntersuchung von Thorax, oberem Abdomen und Kopf; Operation bei maligner FNA und PET positive + FNA uneindeutiger solider Knoten
LSS [33]	T0: $>$ 3 mm T1: \geq 4 mm	kein standardisiertes Protokoll
LUSI [36]	<u>neue Knoten:</u> $<$ 5 mm 5-7 mm 8-10 mm $>$ 10 mm	reguläres Screening (12 Monate) Wiedereinbestellung nach 6 Monaten Wiedereinbestellung nach 3 Monaten nicht hochgradig verdächtig: Wiedereinbestellung nach 3 Monaten hochgradig verdächtig: sofortige Wiedereinbestellung
	<u>bekannte Knoten:</u> VDT $>$ 600 Tage VDT 400-600 Tage und $<$ 7,5 mm \geq 7,5 mm bis 10 mm VDT \leq 400 Tage oder $>$ 10 mm	reguläres Screening Wiedereinbestellung nach 6 Monaten Wiedereinbestellung nach 3 Monaten sofortige Wiedereinbestellung
MILD [40]	NCN $<$ 60 mm ³ , Knoten mit Fett oder benignem Kalzifikationsmuster; reine GGN und teil-solide GGN mit solider Komponente $<$ 5 mm (= negativ) NCN \geq 60-250 mm ³ bzw. 5-8 mm; alle inzidenten NCN (= unbestimmt) NCN $>$ 250 mm ³ bzw. $>$ 8 mm oder nicht kalzifizierte hiläre oder mediastinale Lymphknotenvergrößerung, Atelektase, Konsolidierungen und pleurale Befunde; bei bekannten Knoten: Wachstum $>$ 25 % in 3 Monaten (= positiv)	reguläres Screening Wiedereinbestellung nach 3 Monaten, Wechsel in jährliches Screening PET/CT und/oder Kontrastmittel-CT; Knoten mit positivem FDG uptake: Biopsie oder chirurgische Abklärung
NELSON [202]	NODCAT 1: benigner Knoten (mit Fett/benigner Kalzifikation) oder anderen benignen Anomalien NODCAT 2: kleiner als NODCAT 3 aber nicht NODCAT 1 NODCAT 3: solide: 50-500 mm ³ ; solide pleuraständig: d_{min} = 5-10 mm; teils solide, nicht-solide Komponente: $d_{mean} \geq$ 8 mm; teils solide mit solider Komponente: 50-500 mm ³ ; nicht solide: $d_{mean} \geq$ 8 mm	negatives Testergebnis: reguläres Screening negatives Testergebnis: reguläres Screening unbestimmtes Testergebnis: vorzeitiges Kontroll-CT nach 3-4 Monaten zur Wachstumsbestimmung. Falls kein signifikantes Wachstum, ist das Testergebnis negativ und nächstes Kontroll-CT nach 8-9 Monaten. Bei signifikantem Wachstum ist das Testergebnis positiv (GROWCAT C); histologische Diagnostik
	NODCAT 4: solide: $>$ 500 mm ³ ; solide pleuraständig: $d_{min} >$ 10 mm; teils solide mit solider Komponente: $>$ 500 mm ³	positiver Test: Pneumologie zur Diagnose



Studie	Art der Läsion	Abklärungsdiagnostik
NLST [48] UKLS [56]	GROWCAT A: VDT > 600 Tage GROWCAT B: VDT 400-600 Tage GROWCAT C: VDT < 400 Tage, oder solide Komponente in nicht solider Läsion ≥ 4 mm Cat 1: benignes Kalzifikationsmuster, Fett, < 3 mm oder < 15 mm ³ ; oder intrapulmonale Lymphknoten innerhalb 5 mm der Pleura, < 8mm Durchmesser, glatt berandet und ovoid, und mit mindestens einem interlobärem Septum, das von seiner Oberfläche ausstrahlt Cat 2: solide und intraparenchymal, 3,1-4,9 mm oder 15-49 mm ³ ; solide und pleural oder juxtapleural, 3,1-4,9 mm; nicht solide oder teil-solide, 3,1-4,9 mm; solide Komponente < 3 mm und/oder < 15 mm ³ ; alle nicht- soliden/Milchglastrübungen, unabhängig vom Durchmesser Cat 3: solide und intraparenchymal, 50-500 mm ³ ; solide und pleural oder juxtapleural, 5-9,9 mm; nicht-solide oder teils solide, Durchmesser der Milchglas-Komponente > 5 mm; teils solide, solide Komponente 15- 500 mm ³ oder 3,0-9,9 mm Cat 4: solide und intraparenchymal, Volumen > 500 mm ³ ; solide und pleural oder juxtapleural, ≥ 10 mm; teils solide, solide Komponente ≥ 10 mm oder > 500 mm ³	bei Wachstum < 25 % (= negativ) bei Volumenzunahme ≥ 25 % VDT berechnen: VDT 400-600 Tage (= unbestimmt), VDT < 400 Tage und/oder neue solide Komponente in vormals nicht solidem Knoten (= positiv) kein standardisiertes Protokoll keine Maßnahmen reguläres Screening nach 12 Monaten vorzeitiges Kontroll-CT nach 3 Monaten Überweisung an multidisziplinäres Team

CT: Computertomographie; d: Durchmesser; FBS: Fibrobronchoscopy; FDG-PET: Fluor-18-Fluor-desoxyglukose-Positronenemissionstomographie; FNA: Feinnadelaspirationsbiopsie; GGN: ground-glass nodule; HRCT: high resolution CT; LDCT: low-dose CT; NCN: non-calcified nodule; NSN: non-solid nodule; PET: Positronenemissionstomographie; PSN: part-solid nodule; V: Volumen; VATS: video assisted thoracic surgery; VDT: volume doubling time; NODCAT: Knotenkategorie basierend auf Größe; GROWCAT: Knotenkategorie basierend auf VDT



B.6 EFFEKTIVITÄTSDATEN

Anhang B.6 - Tabelle 25: Mortalität

Studie	Follow-up-Dauer [Jahre]	N		Anzahl LC-Todesfälle		LC-Mortalitätsrate [pro 10.000 Personenjahre]		LC Mortalität (95%-KI)		Anzahl Todesfälle gesamt		Mortalitätsrate gesamt [pro 10.000 Personenjahre]		Mortalität gesamt (95%-KI)	
		Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle
DANTE	8,35	1.264	1.186	59	55	54,3	54,4	HR=0,99 (0,69-1,43)		180	176	165,5	174,2	HR=0,95 (0,77-1,17)	
DLCST	9,8	2.052	2.052	39	38	20	19	HR=1,03 (0,66-1,6)		165	163			HR=1,02 (0,82-1,27)	
ITALUNG	9,3	1.613	1.593	43	60	23,9	42,1	RR=0,7 (0,47-1,03)		154	181	105,1	127	RR=0,83 (0,67-1,03)	
MILD	10	2.376	1.723	40	40	17,3	24,7	HR=0,61 (0,39-0,95)		137	106	59,4	65,4	HR=0,8 (0,62-1,03)	
NLST	6,5	26.722	26.732	469	522	28	33,2	RR=0,84 (0,75-0,95)		1877	2000	114,1	122,5	RR=0,93 (1,3-7,6)	
NELSON	8,16	7.915	7.907	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
LUSI	3-6,5	2.029	2.023	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		43	54	k. A.	k. A.	k. A.	
UKLS	k. A.	2.028	2.027	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
LSS	1	1.660	1.658	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
DEPISCAN	k. A.	385	380	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	

HR: hazard ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LC: lung cancer; RR: risk ratio



Anhang B.6 - Tabelle 26: Lungenkrebsinzidenz

Studie	Lungentumoren insgesamt [N (%)]		Außerhalb des Screenings entdeckte Tumoren [N (%)]		Inzidenzrate pro 10.000 Personenjahre	
	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle
DANTE [19]	104 (8)	72 (6)	38 (37)	k. A.	k. A.	k. A.
DEPISCAN [21]	8 (2)	1 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
DLCST [23]	100 ^a (5)	53 (3)	k. A.	k. A.	51	27
ITALUNG [27]	67 (4)	71 (4)	25 (37)	25 (37)	49,9	53,7
LSS [33]	40 (2)	20 (1)	2 (5)	2 (5)	k. A.	k. A.
LUSI [36]	62 (3)	32 (2)	4 (7)	4 (7)	67	36
MILD [39]	98 (4)	60 (3)	27 (28)	27 (28)	43,2	37,3
NELSON [41]	255 (4)	k. A.	52 (17)	52 (17)	k. A.	k. A.
NLST[48, 49]	1089 (4)	969 (4)	44 (4)	44 (4)	66,2	58,8
UKLS [56]	42 (2)	k. A.	0	0	k. A.	k. A.

k. A.: keine Angabe

^a 100 Tumoren in 96 Personen



Anhang B.6 - Tabelle 27: Anzahl Tumoren nach Stadium

Studie	Stadium I [N (%)]		Stadium II [N (%)]		Stadium III [N (%)]		Stadium IV [N (%)]	
	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle
DANTE	47 (45,2)	16 (22,2)	7 (6,7)	5 (6,8)	17 (16,3)	12 (16,7)	26 (25,0)	33 (45,8)
DEPISCAN	3 (37,5)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (50)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)
DLCST	50 (50)	8 (15,1)	4 (4)	2 (3,8)	23 (24)	9 (17)	23 (24,0)	32 (60,4)
ITALUNG	24 (36)	8 (11)	5 (7)	5 (7)	9 (13)	8 (11)	24 (35,8)	35 (49,3)
LSS	19 (48)	8 (40)	3 (8)	1 (5)	11 (28)	5 (25)	5 (12,5)	4 (20,0)
LUSI	42 (67,7)	k. A.	6 (9,6)	k. A.	7 (11,3)	k. A.	3 (4,8)	k. A.
MILD	49 (59)	13 (21)	4 (4,1)	5 (8,3)	16 (16,3)	10 (16,7)	29 (29,6)	32 (53,3)
NELSON	176 (69,3)	k. A.	21 (8,2)	k. A.	42 (16,4)	k. A.	16 (6,3)	k. A.
NLST	520 (50)	289 (31,7)	73 (7,1)	74 (7,9)	221 (21,2)	231 (24,8)	226 (21,7)	335 (33,7)
UKLS	28 (66,8)	k. A.	8 (19,1)	k. A.	3 (7,1)	k. A.	3 (7,1)	k. A.

k. A.: keine Angabe



Anhang B.6 - Tabelle 28: Lungentumoren nach Histologie

Studie	SCLC [N (%)]		Adenokarzinome [N (%)]		Plattenepitheltumoren [N (%)]		Großzellige Tumoren [N (%)]		Andere NSCLC [N (%)]		BAC [N (%)]		Andere / fehlende Histologie [N(%)]	
	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle
DANTE	9 (9)	6 (8)	44 (3,5)	19 (1,6)	25 (24)	17 (24)	k. A.	k. A.	7 (7)	8 (11)	k. A.	k. A.	19 (18)	24 (33)
DEPISCAN	0	0	5 (62)	1 (100)	2 (25)	k. A.	1 (13)	0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
DLCST	11 (11)	14 (26)	58 (58)	18 (34)	14 (14)	9 (17)	k. A.	k. A.	14 (14)	10 (36)	1 (1)	0	2 (2)	2 (4)
ITALUNG	10 (15)	11 (15)	29 (43)	21 (30)	14 (21)	17 (24)	k. A.	k. A.	3 (4)	5 (7)	k. A.	k. A.	11 (16)	17 (24)
LSS	4 (10)	2 (10)	24 (60)	9 (45)	5 (13)	6 (30)	4 (10)	1 (5)	3 (8)	2 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	1 (5)
LUSI	3 (5)	9 (28)	45 (73)	16 (50)	10 (16)	6 (19)	1	1	3 (5)	0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MILD	6 (7)	4 (10)	55 (66,3)	23 (57,5)	18 (21,7)	12 (30)	4 (4,8)	1 (2,5)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15 (15)	20 (33)
NELSON	11 (4)	k. A.	130 (51,0)	k. A.	44 (17)	k. A.	k. A.	k. A.	6 (2)	k. A.	15 (5,9)	k. A.	49 (19)	k. A.
NLST	143 (13)	163 (16)	389 (35)	337 (34)	249 (22)	214 (22)	40 (4)	44 (4)	137 (12)	162 (16)	111 (10)	36 (4)	40 (36)	37 (37)
UKLS	3 (7)	k. A.	25 (60)	k. A.	12 (29)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2 (5)	k. A.

BAC: bronchioloalveolar carcinoma; k. A.: keine Angabe; NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer



B.7 GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT UND/ODER PSYCHOSOZIALE KONSEQUENZEN

Anhang B.7 - Tabelle 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder psychosoziale Konsequenzen – Studiendesign und Zusammenfassung der Ergebnisse

Studie (Referenz)	Ziel	Anzahl Personen mit FB	Zeitpunkt für FB-Erhebung	Verwendete FB mit welcher Fragestellung	Auswertung nach Subgruppen	Zusammenfassung der Ergebnisse
DLCST [26]	Bestimmung psychosozialer Konsequenzen	4.104 Personen (2.052 mit LDCT; 2.052 Kontrollen)	Baseline und 4 Screeningrunden (LDCT und Kontrollen jährlich in Studienzentrum)	psychosoziale Konsequenzen des Screenings: - COS - COS-LC	Studienarm (LDCT vs. Kontrollen) und Screeningrunden	Signifikanter Anstieg negativer psychosoziale Konsequenzen von Baseline zu Screeningrunden 2-5 für LDCT-Screeningteilnehmende und Kontrollen (letztere gaben mehr negative psychosoziale Konsequenzen in 7 von 9 Skalen an). Teilnahme an einer RCT zum Lungenkrebscreening hat negative psychosoziale Konsequenzen für scheinbar gesunde Teilnehmende in beiden Studienarmen (größere Auswirkungen für Kontrollen).
DLCST [24]	Bestimmung psychosozialer Konsequenzen	4.104 Personen (2.052 mit LDCT; 2.052 Kontrollen) Nach Ausschluss positiver LDCT- verblieben 3.925 TN für Baseline-Auswertung (1.873 mit LDCT; 2.052 Kontrollen) und nach drop-out noch 3.703 TN für erste Screeningrunde nach Baseline-LDCT (1.817 mit LDCT, 1.884 Kontrollen)	vor Randomisierung (COS) und vor jeder Screeningrunde nach Baseline (COS-LC)	psychosoziale Konsequenzen des Screenings: - Teil 1 von COS - Teil 1 von COS-LC	Studienarm (LDCT ohne TP und FP vs. Kontrollen) vor Randomisierung und erste Screeningrunde (d. h. erste LDCT nach Baseline, d. h. zweite LDCT)	Teilnahme an einer RCT zum Lungenkrebscreening hat negative psychosoziale Konsequenzen für scheinbar gesunde Teilnehmende in beiden Studienarmen (größere Auswirkungen für Kontrollen).
DLCST [25]	Untersuchung negativer psychologischer Effekte durch die Berechnung von RR für die Verschreibung von AD und AX stellvertretend für den medizinischen Zustand ohne Information zur Grunderkrankung	4.104 Personen (2.052 mit LDCT; 2.052 Kontrollen)	Medikation zum Zeitpunkt der Randomisierung inkl. 3 Folgejahre sowie 3 oder 4 Monate bzw. 2 Jahre vor Randomisierung	Rezept eingelöst bei Dänischen Apotheken für - AD (ATC-Code NO6AA; NO6AB, NO6AX, NO6AF, NO6AG) - AX (ATC-Code NO5BA, NO5BB, NO5BC, NO5BD, NO5BE, NO5BX)	Studienarm (LDCT vs. Kontrollen) mit Adjustierung für potenzielle Confounder bei Baseline Subgruppenanalyse für Personen mit Lungenkrebs	30,90 % (n = 634) der LDCT Screeningteilnehmenden und 31,38 % (n = 644) der Kontrollen haben mindestens ein Rezept mit AD oder AX in den Folgejahren eingelöst (Teilnehmende mit vorheriger AD- oder AX-Medikation nicht ausgeschlossen). Kein statistisch signifikanter Unterschied in der Rezepteinlösung für AD- oder AX-Medikamente zwischen den Studienarmen für Patient*innen mit Lungenkrebs. LDCT-Screening an sich verursacht keine großen psychologischen Beeinträchtigungen. Screening kann andere psychosoziale Konsequenzen haben, die sich nicht im Gebrauch von Medikamenten widerspiegeln.
NELSON [46]	Auswirkungen von LDCT-Screening auf HRQoL sowie Unbehagen während LDCT-Untersuchung an sich und während des Wartens auf das Ergebnis erfassen	351 von insgesamt 7.915 Screeningteilnehmenden	T1: 1 Woche vor LDCT T2: 1 Tag nach LDCT T3: ca. 6 Monate nach LDCT	allgemeine HRQoL: - SF-12 (T1 und T3) - EQ-5D (T1 inkl. VAS (T1-T3))	Subgruppenanalysen nach Alter (< vs. ≥ 60 Jahre), Geschlecht, Bildung, Rauchstatus	LDCT-Screening für Lungenkrebs verursacht geringes Unbehagen und scheint keinen großen Einfluss auf HRQoL zu haben. Ca. 50 % der Teilnehmenden berichtet Unbehagen in Verbindung mit dem Warten auf das LDCT-



Studie (Referenz)	Ziel	Anzahl Personen mit FB	Zeitpunkt für FB-Erhebung	Verwendete FB mit welcher Fragestellung	Auswertung nach Subgruppen	Zusammenfassung der Ergebnisse
NELSON [47]	1. HRQoL bei LDCT-Kontrollen über 2 Jahre (langfristig) 2. kurzfristige Effekte auf HRQoL bei unbestimmtem Screeningrunde 3. langfristige Effekte eines unbestimmten Baseline-Ergebnisses 4. Unterschiede zwischen einem negativen LDCT-Befund nach Baseline und mindestens einem unbestimmten oder positivem LDCT-Befund nach Baseline	1.466 Personen vor Randomisierung (733 mit LDCT, 733 Kontrollen)	T0: vor Randomisierung als Baseline T1: 2 Monate nach Baseline (684 mit LDCT, davon 541 mit negativem und 143 mit unbestimmtem Baseline-Ergebnis) T2: 2-Jahres Follow-up (682 mit LDCT, 498 von 726 geeigneten Kontrollen als Zufallsstichprobe)	allgemeines Angstgefühl: - STAI-6 (T1-T3) Lungenkrebs spezifisches Leiden: - IES (T1-T3) Unbehagen der Untersuchung: T2	Studienarm (LDCT vs. Kontrollen) und Screeningergebnis (unbestimmt vs. negativ) Subgruppenanalysen für Geschlecht und Rauchstatus	Einzig negativer Effekt von Lungenkrebscreening auf HRQoL war ein vorübergehender Anstieg der IES nach einem unbestimmten Baseline-Ergebnis. Es zeigten sich keine langfristigen (2. Jahres Follow-up) negativen Effekte des Lungenkrebscreenings auf HRQoL: ähnliche Ergebnisse der Studienarme, ungünstige kurzfristige Effekte eines unbestimmten Baseline-Ergebnisses lösten sich auf, ein unbestimmtes Screeningergebnis des Second-round-Screenings hatte keinen Einfluss auf HRQoL. HRQoL-Werte waren bei Frauen schlechter als bei Männern. Teilnehmende mit mehr Packungsjahren und/oder aktuell Rauchende hatten statistisch signifikant schlechtere EQ-5D VAS und PCS Werte als Teilnehmende mit weniger Packungsjahren und/oder Ex-Rauchende. Rauchstatus und Packungsjahre waren nicht mit MCS und STAI-6 assoziiert. Aktueller Rauchstatus mit IES assoziiert. Teilnehmende mit einem negativen Screeningergebnis hatten immer bessere HRQoL-Werte als Teilnehmende mit einem unbestimmten Screeningergebnis.
NELSON [84]	1. Veränderung der HRQoL kurz vor Baseline-Screening 2. kurzfristige Veränderungen von HRQoL bei Teilnehmenden mit unbestimmtem oder	692 von 733 Personen mit LDCT (41 wurden ausgeschlossen)	T0: vor Randomisierung T1: 1 Woche vor Baseline-Screening T2: 1 Tag nach Screening T3: 2 Monate nach Screeningergebnis aber	allgemeine HRQoL: - SF-12 (T0 und T3) - EQ-5D inkl. VAS (T0-T3)	Zeitliche Veränderungen der HRQoL bei unterschiedlichen Baseline-Ergebnissen	



Studie (Referenz)	Ziel	Anzahl Personen mit FB	Zeitpunkt für FB-Erhebung	Verwendete FB mit welcher Fragestellung	Auswertung nach Subgruppen	Zusammenfassung der Ergebnisse
NLST [53]	negativem Screening-ergebnis Einfluss von abnormalen Screeningergebnissen auf HRQoL	2.812 Personen (1.947 mit LDCT; 865 mit CXR) mit negativem Screeningergebnis (ab dem zweiten Studienjahr auch Teilnehmende mit SIF) aus allen Screeningrunden (T0, T1, T2)	vorzeitigem Kontroll-CT nach 3-Monaten Baseline (nur SF-36), 1 Monat (kurzfristig) und 6 Monate (langfristig) nach LDCT-Untersuchung, aber vor Kenntnis des Ergebnisses je beide FB	allgemeines Angstgefühl: - STAI-6 (T0-T3) Lungenkrebs spezifisches Leiden: - IES (T0-T3)	Veränderungen der HRQoL vor und nach dem Screeningergebnis Studienarm (LDCT vs. CXR) und Screening-ergebnis (TP, FP, SIF, negativ)	Nach Erhalt des Baseline-Screeningergebnisses hatten Teilnehmende mit einem unbestimmten Ergebnis ein klinisch-relevant höheres Lungenkrebs-spezifisches Leiden als solche mit einem negativen Ergebnis. Bei T3 gab es statistisch signifikante und klinisch relevante Änderungen der IES-Werte: Zunahme (d. h. Verschlechterung) bei Teilnehmenden mit unbestimmtem Ergebnis und Abnahme bei Teilnehmenden mit negativem Ergebnis. Werte des SF-12, EQ-5D und STAI-6 zeigten keine klinisch relevanten Änderungen über die Zeit. Kurz- und langfristige HRQoL und Angstzustände unterschieden sich nicht bei Teilnehmenden mit FP, SIF oder negativen Screeningergebnissen. Kurz- und langfristige HRQoL waren signifikant niedriger; Angstzustände signifikant höher für Teilnehmende mit TP verglichen mit Teilnehmenden mit FP, SIF und negativen Screeningergebnissen. Teilnehmende mit FP oder SIF Screeningergebnissen zeigten keine signifikanten Unterschiede in HRQoL und Angstzuständen 1 oder 6 Monaten nach dem Screening relativ zu den Teilnehmenden mit negativem Screeningergebnis. Zwischen den Studienarmen gab es keine Unterschiede in HRQoL und Angstzuständen. Lungenkrebscreening mittels LDCT scheint keinen klinisch signifikanten langfristigen psychosozialen Einfluss auf Hochrisiko-Teilnehmende zu haben.
UKLS [57]	langfristige psychosoziale Auswirkungen	Anzahl auswertbarer Fragebögen bei T0: 4.037 (2.018 mit LDCT, 2.019 Kontrollen) T1: 3.232 (1.653 (84 %) mit LDCT, 1.579 (78 %) Kontrollen) T2: 2.855 (1.553 (82 %) mit LDCT, 1.302 (65 %) Kontrollen)	T0: psychosozialen Basisangaben mittels Touchscreen T1: versendet 2 Wochen nach Erhalt eines Briefes mit Baseline-Screeningergebnissen oder Information zur	Lungenkrebs spezifisches Leiden während der letzten Woche: - Cancer Worry Scale	Studienarm (LDCT vs. Kontrolle/usual care)	



Studie (Referenz)	Ziel	Anzahl Personen mit FB	Zeitpunkt für FB-Erhebung	Verwendete FB mit welcher Fragestellung	Auswertung nach Subgruppen	Zusammenfassung der Ergebnisse
			Zuweisung zur Kontrollgruppe T2: versendet bis zu 2 Jahre nach Rekrutierung (einmalig im Januar 2014)	Angst und Depression während der letzten Woche: - Hospital Anxiety and Depression Scale Zufriedenheit mit der Entscheidung: - Satisfaction with Decision Scale		

AD: Antidepressiva; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; AX: Anxiolytika; COS: Consequences of screening; COS-LC: Consequences of screening – lung cancer; CXR: chest X-ray; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FB: Fragebogen; FP: false positive; HRQoL: health related quality of life; IES: impact of event scale; LDCT: low-dose CT; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RR: risk ratio; SF-12 bzw. SF-36: short form health survey 12 bzw. 36 items; SIF: significant incidental findings; STAI-6: 6 items of Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; STAI form Y-1: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; T: Screeningzeitpunkt (T0 = Baseline, T1 = 1. Runde, T2 = 2. Runde, etc; Tt = über alle Screeningrunden); TN: Teilnehmende; TP: true positive; VAS: visual analogue scale



B.8 RAUCHVERHALTEN

Anhang B.8 - Tabelle 30: Studiendesign und Rauchverhalten über die Zeit in beiden Studienarmen

Studie	Art der Beratung zur Rauchentwöhnung	Zeitpunkt Rauchentwöhnung	Einschlusskriterium Rauch-historie	Definition Ex-Rauchende bzw. Rauchstopp	LDCT-Arm		LDCT-Arm		Kontrollarm		Kontrollarm Alter [Jahre]
					Anzahl Ex-Rauchende	Rauchende	Tabak-konsum [pack years]	LDCT-Arm Alter [Jahre]	Anzahl Rauchende/ Ex-Rauchende	Tabak-konsum [pack years]	
DLCST [93]	alle Teilnehmenden einzeln mit Flyer (kurze Beratung (< 5 Min) durch zertifizierte Krankenschwestern mit > 3 Jahre Erfahrung)	T0-T4	≥ 20 py Aktiv rauchend innerhalb 4 Wochen vor dem jährlichen Screening	selbst angegebene Rauchabstinenz für mindestens 4 Wochen vor dem jährlichen Besuch und mit einem exhalierten CO < 10 ppm zu T0 und T1	T0: 1.545/507 T1: 1.335/596 T2: 1.251/693 T3: 1.132/756 T4: 1.051/806	36,4 (13,4) Mittelwert (SD)	57,9 (49-71) Mittelwert (range)	T0: 1.579/473 T1: 1.274/540 T2: 1.131/652 T3: 1.038/683 T4: 937/713	35,9 (13,4) Mittelwert (SD)	57,8 (49-71) Mittelwert (range)	
ITALUNG [27]	alle Teilnehmenden erhalten Einladung zu kostenlosem Rauchentwöhnungsprogramm (welches in 1/3 Studienzentren Pneumolog*innen-unterstützt stattfindet)		mind. 20 py in den letzten 10 Jahren (Ex-Rauchende seit mehr als 10 Jahren ausgeschlossen)		T0: 1.059/554	40 Median	60,9 Mittelwert	T0: 1.018/575	38 Median	60,7 Mittelwert	
LUSI [94]	allen Teilnehmenden wird eine Rauchentwöhnungsberatung durch Psycholog*innen anhand „manual for the smokers consultation-hour“ für durchschnittlich 15 Min angeboten (personalisiert und abhängig von aktueller Neigung zur Veränderung der Rauchgewohnheiten)	Angeboten bei Randomisierung	mind. 25 Jahre mit 15 Zigaretten/Tag oder mind. 30 Jahre mit 10 Zigaretten/Tag (entspricht 18,5 py ^a bzw. 15 py ^b)	vor höchstens 10 Jahren	T0: 1.249/780 T1: 1.118/780 T2: 1.122/806			T0: 1.236/787 T1: 1.032/803 T2: 1.102/845			
MILD [95]	kurze Beratung zur Rauchentwöhnung für Screening- und Kontrollgruppe spezielle Beratung für motivierte Noch-Rauchende zu verschiedenen pharmakologischen unterstützenden Methoden	zu jedem Studienbesuch			Nur SCC-Teilnehmende: T _{counseling} : 595/28 T _{counseling} + 1 Jahr: 508/73 T _{counseling} + 2 Jahre: 518/80 T0: 106/- T4: 88/18		Screening und Kontrolle Rauchende zu T0: 55 (47-72) Median (range) 55,9 (4,6) Mittelwert (SD) 22,4 (22,0)	Nur SCC-Teilnehmende: T _{counseling} : 611/34 T _{counseling} + 1 Jahr: 479/82 T _{counseling} + 2 Jahre: 522/97 T0: 81/- T4: 62/19	Screening und Kontrolle Rauchende zu T0: 20 (0-120) Median (range) 22,4 (22,0) Mittelwert (SD)	Screening und Kontrolle Rauchende zu T0: 55 (47-72) Median (range) 55,9 (4,6) Mittelwert (SD) 22,4 (22,0)	



Studie	Art der Beratung zur Raucherentwöhnung	Zeitpunkt Raucherentwöhnung	Einschlusskriterium Rauch-historie	Definition Ex-Rauchende bzw. Rauchstopp	LDCt-Arm Anzahl Rauchende / Ex-Rauchende	LDCt-Arm Tabak-konsum [pack years]	LDCt-Arm Alter [Jahre]	Kontrollarm Anzahl Rauchende / Ex-Rauchende	Kontrollarm Tabak-konsum [pack years]	Kontrollarm Alter [Jahre]
NELSON [97]	Rauchende erhalten für den Rauchstopp eine pharmakologische Unterstützung (Varenicline) zusammen mit einer Verhaltenstherapie	Rando-misie-rung	aktuelle oder ehemalige Rauchende mit > 25 Jahre und > 15 Zigaretten/Tag oder > 30 Jahre und > 10 Zigaretten/Tag (entspricht 18,75 py ^a bzw. 22,5 py ^a)	Nichtrauchende ≤ 10 Jahre	T0: 550/- LDCt negativ, 440/- LDCt unbestimmt					
NELSON [91, 240]	alle aktuell Rauchenden erhalten kurze schriftliche Raucherentwöhnungsinformation (Standardbrochüre mit kurzen Informationen zur Raucherentwöhnung oder einen Fragebogen für eine maßgeschneiderte Raucherentwöhnungsinformation)	Rando-misie-rung	aktuell oder ehemals Rauchende mit > 25 Jahre und > 15 Zigaretten/Tag oder > 30 Jahre und > 10 Zigaretten/Tag (entspricht 18,75 py ^a bzw. 22,5 py ^a)	Nichtrauchende < 10 Jahre	T0: 641/- T1: 497/-					
NLST	Raucherentwöhnungshinweis, keine formale Raucherentwöhnungskomponente									
NLST – LSS-Arm [99]	aktuell Rauchende bekommen Literaturangeboten (clear horizons) keines der LSS-Zentren bietet aktiv organisierte Raucherentwöhnungsprogramme oder Einbindung in RCT zur Raucherentwöhnung an		aktuell oder ehemals Rauchende mit letzten 15 Jahren (Ex-Rauchende seit mehr als 15 Jahren ausgeschlossen)							



Studie	Art der Beratung zur Raucherentwöhnung	Zeitpunkt Raucherentwöhnung	Einschlusskriterium Rauch-historie	Definition Ex-Rauchende bzw. Rauchstopp	LDCT-Arm Anzahl Rauchende / Ex-Rauchende	LDCT-Arm Tabak-konsum [pack years] Mittelwert (SD)	LDCT-Arm Alter [Jahre]	Kontrollarm Anzahl Rauchende / Ex-Rauchende	Kontrollarm Tabak-konsum [pack years]	Kontrollarm Alter [Jahre]
NLST und LSS (rekrutiert an GUMC) [241]	Telefoninterviews erheben nur Rauch-gewohnheiten, ohne Raucherentwöhnungs-intervention	Baseline und Follow-up	aktuell oder ehemals Rauchende (aufgehört innerhalb der letzten 10 Jahre (LSS) oder 15 Jahre (NLST)) mit ≥ 30 py		T0: 105/100	T0: 57/51				
NLST – ACRIN [98]	aktuelle Rauchende erhalten schriftliche Informationen zur Raucherentwöhnung NLST enthält keine formale Raucherentwöhnungskomponente		aktuelle oder Ex-Rauchende (aufgehört innerhalb der letzten 15 Jahre (NLST)) mit ≥ 30 py	<u>Langjährige Ex-Rauchende</u> : letzte Zigarette mindestens 6 Monate vor Randomisierung <u>Rauchende</u> : Raucherstopp innerhalb 6 Monate vor Randomisierung						
UKLS [92]	beide Studienarme erhalten Standard-broschüre zur Raucherentwöhnung und Liste der lokalen „NHS-stop smoking services“	vor Randomisierung			T0: 759/1269	T0: 787/1240				

ACRIN: American College of Radiology Imaging Network (ein Teil der NLST-Studie); CO: Kohlenstoffmonoxid; GUMC: Georgetown University Medical Center; LDCT: low-dose CT; NHS: National Health Service; ppm: parts per million; py: pack years; RCT: randomized controlled trial; SCC: smoking cessation counselling; SD: standard deviation; STIVORO: Stichting Volksgezondheid en Roken; T: Screeningzeitpunkt (T0 = Baseline, T1 = 1. Runde, T2 = 2. Runde, etc); Tt = über alle Screeningrunden)

^a eigene Berechnung der Packungsjahre auf Basis einer Zigarettenstichprobe mit 20 Zigaretten: Anzahl Packungsjahre = (Anzahl Zigaretten pro Tag / 20) * Anzahl Jahre

Anhang B.8 - Tabelle 31: Erhebungszeitpunkte und Zielparameter sowie zusammenfassende Ergebnisse zum Rauchverhalten

Studie	Rauchgewohnheiten Erhebungszeitpunkt	Zielparameter Rauchentwöhnung	Ergebnisse
DLCST [93]	T0-T4 (jährlich, selbst berichtet) zu T0 und T1 verifiziert mit exhalierter CO-Messung (< 10 ppm für Ex-Rauchende)	Effekt von LDCT-Screening auf Rauchgewohnheiten; Zusammenhang zwischen Baseline-Motivation und Rauchstopp zu T4	Möglicherweise hat die Studienteilnahme oder die Rauchstoppberatung einen Einfluss auf das Rauchverhalten, aber nicht das Screening mittels LDCT an sich. Insgesamt hat das LDCT-Screening hat keinen direkten Effekt auf den Rauchstatus der Teilnehmenden und fördert nicht das mehr Rauchen. Ca. 45 % der Teilnehmenden änderten ihr Rauchverhalten während der 5-jährigen Studie, die netto Stopp-Rate betrug 17 %. Eine hohe Rauchstopp-Motivation bei Baseline war signifikant mit einer Rauchabstinenz zur finalen Screeningrunde (T4) verbunden.
DLCST [96]	T0-T1 (jährlich, selbst berichtet)	Zusammenhang zwischen LDCT-Ergebnis und Rauchverhalten	Nach einem Jahr hörten 11,9 % in der Screening- und 11,8 % in der Kontrollgruppe auf zu rauchen. Positive LDCT-Ergebnisse motivieren zum Rauchstopp und verhindern einen Rückfall. Baseline-Rauchende mit positiven LDCT-Ergebnissen hatten im Vergleich zu Teilnehmenden ohne signifikante LDCT-Befunde eine höhere Stopp-Rate (17,7 % vs. 11,4 %) und niedrigerer Rückfallrate. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Rauchende mit niedriger Nikotinabhängigkeit und einer hohen Motivation aufzuhören, in der Lage sind, aufzuhören.
ITALUNG [242]	T0-T3 (postalisch und telefonisch)	Rauchentwöhnung der ITALUNG-Teilnehmer	Rauchentwöhnung war signifikant assoziiert mit männlichem Geschlecht (OR=1,54; 95%-KI: 1,17-2,02), Anzahl Packungsjahren (OR=0,98; 95%-KI: 0,98-0,99), ≥ 1 bei Baseline-LDCT entdeckter Knoten (OR=1,43; 95%-KI: 1,00-2,05) und Teilnahme an Rauchentwöhnungsprogramm (OR=2,44; 95%-KI: 1,59-3,75). In Abhängigkeit von vorherigen Ergebnissen zeigten Rauchende im Screeningarm statistisch grenzwertig höhere Rauchentwöhnungsraten im Vergleich zur Kontrolle.
LUSI [94]	T0-T2 (jährlich, selbst berichtet in FB)	Rauchgewohnheiten und Subgruppe mit Effekt der Rauchentwöhnungsberatung auf diese Gewohnheiten	Das Verhältnis von Rauchenden im Screeningarm nahm von 61,6 % (1.249 Personen) auf 58,9 % (1.118 Personen) 1 Jahr nach Randomisierung bis auf 58,2 % (1.122 Personen) 2 Jahre nach Randomisierung ab, im Kontrollarm um 61,1 % (1.236 Personen) auf 56,2 % (1.032 Personen) und 56,6 % (1.102 Personen). Das Verhältnis aktuell Rauchender nahm statistisch signifikant ab, im Screeningarm um 3,4 % ($p < 0,0001$), im Kontrollarm um 4,5 % ($p < 0,0001$), in der gesamten Kohorte um 4,0 % ($p < 0,0001$).
MILD [95]	T0-T4 (Baseline, 1, 3, 6 und 12 Monate nach Einschluss) (Anamnese-erhebung und FB)	Biochemisch verifizierte über 1 Jahr kontinuierliche (bei Monat 3, 6 und 12) Abstinenz vom Rauchen UND Neigung zu einer erfolgreichen Rauchentwöhnung	In der Subgruppe der Teilnehmenden einer Rauchentwöhnungsberatung war die signifikante Abnahme größer (Screening-arm 9,6 % ($p < 0,0001$), Kontrollarm 10,4 % ($p < 0,0001$)) im Vergleich zu den Teilnehmenden ohne Rauchentwöhnungsberatung (Screeningarm 0,8 % ($p = 0,2972$), Kontrollarm 1,6 % ($p = 0,0335$)). Ein multifaktorielles Modell zeigt drei statistisch signifikante Faktoren, welche die Teilnahme an einer Rauchentwöhnungsberatung beeinflussen: weibliches Geschlecht, Alter (60-69 Jahre) und höherer beruflicher Status.
NELSON [91]	T0 - T1 (2,2 ± 0,29 Jahre) (FB)	Effekt von LDCT-Screening auf anhaltende Rauchabstinenz (Ex-Rauchende rauchten weniger als 5 Zigaretten in den 2 Wochen nach dem Rauchstopp)	Kombinationstherapie (Varenicline und Verhaltenstherapie) für Personen mit entsprechender Motivation für Rauchstopp und nach vier Jahren Screening weiterhin rauchend. Zu Monat 12 waren 37/187 Personen (19,8 %) (Screeninggruppe 18/106 (17,0%), Kontrollgruppe 19/81 (23,5 %)), die eine Kombinationstherapie erhielten, kontinuierlich rauchabstinente (biochemisch verifiziert). Zu gleichem Zeitpunkt gab es einen Unterschied zwischen der Punktprävalenz der Rauchergruppen „Kombinationstherapie“ und „keine Kombinationstherapie“ (34 % versus 5,3 %). Die Punktprävalenz der Rauchentwöhnung lag bei 52,4 %, 48,7 %, 33,7 % und 32,6 % zu den Monaten 1, 3, 6, und 12. 30,7 % (28/91) der Personen, die am Ende des dritten Monats mit der Rauchentwöhnungskombination abstinent waren, zeigten einen Rückfall kurz nach dem Ende der Kombinationstherapie.
NELSON [97]	T0 - T1 (2,2 ± 0,29 Jahre) (FB)	Rauchabstinenz in Abhängigkeit vom LDCT-Screeningergebnis (negativ)	Nach einer ITT-Analyse zeigte die Kontrollgruppe zu T1 eine signifikant höhere Punktprävalenz der Rauchabstinenz (OR=1,38; 95%-KI: 1,01-1,90) sowie eine niedrigere zwei Wochen anhaltende (OR=1,40; 95% KI: 1,01-1,92) und kontinuierliche (OR=1,42; 95%-KI: 1,03-1,96) Abstinenzrate im Vergleich zur Screeninggruppe. Ein ähnlicher Anteil in der Screening- und Kontrollgruppe hat die Rauchintensität reduziert (264/497; 53,1 % und 219/407; 53,8 %), 17,7 % (88/497) und 13,8 % (56/407) der Rauchenden erhöhten die Rauchintensität; 29,2 % (145/497) und 32,4 % (132/407) blieben hingegen unverändert. Screening war mit einer niedrigeren anhaltenden Abstinenzrate (14,5 %) verbunden im Vergleich zu keinem Screening (19,1 %) (OR=1,40; 95%-KI: 1,01-1,92, $p < 0,05$). Insgesamt hörten 16,6 % der Teilnehmenden auf zu rauchen, in der erwachsenen Normalbevölkerung sind es nur 3-7 %.



Studie	Rauchgewohnheiten Erhebungszeitpunkt	Zielparameter Rauchentwöhnung	Ergebnisse
NLST – ACRIN [98]	T0-T2 (alle 6 Monate inkl. vor Randomisierung und vor erstem Screening) (FB)	oder unbestimmt; Anzahl der unbestimmten) Veränderung im Rauchverhalten (Punktabstinenz und anhaltende (über 6 Monate) Abstinenz, Motivation für einen Rückfall, neue Ex-Rauchende (< 6 Monate), langzeit Ex-Rauchende (≥ 6 Monate)) Rauchverhalten in Abhängigkeit vom LDCT-Screeningergebnis	Das Ausmaß der Nikotinsucht sagt signifikant die zwei Wochen anhaltende Rauchabstinenz voraus ($p = 0,006$). Das Ergebnis der Screeninguntersuchung hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die zukünftige Rauchabstinenz männlicher Raucher; hatten diese aufgrund eines unbestimmten Screeningergebnisses ein vorgezogenes Kontroll-CT, so zeigten die Raucher eher eine Tendenz, aufzuhören. Während des 5-Jahres Follow-up lagen die jährlichen Stopp-Raten der Punktprävalenz zwischen 11,6 % und 13,4 %. Insgesamt berichteten 48 % der aktuell Rauchenden von einem Rauchstopp-Versuch, 7 % der langjährig Rauchenden hatten einen Rückfall und fingen wieder an zu rauchen. Jedes falsch-positive Screeningergebnis war mit einer nachfolgend erhöhten Punktabstinenz (multivariable hazard ratio (HR)=1,23; 95%-KI: 1,13-1,35) und 6 Monate anhaltenden (HR=1,28; 95%-KI: 1,15-1,43) Abstinenz bei Rauchenden assoziiert. Neue Ex-Rauchende mit ≥ 1 falsch-positiven Screeningergebnis hatten weniger wahrscheinlich einen Rückfall (HR=0,72; 95%-KI: 0,54-0,96). Das Screeningergebnis war bei langjährig Ex-Rauchenden oder bei Baseline-Rauchende, die während des Follow-up das Rauchen beendet haben, nicht mit einem Rückfall assoziiert. Konstant negative Screeningergebnisse waren nicht mit einer größeren Rückfallrate bei langjährig Ex-Rauchenden assoziiert.
NLST – ACRIN [243]	Alle 6 Monate (FB)	Rauchverhalten in Abhängigkeit vom LDCT-Screeningergebnis bezogen auf die im Krankenhaus durch den/die Arzt*in durchgeführten 5As (ask, advice, assess, assist, arrange follow up (fragen, beraten, beurteilen, unterstützen, Follow-up vereinbaren) (Intervention und Exposition)	Die Durchführung von „fragen“, „beraten“ und „beurteilen“ war in multivariaten adjustierten Modellen nicht signifikant mit Rauchstopp (nach Screening) assoziiert. „Unterstützen“ war mit einer 40 % Zunahme der Chance bzgl. des Rauchstopps assoziiert (OR=1,40; 95%-KI: 1,21-1,63), „vereinbaren“ mit 46 % (OR=1,46; 95%-KI: 1,19-1,79). Höheres Bildungsniveau (ORs von 1,14-1,26 für College oder höher versus High School), niedrigere Nikotinabhängigkeit (OR=0,94) und höhere Motivation für einen Rauchstopp (OR=1,28) waren signifikant mit dem Rauchstopp nach der Durchführung von jedem der 5As assoziiert.
NLST – LSS [99]	T0-T7 (T0-T2 wahrscheinlich selbst berichtet, T3-T7 selbst berichtet)	Zusammenhänge zwischen Screeningergebnis und darauffolgendes Rauchverhalten bei Baseline-Rauchenden	In beinahe jedem Jahr nahm das Rauchen für jedes Screeningergebnis über die Zeit hinweg ab. Der höchste Anteil Rauchender findet sich bei denjenigen mit einem unauffälligen Screeningergebnis. Jegliche mittels Screening identifizierte Abnormalität reduziert die Wahrscheinlichkeit für kontinuierliches Rauchen signifikant. In adjustierten Analysen war Rauchentwöhnung stark mit dem Ausmaß der abnormalen Befunde im vorangegangenen Screeningjahr assoziiert ($p < 0,0001$). In multivariablen Analysen war ununterbrochenes Rauchen statistisch signifikant mit dem Screeningergebnis des vorangegangenen Jahres assoziiert ($p < 0,0001$). Das finale Model für kontinuierlich seit Baseline Rauchende zeigte, dass ein erhöhtes Risiko für kontinuierliches Rauchen mit jüngeren Alter, niedrigerer Bildung, alleinistehend, niedrigerem BMI, stärkerer Rauchintensität in der Vergangenheit (Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag), längerer Rauchdauer, Exposition gegenüber Passivrauch zuhause und in der Vergangenheit kein regelmäßiges Pfeife oder Zigarre rauchen. Diese Assoziationen bleiben für die meisten Aussagen bestehen, egal ob das Screening mit CXR oder LDCT durchgeführt wurde.
UKLS [92]	T0, T1 (2 Wochen nach Baseline-Screening-ergebnis oder Kontroll-zuweisung), T2 (bis zu 2 Jahre nach Rekrutierung) (FB)	Rauchgewohnheiten; Effekt von Baseline-Screening-ergebnis auf Rauchentwöhnung	Die Rauchentwöhnungsraten lagen zu T1 bei 14 % (75/527 Screeninggruppe) und 8 % (36/479 Kontrollgruppe) sowie zu T2 bei 24 % (115/488) bzw. 21 % (79/377). Die ITT-Analyse deutet darauf hin, dass die Chancen bzgl. des Rauchstopps zu T1 (adjustierte OR (aOR)=2,38, 95 %-KI: 1,56-3,64; $p < 0,001$) und T2 (aOR=1,60; 95 %-KI: 1,17-2,18; $p = 0,003$) in der Screeninggruppe signifikant höher waren im Vergleich zur Kontrollgruppe. Insgesamt lag die Rauchstopp-Rate zu T1 bei 11 % (11/1006), zu T2 bei 22 % (194/865). Screeningteilnehmende, die eine zusätzliche klinische Intervention benötigten, waren eher geneigt das Rauchen langfristig zu beenden im Vergleich zur Kontrollgruppe (aOR=2,29; 95 %-KI: 1,62-3,22; $p = 0,007$) ebenso wie Teilnehmende, die ein negatives Ergebnis erhielten (aOR=2,43; 95 %-KI: 1,54-3,84; $p < 0,001$). Der Effekt eines negativen Screeningergebnisses



Studie	Rauchgewohnheiten Erhebungszeitpunkt	Zielparameter Rauchentwöhnung	Ergebnisse
			auf die Rauchentwöhnung war zu T1 und T2 in univariablen (T1: $p = 0,09$; T2: $p = 0,08$) und multivariablen ($p = 0,09$ bzw. $p = 0,07$) Analysen nicht signifikant. aOR: adjusted odds ratio; BMI: Body-Mass-Index; CO: Kohlenstoffmonoxid; C.T: Computertomographie; CXR: chest X-ray; FB: Fragebogen; HR: hazard ratio; ITT-Analyse: intention to treat Analyse; LDCT: low-dose CT; OR: odds ratio; ppm: parts per million; T: Screeningzeitpunkt (T0 = Baseline, T1 = 1. Runde, T2 = 2. Runde, etc; T1 = über alle Screeningrunden)



ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACRIN	American College of Radiology Imaging Network
AD	Antidepressiva
AI	artificial-intelligence
ALARA	as low as reasonably achievable
aOR	adjusted odds ratio
a. p.	anterior-posterior
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification
AX	Anxiolytika
BAC	bronchioloalveolar carcinoma
BEIR	Biological Effects of Ionising Radiation
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMI	Body-Mass-Index
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit
BrKrFrühErkV	Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung von Röntgenstrahlung zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen (Brustkrebs-Früherkennungs-Verordnung)
CAD	computer-aided-diagnosis, computer-aided-decision
CE	Conformité Européenne
CO	Kohlenstoffmonoxid
COS	Consequences of Screening
COS-LC	Consequences of Screening - Lung Cancer
CT	Computertomographie
CTDI	Computertomographie-Dosisindex
CTD_{vol}	Volumen-Computertomographie-Dosisindex
CXR	chest X-ray
$DDREF$	dose and dose rate effectiveness factor
D_{eff}	effektive Dosis
DIN	Deutsche Industrie-Norm
DLP	dose length product
DMS	Deutsche Mammographie-Studie
ear	excess absolute rate
e. g.	exempli gratia
err	excess relative rate
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESTI	European Society of Thoracic Imaging
FB	Fragebogen
FBS	fibrobronchoscopy
FDG	Fluor-18-Fluordesoxyglukose
FNA	fine needle aspirate
FOV	field of view



FP	false positive
FWHM	full width half maximum
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GGN	ground glass nodule
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GROWCAT	nodule category based on volume doubling time
GUMC	Georgetown University Medical Center
Gy	Gray
HR	hazard ratio
HRCT	high resolution computed tomography
HRQoL	health related quality of life
HU	Hounsfield Units
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
i. e.	id est
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IES	Impact of Event Scale
ITT-Analyse	intention to treat analysis
J	Jahre
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LAR	lifetime attributable risk
LC	lung cancer
LDCT	low-dose computed tomography
LET	linear energy transfer
LLP	Liverpool Lung Project
LNT	linear no threshold
LR_0	lifetime baseline risk
LSS	Life Span Study der japanischen Atombombenüberlebenden (im Text 'japanische LSS')
LSS	Lung Screening Study
LYG	life years gained
IV	long volume (Scan-Länge mit 29,5 cm)
MCS	Mental Component Summary
MRT	Magnetresonanztomographie
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NCN	non-calcified nodule
NHS	National Health Service
NODCAT	nodule category based on size
NPV	negativ predictive value
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSN	non-solid nodule
OR	odds ratio
PACS	Picture Archiving and Communication System
p. a.	posterior-anterior



PCS	Physical Component Summary
PET	Positronenemissionstomographie
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcome (Zielkriterien), Studientypen
PKV	private Krankenversicherung
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian
ppm	parts per million
PPV	positiv predictive value
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSN	part-solid nodule
PSF	point spread function
py	pack years
r_0	altersspezifische Spontanrate
RCT	randomized controlled trial
RKI	Robert Koch-Institut
RL	Richtlinie
RR	risk ratio
SCC	smoking cessation counseling
SCLC	small cell lung cancer
SD	standard deviation
SF-12	Short Form Health Survey 12 (Kurzform des SF-36)
SF-36	Short Form Health Survey 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SIF	significant incidental finding
SR	systematic review
SSK	Strahlenschutzkommission
STAI form Y-1	Spielberger State-Trait Anxiety Inventory
STAI-6	6 items of Spielberger State-Trait Anxiety Inventory
STIVORO	Stichting Volksgezondheid en Roken (Niederländisches Expertenzentrum zur Tabakkontrolle)
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz
StrlSchGVwV-Früherkennung	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten
StrlSchV	Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung)
sV	short volume (Scan-Länge mit 22,5 cm)
Sv	Sievert
T	time (Screeningzeitpunkt (T0 = Baseline, T1 = 1. Runde, T2 = 2. Runde, etc; Tt = über alle Screeningrunden))
TN	Teilnehmende
TP	true positive
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic
USPSTF	US Preventive Services Task Force
VAS	visual analogue scale
VATS	video assisted thoracic surgery
VDT	volume doubling time



Zig	Zigaretten
-----	------------



ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Lungenkrebs (ICD-10 C33 und C34) in Deutschland nach Geschlecht [5, 6]	13
Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten je 100.000 Personen nach Geschlecht und Histologie von ausgewählten deutschen Registern (ICD-10 C34) [5]	13
Abbildung 3: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturselektion	18
Abbildung 4: Bewertung des Verzerrungsrisikos für den Endpunkt (Lungenkrebs-)Mortalität.....	27
Abbildung 5: Forest Plot Lungenkrebsmortalität	29
Abbildung 6: Forest Plot Lungenkrebsmortalität unter Berücksichtigung zusätzlicher Studienergebnisse	30
Abbildung 7: Forest Plot Gesamtmortalität.....	31
Abbildung 8: Stadienverteilung als Anteil (%) der Tumoren aller Studien.....	32
Abbildung 9: Ergebnisse der 1. Screeningrunde der LUSI-Studie	35
Abbildung 10: Risikotransfer von einer Bevölkerung mit niedrigen (oben) auf eine Bevölkerung mit hohen Normalraten (unten).....	43
Abbildung 11: Geschlechtsspezifisches zusätzliches Lebenszeitrisko (<i>LAR</i>) für Organdosen von 10 mSv in Abhängigkeit vom Alter bei Exposition für die deutsche Allgemeinbevölkerung gemäß BfS-Ansatz	48
Abbildung 12: Zusätzliche Lebenszeitriskiken <i>LAR</i> (Krebsinzidenz) in Abhängigkeit vom Alter bei Screeningbeginn bei Annahme eines jährlichen LDCT-Screenings bis zum Alter von 75 Jahren für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy.....	49
Abbildung 13: Zusätzliche Lebenszeitriskiken <i>LAR</i> (Krebsinzidenz) in Abhängigkeit vom Alter bei Screeningbeginn bei Annahme eines jährlichen LDCT-Screenings über zehn Jahre für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy.....	49
Abbildung 14: Geschlechtsspezifisches Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Annahme einer Reduktion der Lungenkrebsmortalität von 15 % sowie verschiedener Screeningszenarien für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy.....	50
Abbildung 15: Geschlechtsspezifische Reduktion der Lungenkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen für verschiedene Screeningszenarien und für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy.....	51
Abbildung 16: Geschlechtsspezifische Reduktion der Lungenkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen, für ein LDCT-Screening bis zum Alter 75 in Abhängigkeit von Alter bei Screeningbeginn für ein repräsentatives LDCT-Protokoll mit $CTDI_{vol} = 1$ mGy	51
Abbildung 17: Abgrenzung zwischen Früherkennung und klinischer Abklärung/Therapie im Rahmen der Versorgung als Patient*in.....	57
Abbildung 18: Ablauf der Maßnahmen im Rahmen des Früherkennungsprozesses sowie der Versorgung als Patient*in	59
Anhang A.1 - Abbildung 19: Mögliche Zugangswege zur Früherkennung im Zusammenspiel zwischen Lungenkrebszentrum und seinen assoziierten Einrichtungen	89



TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Forschungsfrage im PICOS-Schema	15
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturselektion.....	17
Tabelle 3: Berücksichtigte Publikationen zu eingeschlossenen RCT mit Angaben zu relevanten Outcomes	19
Tabelle 4: Studiendesign und Einschlusskriterien.....	21
Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation.....	22
Tabelle 6: Technische Angaben zu den verwendeten CT-Geräten	23
Tabelle 7: Definition der Interventionsschwelle, Befundungsschema für Screening-LDCT und Konformität mit Studienprotokoll	24
Tabelle 8: Untersuchte Endpunkte der eingeschlossenen systematischen Reviews	26
Tabelle 9: Geschlechtsunterschiede in der Reduktion der Lungenkrebsmortalität durch LDCT-Screening... 30	
Tabelle 10: Angaben zur Testgüte	33
Tabelle 11: Testcharakteristika der Screening-LDCT	34
Tabelle 12: Strahlenexposition	35
Tabelle 13: Invasive Abklärungsdiagnostik und Komplikationen	36
Tabelle 14: Berechnete Wahrscheinlichkeit $P_{\text{screening}}^3$, dass ein mittels LDCT-Screening entdeckter Lungentumor eine Überdiagnose darstellt	38
Tabelle 15: Zufallsbefunde in der Screeninggruppe.....	38
Tabelle 16: S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ [8]	40
Tabelle 17: Übersicht über internationale Leitlinien und empfohlene Teilnahmekriterien zum Zeitpunkt der Bewertung	41
Tabelle 18: Unterschiede zwischen BEIR VII-Modell und BfS-Ansatz basierend auf BEIR VII-Modell	47
Tabelle 19: Technische Anforderungen an Akquisition, Bildrekonstruktion und Befundungssoftware	71
Tabelle 20: Befundungsschema für fokale Lungenläsionen.....	76
Tabelle 21: Entscheidungsmatrix für Befunde nach Überschreiten der Schwellenkriterien.....	76
Anhang B.1 - Tabelle 22: Recherchesyntax in PubMed.....	94
Anhang B.2 - Tabelle 23: In die systematische Literaturübersicht eingeschlossene Publikationen	94
Anhang B.5 - Tabelle 24: Abklärungsschemata	109
Anhang B.6 - Tabelle 25: Mortalität	112
Anhang B.6 - Tabelle 26: Lungenkrebsinzidenz.....	113
Anhang B.6 - Tabelle 27: Anzahl Tumoren nach Stadium	114
Anhang B.6 - Tabelle 28: Lungentumoren nach Histologie.....	115
Anhang B.7 - Tabelle 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder psychosoziale Konsequenzen – Studiendesign und Zusammenfassung der Ergebnisse	116
Anhang B.8 - Tabelle 30: Studiendesign und Rauchverhalten über die Zeit in beiden Studienarmen	120
Anhang B.8 - Tabelle 31: Erhebungszeitpunkte und Zielparameter sowie zusammenfassende Ergebnisse zum Rauchverhalten	123



LITERATURVERZEICHNIS

1. Bundesministerium für Umwelt and Naturschutz und nukleare Sicherheit, *Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StriSchGVwV-Früherkennung) vom 12. Dezember 2018*, in *Bundesanzeiger*. 14.12.2018.
2. Deutsche Krebsgesellschaft. *Basis-Informationen Krebs - Definition und Häufigkeit des Lungenkrebs*. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/definition/lunge-seite-1.html>, Zugriff: 28.05.2020.
3. Robert Koch Institut. *Lungenkrebs (Bronchialkarzinom)*. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html, Zugriff: 28.05.2020.
4. Robert Koch Institut, *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019, Robert Koch-Institut.
5. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016, Robert Koch-Institut.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Lungenkrebs (ICD-10 C33 und C34) in Deutschland nach Geschlecht (Online-Abbildung 2.4.o2)*. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/GrafikenOnline/2_4_o2.png?blob=publicationFile, Zugriff: 28.05.2020.
7. Travis, W.D., et al., *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. 4 ed. Vol. 7. 2015, Lyon: IARC Press.
8. AWMF, *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. AWMF-Registernummer: 020/007OL, 2018.
9. Yau, G., M. Lock, and G. Rodrigues, *Systematic review of baseline low-dose CT lung cancer screening*. *Lung Cancer*, 2007. **58**(2): p. 161-70.
10. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. *BMJ*, 2009. **339**: p. b2535.
11. Higgins, J., et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (2019)*. <https://training.cochrane.org/handbook>,
12. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *BMJ*, 2011. **343**: p. d5928.
13. Becker, N., et al., *Lung cancer mortality reduction by LDCT screening - Results from the randomized German LUSI trial*. *Int J Cancer*, 2020. **146**(6): p. 1503-1513.
14. de Koning, H.J., et al., *Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(6): p. 503-513.
15. National Lung Screening Trial Research Team, *Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial*. *J Thorac Oncol*, 2019. **14**(10): p. 1732-1742.
16. Garg, K., et al., *Randomized controlled trial with low-dose spiral CT for lung cancer screening: feasibility study and preliminary results*. *Radiology*, 2002. **225**(2): p. 506-10.
17. Spiro, S.G. and A. Hackshaw, *Research in progress--LungSEARCH: a randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in a high-risk group*. *Thorax*, 2016. **71**(1): p. 91-3.
18. Yang, W., et al., *Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: Results of the baseline screening*. *Lung Cancer*, 2018. **117**: p. 20-26.
19. Infante, M., et al., *Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. **191**(10): p. 1166-75.
20. Infante, M., et al., *Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm*. *J Thorac Oncol*, 2011. **6**(2): p. 327-35.
21. Blanchon, T., et al., *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)*. *Lung Cancer*, 2007. **58**(1): p. 50-8.
22. Saghir, Z., et al., *CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT*. *Thorax*, 2012. **67**(4): p. 296-301.



23. Wille, M.M., et al., *Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(5): p. 542-51.
24. Aggestrup, L.M., et al., *Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: a randomised controlled trial*. BMJ Open, 2012. **2**(2): p. e000663.
25. Kaerlev, L., et al., *CT-Screening for lung cancer does not increase the use of anxiolytic or antidepressant medication*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 188.
26. Rasmussen, J.F., et al., *Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST)*. Lung Cancer, 2015. **87**(1): p. 65-72.
27. Paci, E., et al., *Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial*. Thorax, 2017. **72**(9): p. 825-831.
28. Lopes Pegna, A., et al., *Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT*. Lung Cancer, 2009. **64**(1): p. 34-40.
29. Lopes Pegna, A., et al., *Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial*. J Thorac Oncol, 2013. **8**(7): p. 866-75.
30. Mascalchi, M., et al., *Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(2): p. 421-9.
31. Mascalchi, M., et al., *Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT*. Br J Radiol, 2012. **85**(1016): p. 1134-9.
32. Doroudi, M., P.F. Pinsky, and P.M. Marcus, *Lung Cancer Mortality in the Lung Screening Study Feasibility Trial*. JNCI Cancer Spectr, 2018. **2**(3): p. pky042.
33. Gohagan, J.K., et al., *Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer*. Lung Cancer, 2005. **47**(1): p. 9-15.
34. Pinsky, P.F., et al., *Diagnostic procedures after a positive spiral computed tomography lung carcinoma screen*. Cancer, 2005. **103**(1): p. 157-63.
35. Croswell, J.M., et al., *Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2010. **152**(8): p. 505-12, W176-80.
36. Becker, N., et al., *Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(6): p. 890-6.
37. Becker, N., et al., *Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round*. J Cancer Res Clin Oncol, 2012. **138**(9): p. 1475-86.
38. Pastorino, U., et al., *Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial*. Eur J Cancer Prev, 2012. **21**(3): p. 308-15.
39. Pastorino, U., et al., *Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial*. Ann Oncol, 2019.
40. Sverzellati, N., et al., *Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen*. Eur Radiol, 2016. **26**(11): p. 3821-3829.
41. Yousaf-Khan, U., et al., *Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval*. Thorax, 2017. **72**(1): p. 48-56.
42. van Klaveren, R.J., et al., *Management of lung nodules detected by volume CT scanning*. N Engl J Med, 2009. **361**(23): p. 2221-9.
43. Horeweg, N., et al., *Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial*. Eur Respir J, 2013. **42**(6): p. 1659-67.
44. Horeweg, N., et al., *Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. 1342-50.
45. Van't Westeinde, S.C., et al., *Complications following lung surgery in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(3): p. 420-9.
46. van den Bergh, K.A., et al., *Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial)*. Cancer, 2008. **113**(2): p. 396-404.
47. van den Bergh, K.A., et al., *Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial*. Eur Respir J, 2011. **38**(1): p. 154-61.
48. National Lung Screening Trial Research Team, et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med, 2011. **365**(5): p. 395-409.



49. Pinsky, P.F., et al., *The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology*. *Cancer*, 2013. **119**(22): p. 3976-83.
50. National Lung Screening Trial Research Team, et al., *Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(21): p. 1980-91.
51. Patz, E.F., Jr., et al., *Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer*. *JAMA Intern Med*, 2014. **174**(2): p. 269-74.
52. Nguyen, X.V., et al., *Extrapulmonary Findings and Malignancies in Participants Screened With Chest CT in the National Lung Screening Trial*. *J Am Coll Radiol*, 2017. **14**(3): p. 324-330.
53. Black, W.C., et al., *Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(19): p. 1793-802.
54. Larke, F.J., et al., *Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial*. *AJR Am J Roentgenol*, 2011. **197**(5): p. 1165-9.
55. Lee, C., et al., *Body Size-Specific Organ and Effective Doses of Chest CT Screening Examinations of the National Lung Screening Trial*. *AJR Am J Roentgenol*, 2017. **208**(5): p. 1082-1088.
56. Field, J.K., et al., *The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer*. *Health Technol Assess*, 2016. **20**(40): p. 1-146.
57. Brain, K., et al., *Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial*. *Thorax*, 2016. **71**(11): p. 996-1005.
58. Field, J.K., et al., *UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening*. *Thorax*, 2016. **71**(2): p. 161-70.
59. Gohagan, J., et al., *Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute*. *Chest*, 2004. **126**(1): p. 114-21.
60. Oudkerk, M. and M.A. Heuvelmans, *Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study*. *JBR-BTR*, 2013. **96**(3): p. 163-6.
61. Ebell, M.H., M. Bentivegna, and C. Hulme, *Cancer-Specific Mortality, All-Cause Mortality, and Overdiagnosis in Lung Cancer Screening Trials: A Meta-Analysis*. *Ann Fam Med*, 2020. **18**(6): p. 545-552.
62. Hoffman, R.M., et al., *Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis*. *J Gen Intern Med*, 2020. **35**(10): p. 3015-3025.
63. Hunger, T., et al., *Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Diagnostics (Basel)*, 2021. **11**(6).
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie*. IQWiG-Berichte – Nr. 982, 2020.
65. Bach, P.B., et al., *Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review*. *JAMA*, 2012. **307**(22): p. 2418-29.
66. Black, C., et al., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic reviews*. *Health Technology Assessment*, 2006. **10**(3): p. iii-iv, ix-x, 1-90.
67. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), *Low-Dose Computed Tomography for Lung Cancer Screening: A Review of the Clinical Effectiveness, Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines*. 2015.
68. Coureau, G., et al., *Low-dose computed tomography screening for lung cancer in populations highly exposed to tobacco: A systematic methodological appraisal of published randomised controlled trials*. *Eur J Cancer*, 2016. **61**: p. 146-56.
69. Fu, C., et al., *A meta-analysis: is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population?* *Clin Respir J*, 2016. **10**(3): p. 333-41.
70. Gopal, M., et al., *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials*. *J Thorac Oncol*, 2010. **5**(8): p. 1233-9.
71. Humphrey, L., et al., *Screening for Lung Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation*. 2013.



72. Humphrey, L.L., et al., *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation*. Ann Intern Med, 2013. **159**(6): p. 411-420.
73. Institute of Health Economics, *Low dose computed tomography for the screening of lung cancer in adults*. 2014.
74. Manser, R., et al., *Screening for lung cancer (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(6).
75. Mazzone, P.J., et al., *Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. Chest, 2018.
76. Canadian Task Force on Preventive Health Care, et al., *Screening for Lung Cancer: Systematic Review and Meta-analyses*. 2015.
77. Seigneurin, A., et al., *A systematic review of the characteristics associated with recall rates, detection rates and positive predictive values of computed tomography screening for lung cancer*. Ann Oncol, 2014. **25**(4): p. 781-91.
78. Slatore, C.G., et al., *Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review*. J Thorac Oncol, 2014. **9**(7): p. 927-34.
79. Snowsill, T., et al., *Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2018. **22**(69): p. 1-276.
80. Usman Ali, M., et al., *Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. Prev Med, 2016. **89**: p. 301-14.
81. Wang, Z., et al., *Can CT Screening Give Rise to a Beneficial Stage Shift in Lung Cancer Patients? Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(10): p. e0164416.
82. Zhou, Q., et al., *[China National Lung Cancer Screening Guideline with Low-dose Computed Tomography (2018 version)]*. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2018. **21**(2): p. 67-75.
83. Wu, G.X., et al., *Psychological Burden Associated With Lung Cancer Screening: A Systematic Review*. Clin Lung Cancer, 2016. **17**(5): p. 315-324.
84. van den Bergh, K.A., et al., *Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON)*. Br J Cancer, 2010. **102**(1): p. 27-34.
85. van den Bergh, K.A., et al., *Informed decision making does not affect health-related quality of life in lung cancer screening (NELSON trial)*. Eur J Cancer, 2010. **46**(18): p. 3300-6.
86. Heleno, B., V. Siersma, and J. Brodersen, *Estimation of Overdiagnosis of Lung Cancer in Low-Dose Computed Tomography Screening: A Secondary Analysis of the Danish Lung Cancer Screening Trial*. JAMA Intern Med, 2018. **178**(10): p. 1420-1422.
87. Reich, J.M. and J.S. Kim, *Current Controversies in Cardiothoracic Imaging: Low-dose Computerized Tomographic Overdiagnosis of Lung Cancer is Substantial; Its Consequences are Underappreciated-Point*. J Thorac Imaging, 2019.
88. Brodersen, J., et al., *Overdiagnosis of lung cancer with low-dose computed tomography screening: meta-analysis of the randomised clinical trials*. Breathe (Sheff), 2020. **16**(1): p. 200013.
89. Pedersen, J.H., et al., *The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round*. J Thorac Oncol, 2009. **4**(5): p. 608-14.
90. van de Wiel, J.C., et al., *Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT*. Eur Radiol, 2007. **17**(6): p. 1474-82.
91. van der Aalst, C.M., et al., *Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial*. Thorax, 2010. **65**(7): p. 600-5.
92. Brain, K., et al., *Impact of low-dose CT screening on smoking cessation among high-risk participants in the UK Lung Cancer Screening Trial*. Thorax, 2017. **72**(10): p. 912-918.
93. Ashraf, H., et al., *Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme*. Thorax, 2014. **69**(6): p. 574-9.
94. Bade, M., et al., *Effect of smoking cessation counseling within a randomised study on early detection of lung cancer in Germany*. J Cancer Res Clin Oncol, 2016. **142**(5): p. 959-68.
95. Pozzi, P., et al., *A combined smoking cessation intervention within a lung cancer screening trial: a pilot observational study*. Tumori, 2015. **101**(3): p. 306-11.



96. Ashraf, H., et al., *Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)*. Thorax, 2009. **64**(5): p. 388-92.
97. van der Aalst, C.M., et al., *The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence*. Eur Respir J, 2011. **37**(6): p. 1466-73.
98. Clark, M.A., et al., *The Relations Between False Positive and Negative Screens and Smoking Cessation and Relapse in the National Lung Screening Trial: Implications for Public Health*. Nicotine Tob Res, 2016. **18**(1): p. 17-24.
99. Tammemagi, M.C., et al., *Impact of lung cancer screening results on smoking cessation*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(6): p. dju084.
100. Sagawa, M., et al., *Revised Recommendations (2010 Edition) on Lung Cancer Screening in "Lung Cancer Clinical Practice Guidelines" of the Japanese Lung Cancer Society*. Japanese Journal of Lung Cancer, 2012. **52**(6): p. 938-942.
101. Jaklitsch, M.T., et al., *The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(1): p. 33-8.
102. Wender, R., et al., *American Cancer Society lung cancer screening guidelines*. CA Cancer J Clin, 2013. **63**(2): p. 107-17.
103. American Lung Association, *Providing guidance on lung cancer screening to patients and physicians. An Update from the American Lung Association Lung Cancer Screening Committee*. 2015.
104. Wood, D.E., et al., *Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2018. **16**(4): p. 412-441.
105. Moyer, V.A. and U.S.P.S.T. Force, *Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med, 2014. **160**(5): p. 330-8.
106. Canadian Task Force on Preventive Health Care, *Recommendations on screening for lung cancer*. CMAJ, 2016.
107. American Academy of Family Physicians. *Lung cancer clinical recommendations (2013)*. <https://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/lung-cancer.html>, Zugriff: 23.01.2020.
108. Australian Government Standing Committee on Screening. *Position Statement: Lung Cancer Screening using Low-Dose Computed Tomography (2015)*. [http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/content/EA40B7C67280E5C8CA257CEE00012DA1/\\$File/Position%20Statement-%20Lung%20Cancer%20Screening%20using%20Low-Dose%20Computed%20Tomography.pdf](http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/content/EA40B7C67280E5C8CA257CEE00012DA1/$File/Position%20Statement-%20Lung%20Cancer%20Screening%20using%20Low-Dose%20Computed%20Tomography.pdf), Zugriff: 21.10.2020.
109. UK National Screening Committee. *The UK NSC recommendation on Lung cancer screening in adult cigarette smokers (2006)*. <https://legacyscreening.phe.org.uk/lungcancer>, Zugriff: 23.01.2020.
110. Land, C.E., *Statistical limitations in relation to sample size*. Environ Health Perspect, 1981. **42**: p. 15-21.
111. International Commission on Radiological Protection, *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Ann ICRP, 2008. **37**: p. 2-4.
112. National Research Council, *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. 2006, Washington, DC: The National Academies Press. 422.
113. Strahlenschutzkommission. *Dosis- und Dosisleistungs-Effektivitätsfaktor (DDREF) - Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung*. https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2014/DDREF.pdf, Zugriff: 05.06.2020.
114. Ozasa, K., E.J. Grant, and K. Kodama, *Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring*. J Epidemiol, 2018. **28**(4): p. 162-169.
115. Ron, E., et al., *Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies*. Radiat Res, 1995. **141**(3): p. 259-77.
116. Preston, D.L., et al., *Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts*. Radiat Res, 2002. **158**(2): p. 220-35.
117. Boice, J.D., et al., *Frequent Chest X-Ray Fluoroscopy and Breast Cancer Incidence among Tuberculosis Patients in Massachusetts*. Radiation Research, 1991. **125**(2): p. 214-222.
118. Nekolla EA, G.J., Brix G, *Strahlenrisiko infolge von Mammographie-Screening-Untersuchungen für Frauen unter 50 Jahren*. Z Med Phys, 2008. **18**(3): p. 170-179.



119. Strahlenschutzkommission. *Evaluierung von Nutzen und Risiken im qualitätsgesicherten Mammographie-Screening in Deutschland - Empfehlung der Strahlenschutzkommission.* https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2008/Nutzen_Mammographiescreening.pdf?__blob=publicationFile, Zugriff: 05.06.2020.
120. Preston, D.L., et al., *Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998.* Radiat Res, 2007. **168**(1): p. 1-64.
121. Gilbert, E.S., et al., *Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects.* Radiat Res, 2003. **159**(2): p. 161-73.
122. Weiss, H.A., S.C. Darby, and R. Doll, *Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis.* Int J Cancer, 1994. **59**(3): p. 327-38.
123. Leuraud, K., et al., *Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners.* Radiat Res, 2011. **176**(3): p. 375-87.
124. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, *Effects of Ionizing Radiation - UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes.* Vol. I. 2008, New York: United Nations.
125. Pierce, D.A., G.B. Sharp, and K. Mabuchi, *Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors.* Radiat Res, 2003. **159**(4): p. 511-20.
126. Cahoon, E.K., et al., *Lung, Laryngeal and Other Respiratory Cancer Incidence among Japanese Atomic Bomb Survivors: An Updated Analysis from 1958 through 2009.* Radiat Res, 2017. **187**(5): p. 538-548.
127. Furukawa, K., et al., *Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors.* Radiat Res, 2010. **174**(1): p. 72-82.
128. Grant, E.J., et al., *Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009.* Radiat Res, 2017. **187**(5): p. 513-537.
129. Ozasa, K., et al., *Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases.* Radiat Res, 2012. **177**(3): p. 229-43.
130. Brix, G., et al., *Assessment of a theoretical formalism for dose estimation in CT: an anthropomorphic phantom study.* Eur Radiol, 2004. **14**(7): p. 1275-84.
131. Bain, C., et al., *Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking.* J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(11): p. 826-34.
132. Rampinelli, C., et al., *Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis.* BMJ, 2017. **356**: p. j347.
133. Ten Haaf, K., et al., *A comparative modeling analysis of risk-based lung cancer screening strategies.* J Natl Cancer Inst, 2019.
134. Katki, H.A., et al., *Implications of Nine Risk Prediction Models for Selecting Ever-Smokers for Computed Tomography Lung Cancer Screening.* Ann Intern Med, 2018. **169**(1): p. 10-19.
135. Gierada, D.S., et al., *Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination.* J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(11).
136. Nishi, S.P.E., et al., *Use of Imaging and Diagnostic Procedures After Low-Dose CT Screening for Lung Cancer.* Chest, 2020. **157**(2): p. 427-434.
137. Walker, B.L., et al., *Surgical Outcomes in a Large, Clinical, Low-Dose Computed Tomographic Lung Cancer Screening Program.* Ann Thorac Surg, 2015. **100**(4): p. 1218-23.
138. Huo, J., et al., *Complication Rates and Downstream Medical Costs Associated With Invasive Diagnostic Procedures for Lung Abnormalities in the Community Setting.* JAMA Intern Med, 2019. **179**(3): p. 324-332.
139. Ten Haaf, K. and H.J. de Koning, *Overdiagnosis in lung cancer screening: why modelling is essential.* J Epidemiol Community Health, 2015. **69**(11): p. 1035-9.
140. de Koning, H.J., et al., *Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force.* Ann Intern Med, 2014. **160**(5): p. 311-20.
141. Heuvelmans, M.A. and M. Oudkerk, *Appropriate screening intervals in low-dose CT lung cancer screening.* Transl Lung Cancer Res, 2018. **7**(3): p. 281-287.



142. Robbins, H.A., et al., *Identification of Candidates for Longer Lung Cancer Screening Intervals Following a Negative Low-Dose Computed Tomography Result*. J Natl Cancer Inst, 2019. **111**(9): p. 996-999.
143. Weiss, N. and M. Rossing, *Healthy Screenee Bias in Epidemiologic Studies of Cancer Incidence*. Epidemiology, 1996. **7**(3319-322).
144. Stang, A., et al., *Lung Cancer Screening Using Low Dose CT Scanning in Germany. Extrapolation of results from the National Lung Screening Trial*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(38): p. 637-44.
145. Swart, E., et al., *[Quality assurance by improved cooperation structures. The example of decentralized early detection mammography]*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 1995. **55**(10): p. 559-65.
146. Gibis, B., et al., *Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland". Das Mammographie-Screening zur Brustkrebsfrüherkennung*. 1998.
147. Kauczor, H.U., et al., *ESR/ERS statement paper on lung cancer screening*. Eur Radiol, 2020. **30**(6): p. 3277-3294.
148. *Nationaler Krebsplan - Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse*. 2017, Bonn: Bundesministerium für Gesundheit - Referat 315 „Nicht übertragbare Krankheiten“.
149. Fintelmann, F.J., et al., *The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program*. Radiographics, 2015. **35**(7): p. 1893-908.
150. Campo, M.J. and I.T. Lennes, *Managing Patients With Screen-Detected Nodules: The Nodule Clinic*. Semin Roentgenol, 2017. **52**(3): p. 161-165.
151. Hofmann-Preiss, K. and B. Rehbock, *[Early recognition of lung cancer in workers occupationally exposed to asbestos]*. Radiologe, 2016. **56**(9): p. 810-6.
152. Field, J.K., et al., *The International Association Study Lung Cancer (IASLC) Strategic Screening Advisory Committee (SSAC) response to the USPSTF recommendations*. J Thorac Oncol, 2014. **9**(2): p. 141-3.
153. Kauczor, H.U., et al., *ESR/ERS white paper on lung cancer screening*. Eur Radiol, 2015. **25**(9): p. 2519-31.
154. Lange, C., et al., *Data Resource Profile: German Health Update (GEDA)--the health interview survey for adults in Germany*. Int J Epidemiol, 2015. **44**(2): p. 442-50.
155. Tammemagi, M.C., et al., *Selection criteria for lung-cancer screening*. N Engl J Med, 2013. **368**(8): p. 728-36.
156. Hüsing, A. and R. Kaaks, *Risk prediction models versus simplified selection criteria to determine eligibility for lung cancer screening: an analysis of German federal-wide survey and incidence data*. Eur J Epidemiol, 2020.
157. Han, S.S., et al., *The impact of overdiagnosis on the selection of efficient lung cancer screening strategies*. Int J Cancer, 2017. **140**(11): p. 2436-2443.
158. Ten Haaf, K., et al., *Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada*. PLoS Med, 2017. **14**(2): p. e1002225.
159. Tomonaga, Y., et al., *Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking-A modelling study*. Lung Cancer, 2018. **121**: p. 61-69.
160. Treskova, M., et al., *Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting*. BMC Med, 2017. **15**(1): p. 162.
161. Mascalchi, M. and L. Sali, *Lung cancer screening with low dose CT and radiation harm-from prediction models to cancer incidence data*. Ann Transl Med, 2017. **5**(17): p. 360.
162. Pinsky, P.F., C.R. Bellinger, and D.P. Miller, Jr., *False-positive screens and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial: Implications for shared decision-making*. J Med Screen, 2018. **25**(2): p. 110-112.
163. Ten Haaf, K., et al., *Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study*. PLoS Med, 2017. **14**(4): p. e1002277.
164. Li, K., et al., *Selecting High-Risk Individuals for Lung Cancer Screening: A Prospective Evaluation of Existing Risk Models and Eligibility Criteria in the German EPIC Cohort*. Cancer Prev Res (Phila), 2015. **8**(9): p. 777-85.



165. Bach, P.B. and M.K. Gould, *When the average applies to no one: personalized decision making about potential benefits of lung cancer screening*. Ann Intern Med, 2012. **157**(8): p. 571-3.
166. Katki, H.A., et al., *Development and Validation of Risk Models to Select Ever-Smokers for CT Lung Cancer Screening*. Jama, 2016. **315**(21): p. 2300-11.
167. Tanner, N.T. and G.A. Silvestri, *Shared Decision-making and Lung Cancer Screening: Let's Get the Conversation Started*. Chest, 2019. **155**(1): p. 21-24.
168. Politi, M.C., J.L. Studts, and J.W. Hayslip, *Shared decision making in oncology practice: what do oncologists need to know?* Oncologist, 2012. **17**(1): p. 91-100.
169. Parsons, A., et al., *Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis*. BMJ, 2010. **340**: p. b5569.
170. Wormanns, D., et al., *Joint Statement of the German Radiological Society and the German Respiratory Society on a Quality-Assured Early Detection Program for Lung Cancer with Low-Dose CT*. Rofo, 2019. **191**(11): p. 993-997.
171. Fucito, L.M., et al., *Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. Cancer, 2016. **122**(8): p. 1150-9.
172. *(Muster-)Weiterbildungsordnung 2018 in der Fassung vom 20.09.2019* 2019, Berlin: Bundesärztekammer.
173. Kassenärztliche Bundesvereinigung and GKV-Spitzenverband, *Versorgung im Rahmen des Programms zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening, Anlage 9.2 BMV Ärzte*. 2018.
174. Kazerooni, E.A., et al., *ACR CT Accreditation Program and the Lung Cancer Screening Program Designation*. J Am Coll Radiol, 2016. **13**(2 Suppl): p. R30-4.
175. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen*, Gemeinsamer Bundesausschuss, Editor. 2019, Bundesanzeiger.
176. European Society of Thoracic Imaging. *ESTI Diploma*. <https://www.myesti.org/diploma/>, Zugriff: 04.05.2020.
177. *European Training Curriculum for Sub-specialisation in Radiology. Curriculum for the Level III Training Programme (Sub specialisation beyond Year 5)*. February 2020 ed. 2020, Vienna: European Society of Radiology.
178. ICRP, *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.*, in *ICRP Publication 103*. 2007.
179. Statistisches Bundesamt. *Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2017*. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179005.html>, Zugriff: 21.02.2020.
180. ICRP, *Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values*, in *ICRP Publication 89*. 2002.
181. Schmidt, B.T., et al., *Dose Optimization for Computed Tomography Localizer Radiographs for Low-Dose Lung Computed Tomography Examinations*. Invest Radiol, 2017. **52**(2): p. 81-86.
182. Fujita, M., et al., *Lung cancer screening with ultra-low dose CT using full iterative reconstruction*. Jpn J Radiol, 2017. **35**(4): p. 179-189.
183. Messerli, M., et al., *Ultralow dose CT for pulmonary nodule detection with chest x-ray equivalent dose - a prospective intra-individual comparative study*. Eur Radiol, 2017. **27**(8): p. 3290-3299.
184. Messerli, M., et al., *Computer-aided detection (CAD) of solid pulmonary nodules in chest x-ray equivalent ultralow dose chest CT - first in-vivo results at dose levels of 0.13mSv*. Eur J Radiol, 2016. **85**(12): p. 2217-2224.
185. Hoyer, J., et al., *Organ doses from CT localizer radiographs: Development, validation, and application of a Monte Carlo estimation technique*. Medical Physics, 2019. **46**(11): p. 5262-5272.
186. Schmidt, B., et al., *Assessment of patient dose from CT localizer radiographs*. Med Phys, 2013. **40**(8): p. 084301.
187. Saltybaeva, N., A. Krauss, and H. Alkadhi, *Technical Note: Radiation dose reduction from computed tomography localizer radiographs using a tin spectral shaping filter*. Med Phys, 2019. **46**(2): p. 544-549.



188. Kachelrieß, M. and W.A. Kalender, *Presampling, algorithm factors, and noise: Considerations for CT in particular and for medical imaging in general*. Medical Physics, 2005. **32**(5): p. 1321-1334.
189. Klein, L., et al., *Effects of Detector Sampling on Noise Reduction in Clinical Photon-Counting Whole-Body Computed Tomography*. Investigative Radiology, 2020. **55**(2): p. 111-119.
190. Urikura, A., et al., *Overranging and overbeaming measurement in area detector computed tomography: A method for simultaneous measurement in volume helical acquisition*. J Appl Clin Med Phys, 2019. **20**(7): p. 160-165.
191. Yang, K., et al., *Characterization of dynamic collimation mechanisms for helical CT scans with direct measurements*. Phys Med Biol, 2019. **64**(21): p. 215006.
192. Apfalter, G., et al., *High-pitch low-voltage CT coronary artery calcium scoring with tin filtration: accuracy and radiation dose reduction*. Eur Radiol, 2018. **28**(7): p. 3097-3104.
193. Dewes, P., et al., *Low-dose abdominal computed tomography for detection of urinary stone disease - Impact of additional spectral shaping of the X-ray beam on image quality and dose parameters*. Eur J Radiol, 2016. **85**(6): p. 1058-62.
194. Jeon, J.Y., et al., *The effect of tube voltage combination on image artefact and radiation dose in dual-source dual-energy CT: comparison between conventional 80/140 kV and 80/150 kV plus tin filter for gout protocol*. Eur Radiol, 2019. **29**(3): p. 1248-1257.
195. Leyendecker, P., et al., *Prospective evaluation of ultra-low-dose contrast-enhanced 100-kV abdominal computed tomography with tin filter: effect on radiation dose reduction and image quality with a third-generation dual-source CT system*. Eur Radiol, 2019. **29**(4): p. 2107-2116.
196. Weis, M., et al., *Radiation Dose Comparison Between 70 kVp and 100 kVp With Spectral Beam Shaping for Non-Contrast-Enhanced Pediatric Chest Computed Tomography: A Prospective Randomized Controlled Study*. Invest Radiol, 2017. **52**(3): p. 155-162.
197. Wuest, W., et al., *Low-Dose CT of the Paranasal Sinuses: Minimizing X-Ray Exposure with Spectral Shaping*. Eur Radiol, 2016. **26**(11): p. 4155-4161.
198. *Breast cancer screening*. IARC Handbooks of Cancer Prevention, ed. n.e. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Vol. 15. 2016, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
199. Zhao, Y., et al., *Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume*. Eur Radiol, 2012. **22**(10): p. 2076-84.
200. Silva, M., et al., *Detection of Subsolid Nodules in Lung Cancer Screening: Complementary Sensitivity of Visual Reading and Computer-Aided Diagnosis*. Invest Radiol, 2018. **53**(8): p. 441-449.
201. Ciompi, F., et al., *Corrigendum: Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 46878.
202. Xu, D.M., et al., *Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial*. Lung Cancer, 2006. **54**(2): p. 177-84.
203. American College of Radiology. *Lung CT Screening Reporting & Data System (Lung-RADS)*. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>, Zugriff: 11.03.2020.
204. Pinsky, P.F., et al., *Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment*. Ann Intern Med, 2015. **162**(7): p. 485-91.
205. McKee, B.J., et al., *Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program*. J Am Coll Radiol, 2015. **12**(3): p. 273-6.
206. Callister, M.E., et al., *British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules*. Thorax, 2015. **70 Suppl 2**: p. ii1-ii54.
207. MacMahon, H., et al., *Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017*. Radiology, 2017. **284**(1): p. 228-243.
208. Henschke, C. *International Early Lung Cancer Action Program: Screening Protocol*. <https://www.ielcap.org/protocols>, Zugriff: 06.05.2020.
209. van Riel, S.J., et al., *Malignancy risk estimation of screen-detected nodules at baseline CT: comparison of the PanCan model, Lung-RADS and NCCN guidelines*. Eur Radiol, 2017. **27**(10): p. 4019-4029.
210. Black, W.C., *The Complementary Roles of the Vancouver Risk Calculator and Lung-RADS in Lung Cancer Screening*. Radiology, 2019. **291**(1): p. 212-213.



211. White, C.S., et al., *Vancouver Risk Calculator Compared with ACR Lung-RADS in Predicting Malignancy: Analysis of the National Lung Screening Trial*. *Radiology*, 2019. **291**(1): p. 205-211.
212. Rydzak, C.E., et al., *Quality assurance and quantitative imaging biomarkers in low-dose CT lung cancer screening*. *Br J Radiol*, 2018. **91**(1090): p. 20170401.
213. Han, D., et al., *Influence of lung nodule margin on volume- and diameter-based reader variability in CT lung cancer screening*. *Br J Radiol*, 2018. **91**(1090): p. 20170405.
214. Han, D., M.A. Heuvelmans, and M. Oudkerk, *Volume versus diameter assessment of small pulmonary nodules in CT lung cancer screening*. *Transl Lung Cancer Res*, 2017. **6**(1): p. 52-61.
215. Oudkerk, M., et al., *European position statement on lung cancer screening*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(12): p. e754-e766.
216. Wiener, R.S., et al., *An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. **192**(7): p. 881-91.
217. Goel, A.K., et al., *Unlocking Radiology Reporting Data: an Implementation of Synoptic Radiology Reporting in Low-Dose CT Cancer Screening*. *J Digit Imaging*, 2019. **32**(6): p. 1044-1051.
218. Cubillos, L., et al., *Multidisciplinary quality improvement initiative to standardize reporting of lung cancer screening*. *Transl Lung Cancer Res*, 2018. **7**(Suppl 3): p. S297-S301.
219. European Society of Radiology, *ESR paper on structured reporting in radiology*. *Insights Imaging*, 2018. **9**(1): p. 1-7.
220. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, *Protokolle zur elektronischen Dokumentation im Mammographie-Screening*, Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Editor. 2018.
221. Wilson, J.M.G. and G. Jungner, *Principles and practice of screening for disease*. Public Health Papers. Vol. 34. 1968, Geneva: World Health Organization.
222. Sagan, A., et al., *Screening: When is it appropriate and how can we get it right?* Policy Brief, ed. European Observatory on Health Systems and Policies. 2020, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
223. *Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm*. 2020, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
224. Brix, G., E.A. Nekolla, and J. Griebel, *Early Detection of Diseases by Radiological Imaging: New Legal Situation and Evaluation of Service Offers using CT Examinations as an Example*. *Rofo*, 2020. **192**(2): p. 139-149.
225. Pedersen, J.H., et al., *Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017. **51**(3): p. 411-420.
226. Muir Gray, J. and J. Austoker, *Quality assurance in screening programmes*. *British medical bulletin*, 1998. **54**(4): p. 983-992.
227. Donabedian, A., *Evaluating the quality of medical care*. 1966. *Milbank Q*, 2005. **83**(4): p. 691-729.
228. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, *Zertifizierung von künftigen Screening-Einheiten im Rahmen des gesetzlichen Programms zur Früherkennung von Brustkrebs*, Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Editor. 2005: Köln-Marsdorf.
229. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, *Protokoll zur Durchführung von Rezertifizierungen*, Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Editor. 2016.
230. World Health, O., *WHO evaluation practice handbook*. 2013, Geneva: World Health Organization.
231. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis - forth edition*. 2006, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
232. Haug, U., I. Langner, and H. Zeeb, *[Evaluation of organized cancer screening programs: general aspects and current status in Germany]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2018. **61**(12): p. 1500-1504.
233. European Society of Thoracic Imaging. *ESTI Lung Cancer Screening Certification Project*. <https://www.myesti.org/lungcancerscreeningcertificationproject/>, Zugriff: 25.06.2020.
234. Jensen, T.S., et al., *Decision Memo for Screening for Lung Cancer with Low Dose Computed Tomography (LDCT)*, in *CAG-00439N*, Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), Editor. 2015.



235. Khan, C. and G. Ollenschlager, *[Effectiveness of quality assurance programmes for inpatient care in Germany: a literature review]*. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2014. **108**(10): p. 576-86.
236. OnkoZert. *Erhebungsbogen für Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft*. <https://www.onkozert.de/organ/lunge/>, Zugriff: 28.04.2020.
237. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). *Das Zentrenmodell*. <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/das-zentrenmodell-der-dkg.html>, Zugriff: 25.06.2020.
238. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), *Jahresbericht Lunge 2020 (Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018)*. 2020.
239. Infante, M., et al., *Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: evidence from a pooled analysis of two Italian randomized trials*. Eur J Cancer Prev, 2017. **26**(4): p. 324-329.
240. van der Aalst, C.M., et al., *The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: a randomised controlled trial*. Lung Cancer, 2012. **76**(2): p. 204-10.
241. Taylor, K.L., et al., *Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation*. Lung Cancer, 2007. **56**(1): p. 125-34.
242. Pistelli, F., et al., *Predictors of smoking cessation within a lung cancer CT screening trial*. European Respiratory Journal, 2011. **38**(Suppl 55): p. p4248.
243. Park, E.R., et al., *Primary Care Provider-Delivered Smoking Cessation Interventions and Smoking Cessation Among Participants in the National Lung Screening Trial*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(9): p. 1509-16.