

D. Nowak<sup>1</sup>  
U. Ochmann<sup>1</sup>  
R. M. Huber<sup>2</sup>  
S. Diederich<sup>3</sup>

## Screening des Lungenkarzinoms – aktueller Stand

### *Lung Cancer Screening – State of the Art*

#### Zusammenfassung

Neben Zigarettenrauch als Hauptursache für die Entstehung des Lungenkarzinoms spielen bei der Karzinogenese auch berufliche Expositionen, vorrangig gegenüber Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Uran, und silikogenen Stäuben eine wichtige Rolle. Mangels flächendeckender Wirksamkeit von Maßnahmen zur Verminderung des Rauchens stellt sich die Frage nach Screeningmöglichkeiten für das Lungenkarzinom. Verschiedene epidemiologische Fallstricke sind bei der Bewertung der Wirksamkeit von Screeningtests zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der großen Screening-Studien mit konventioneller Bildgebung, Sputumzytologie und Low-dose-Computertomographie werden vergleichend gegenübergestellt. Bislang liegen keine Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit Low-dose-CT-Screening vor; laufende Studien umfassen derzeit etwa 100 000 Personen. Erst am Ende dieses Jahrzehnts wird man daher absehen können, ob ein Lungenkarzinom-Screening unter Einsatz neuer Techniken wissenschaftlich zu befürworten ist. Sofern die in den Machbarkeitsstudien eingesetzten diagnostischen Algorithmen Anwendung finden, liegt schon jetzt die Quote invasiver Maßnahmen, die benigne Läsionen ergaben, im Mittel bei 34% und damit niedriger als beispielsweise in Screening-Programmen für das Mammakarzinom.

#### Abstract

Besides smoking as the main risk factor for lung cancer several occupational risk factors like exposure to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons, uranium and dust containing nickel or silica have to be considered. Due to lack of effort in smoking prevention and cessation, lung cancer screening is an important issue. A number of pitfalls has to be considered when evaluating the efficacy of screening procedures. In this paper, we summarize the results of the major studies including chest X-ray, sputum cytology and low dose computed tomography. Randomized controlled studies involving low dose CT in about 100 000 subjects are on the way. Around the year 2010 we will be able to define whether or not lung cancer screening including new techniques and standardized algorithms yields a decrease in mortality. If diagnostic algorithms are used which have been applied in published feasibility studies, the mean percentage of invasive diagnostic measures revealing benign lesions is about 34% and thus below those obtained in, e.g., breast cancer screening trials.

#### Institutsangaben

<sup>1</sup>Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Universität München, München

<sup>2</sup>Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München, München

<sup>3</sup>Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Marien-Hospital, Düsseldorf

#### Widmung

Herrn Prof. Dr. med. Detlef Kirsten, Großhansdorf, zum 60. Geburtstag gewidmet

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dennis Nowak · Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Universität München · Ziemssenstr. 1 · 80336 München ·  
E-mail: dennis.nowak@med.uni-muenchen.de

**Eingang:** 29. Juli 2004 · **Nach Revision akzeptiert:** 19. Januar 2005

#### Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 178–191 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2004-830200  
ISSN 0934-8387

Das Lungenkarzinom ist die in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten zum Tode führende bösartige Erkrankung. Jährlich sterben allein in Deutschland etwa 37 000 Menschen, weltweit etwa 1,3 Millionen Menschen am Lungenkarzinom [1].

In Deutschland wurde die höchste Inzidenz für das Lungenkarzinom bei Männern Mitte der 70er bis Ende der 80er Jahre erreicht. Seitdem ist ein rückläufiger Trend erkennbar. Im Jahr 1998 wurde der Lungenkrebs bei den Männern mit ca. 28 000 Neuerkrankungen erstmals vom Prostatakrebs als häufigste Krebserkrankung abgelöst. Bei den Frauen waren im Jahr 1998 ca. 9000 Neuerkrankungen zu verzeichnen, hier steigt die Inzidenz weiterhin kontinuierlich an. Die Mortalitätszahlen sind im Zeitraum von 1990–1999 bei den Männern von 78 auf 68 je 100 000 Einwohner gesunken, bei den Frauen von 12,5 auf 16 je 100 000 Einwohner gestiegen [2]. Zusammenhänge zwischen der sprunghaften Zunahme von Lungenkrebs und Zigarettenrauchen wurden bereits in den 30er-Jahren des letzten Jahrhunderts erkannt. Mittlerweile gelten die kanzerogenen Inhaltstoffe des Zigarettenrauchs, vor allem polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe vom Typ des Benzo(a)pyren, vermutlich auch Nitrosamine, als Hauptursache des Bronchialkarzinoms. Das kumulative Risiko eines 75-jährigen Rauchers an Lungenkrebs zu sterben, liegt bei 16% [3]. Bei der Kombination mit beruflichen Risikofaktoren, die sich teilweise überadditiv bis multiplikativ verhalten, kann das Risiko weitaus höher sein.

Zu dem beim Menschen epidemiologisch gesicherten beruflichen Ursachen für das Bronchialkarzinom gehören Asbest (BK 4104, 4105), Quarz (BK 4101, 4112), ionisierende Strahlung (BK 2402), Arsenverbindungen (BK 1108), Dichlordimethylether (BK 1310), Zinkchromat (BK 1103), Dichlordiethylsulfid (LOST, BK 1311, Nickel und -verbindungen (BK 4109), Pyrolyseprodukte aus organischem Material (BK 4110 und Öffnungsklausel), Passivrauchen am Arbeitsplatz (keine BK-Nummer), Beryllium und -verbindungen (ggfs. BK 1110) und Cadmium (ggfs. BK 1104) (nach [4]).

Primärpräventive Maßnahmen zur Verhinderung des Rauchens bei Kindern und Jugendlichen sowie die Raucherentwöhnung [5] werden immer wirksam sein, können jedoch mangels breiter staatlicher Unterstützung nur punktuell die Folgen des weltweiten Feldzugs der Tabakindustrie bremsen. Das Kernproblem der Erkrankung am Lungenkarzinom besteht neben der hohen Prävalenz darin, dass der Tumor meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird, so dass die Fünf-Jahres-Überlebensrate seit vielen Jahren in den USA bei etwa 10–15% liegt [6]. Im Gegensatz hierzu werden im Stadium I Überlebensraten von 70% erreicht [7].

In den letzten 5–8 Jahren gab es faszinierende technische Fortschritte durch den Einsatz der Spiral-Computertomographie mit dosisreduzierten Untersuchungsprotokollen, mit denen weiterhin weichteildichte oder milchglasartige Lungenrundherde von wenigen Millimetern Durchmesser nachzuweisen sind. Während eine konventionelle CT-Thorax-Untersuchung eine effektive Äquivalenzdosis von 3–27 mSv aufweist, liegen die Dosen für ein low-dose-CT bei 0,3–0,55 mSv. Im Vergleich hierzu hat eine Thorax-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen eine Strahlenexpo-

sition von 0,06–0,26 mSv [8]. Außerdem wurden Fortschritte in der teilweise automatisierten Sputum-zytologischen Untersuchung erzielt. Es ist daher an der Zeit, diese Erkenntnisse daraufhin zu überprüfen, ob Konsequenzen für die Frühdiagnostik von Lungenkarzinomerkkrankungen bei Risikogruppen resultieren. Die Ergebnisse der neuen Studien werden tabellarisch im Vergleich zu den älteren Studien dargestellt, in welchen das Screening mittels konventioneller Röntgendiagnostik erfolgte.

## Lungenkarzinomscreening aus epidemiologischer Sicht

Die klinisch griffigen Parameter „Überlebenszeit“ und „Stadienverteilung“ sind zur Beurteilung eines Krebscreening-Programms nur bedingt brauchbar, wie sich aus Abb. 1 ergibt (nach [9]).

Verschiedene Formen des Bias sind nämlich zu berücksichtigen, die zu einer Überschätzung des Nutzens eines Screenings führen können (nach [10]):

- Der „lead time bias“ (deutsch: „Zeitverschiebungsfehler“) steht für die Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes, welche eine verlängerte Überlebenszeit nach Diagnosestellung zur Folge hat, ohne jedoch für den Probanden von Nutzen zu sein (Abb. 2).
- Der „length time bias“ (deutsch: „prognostische Selektion“) bedeutet, dass im Screening mit größerer Wahrscheinlichkeit langsamer wachsende Tumoren in einem frühen Stadium gefunden werden, wohingegen dem Screening die rascher wachsenden, aggressiven Tumoren eher entgehen (Abb. 3).
- Der „overdiagnosis bias“ („Verzerrung durch Überdiagnostik“) ist schließlich eine extreme Form des length time bias: Die Erkennung auch sehr langsam wachsender Tumoren in der gescreenten Patientengruppe führt zu einer Zunahme der diagnostizierten Lungenkarzinomfälle und auch der Überlebenszeit, wobei in der nicht-gescreenten Gruppe Patienten mit vergleichsweise langsam wachsenden Tumoren an anderen natürlichen Todesursachen sterben, wenn deren Tumoren die Überlebenszeit nicht beeinträchtigen (Abb. 4).

In welchem Maße der Nutzen eines Screeningprogramms durch die vorstehend skizzierten Formen des Bias überschätzt wird, ist verschiedentlich und durchaus kontrovers diskutiert worden [10–12].

Der Nachweis, ob sich durch ein regelmäßiges Lungenkarzinom-Screening bei Risikopersonen die krankheitsspezifische Mortalität senken lässt, ist somit nur in prospektiven, kontrollierten, möglichst auch randomisierten, Studien zu erbringen, die eben die Mortalität als Zielgröße berücksichtigen. Solche Studien liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur für die konventionelle Röntgendiagnostik, teilweise in Kombination mit Sputum-zytologischen Untersuchungen, nicht jedoch für das moderne Low-dose-CT-Screening vor.

Im Jahre 2003 wurden unabhängig voneinander zwei systematische Reviews über den Nutzen des Lungenkrebscreenings durchgeführt [13,14]. Diese Arbeiten *per se* führten weder bisher unberücksichtigte Arbeiten zutage, noch geben sie Anlass zu einer Neubewertung der bisherigen Auffassung [15–17].

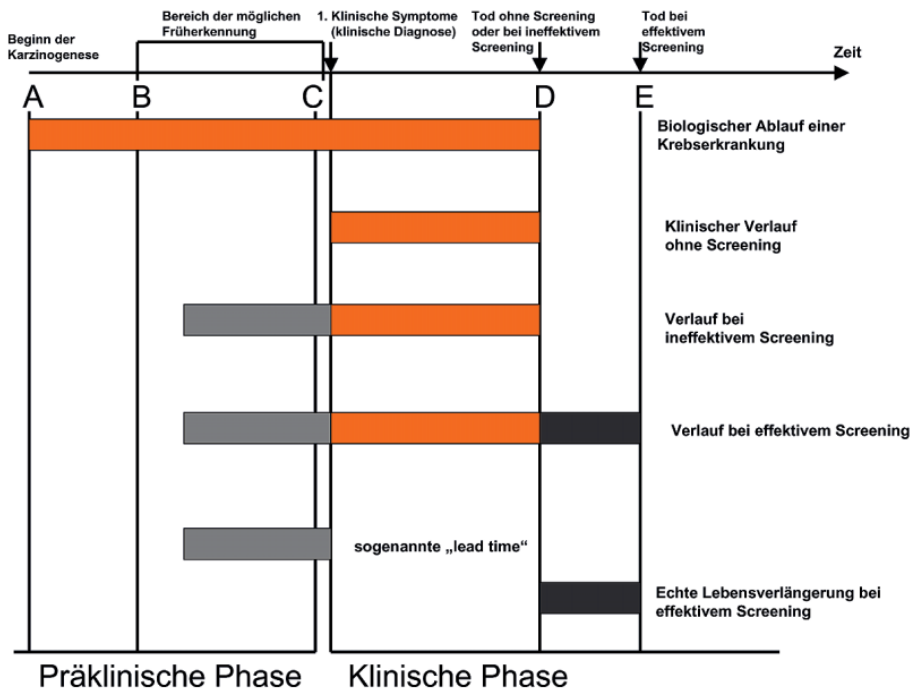


Abb. 1 (nach [9]): Die Abb. zeigt schematisch den biologischen Ablauf einer Krebserkrankung, das begrenzte Zeitfenster eines asymptomatischen Stadiums, in dem noch keine Beschwerden auftreten, aber der Früherkennungstest bereits den Tumor detektiert, sowie die Varianten „effektives“ und „ineffektives“ Screening, in denen in beiden Fällen die klinisch beobachtete Überlebenszeit verlängert ist. Der Patient hat nur vom effektiven Screening einen Vorteil. Ineffektives Screening ist zu vermeiden, weil (1.) der Screeningteilnehmer früher zum Kranken erklärt wird und durch die un effektive Therapie vielleicht sogar Schaden nehmen kann, und (2.) den Kosten kein Nutzen gegenüber steht.

### Lead-time bias („Zeitverschiebungsfehler“)

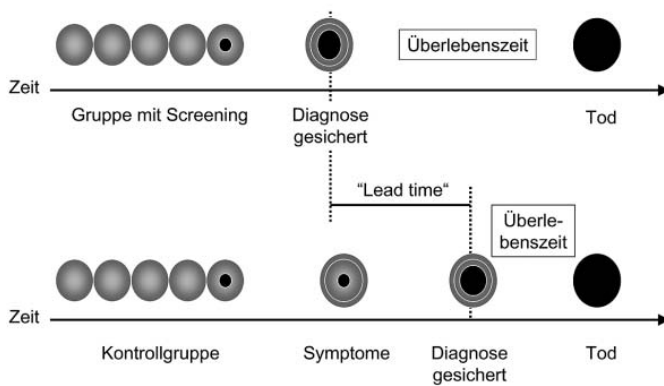


Abb. 2 (nach [10]): „Lead time bias“: Vorverlagerung des Diagnosezeitpunkts, welche eine verlängerte Überlebenszeit nach Diagnosestellung zur Folge hat, ohne jedoch für den Patienten von Nutzen zu sein, da der Zeitpunkt des Todes infolge der Krebserkrankung nicht hinausgeschoben wird.

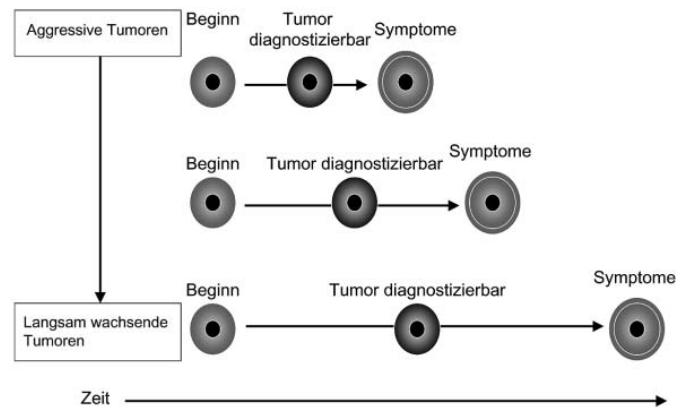


Abb. 3 (nach [10]): „Length time bias“: Im Screening werden mit größerer Wahrscheinlichkeit langsamer wachsende Tumoren in einem frühen Stadium gefunden, wohingegen dem Screening die rascher wachsenden, aggressiven Tumoren mit größerer Wahrscheinlichkeit entgehen. Der höhere Anteil langsamer wachsender Tumoren in der gescreenten Gruppe wird dazu führen, dass in dieser Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Überlebensrate besser zu sein scheint.

### Screeningergebnisse der konventionellen Röntgendiagnostik mit und ohne Sputumzytologie

Vier große Studien ohne Sputumzytologie wurden publiziert [18–20, 24–26], diese haben wir in Tab. 1 zusammengestellt. Bis auf die deutsche Studie [18] waren alle Patienten randomisiert zugeordnet worden.

Es ergab sich bei zusammenfassender Auswertung der randomisierten Studien hinsichtlich der Mortalität am Lungenkarzinom ein Relatives Risiko für die einem häufigen Screening unterzoge-

nen Personen im Vergleich zu den Kontrollgruppen von 1,11 (95-Konfidenzintervall 1,00–1,23). Das heißt, das häufigere Screening war mit einer nicht signifikant erhöhten Mortalität assoziiert. Wenn die 5-Jahres-Überlebenszeit der Patienten mit im Screening diagnostizierten Lungenkarzinomen mit derjenigen bei außerhalb des Screenings erkannten Lungenkarzinomen verglichen wurde, ergab sich in der Gruppe mit Screening ein signifikant besseres Überleben hinsichtlich der Diagnose „Lungenkrebs“ (Lungenkrebsmortalität 0,91, 95%-Konfidenzintervall 0,84–0,99). Die Gesamt-Mortalität unterschied sich nicht (RR 1,01, 95%-Konfidenzintervall 0,94–1,08) [14].

Tab. 1 Kontrollierte Kohortenstudien zum Lungenkarzinom-Screening mittels konventioneller Thorax-Röntgendiagnostik (mod. n. [13, 14])

Erstautor Kürzel Land	Patienten		Alter (Jahre)	Exposition Rauchen	Design	Screening- Intervall (Monate) und -dauer [Jahre]	Ergebnisse						Lungenca.-Mortalität		Gesamt-Mortalität		
	n	gesamt n männlich weiblich					davon study	Diagnostizierte Lungenca. [Operable Fälle]									
								Basis-Screening		Follow-up		End-Screening					
								study	Kontrolle	study	Kontrolle	study	Kontrolle	study	Kontrolle		
Wilde [18] Zentralklinik Herz/Lunge Erfurt Deutschland	n = 143 880 m = 100 %	n = 41 532	40 – 65	keine Angabe	nicht-ran- domisiert	(6-monatl. Rö) [6 Jahre] study: n = 36 897 Kontrolle: n = 89 299	keine Angabe	keine Angabe	n = 175 (47 %) [n = 89]	n = 182 (27 %) [n = 81] (nach 1 – 2 J.)	n = 374 (1 %) [n = 104]	n = 667 (0,7 %) [n = 125]	n = 280 (74,9 %) [n = 50] 5 Jahre follow-up	n = 616 (92,4 %) [n = 86] 5 Jahre follow-up	n = 3143 (7,6 %) 5 Jahre follow-up	n = 8038 (7,9 %) 5 Jahre follow-up	
Brett [19, 20] Mass Radiography Service London, UK	n = 55 034 m = 100 %	n = 29 723	≥ 40	Raucher 69 % Exraucher 19 % Nieraucher 12 %	randomi- siert	(6-monatl. Rö) [3 Jahre] study: n = 29 416 Kontrolle: n = 25 044	n = 31 (0,1 %) [n = 16]	n = 20 (0,08 %) [n = 15]	n = 65 (64 %) [n = 42]	n = 17 (22 %) [n = 11] (nach 3 J.)	n = 101 (0,3 %) [n = 44]	n = 77 (0,3 %) [n = 22]	n = 86 (85,1 %) 5 Jahre follow-up	n = 72 (93,5 %) 5 Jahre follow-up	keine Angabe	keine Angabe	
Friedman [24] Kaiser-Permanente study Oakland, USA	n = 10 713 w = 5701 m = 5012	n = 5156 w = 2789 m = 2367	35 – 54	keine Angabe	randomi- siert	(12-mo- natl. Rö) [16 Jahre] study: n = 3326 Kontrolle: n = 3544	keine spezielle Lungen-Ca Studie – allg. Gesundheits-Check-up nur Zahlen über Colon-Ca, Mamma-Ca, Hypertonus – Lungen-Ca wird nicht zu den „potentially postponable causes“ gezählt						n = 25 11 Jahre follow-up	n = 26 11 Jahre follow-up	n = 353 (6,8 %) 11 Jahre follow-up	n = 393 (7,1 %) 11 Jahre follow-up	
Kubik [25, 26] Res. Inst. Resp. Disease/Prag Tschechoslowakei	n = 6110 m = 100 %	n = 6110 n = 3045 ehem. study n = 3065 ehem. Kontrolle	40 – 64	Raucher 100 % ≥20P] Asbest: n = 18	randomi- siert	(6-monatl. Rö + Sput) [3 Jahre] dann alle jährl. Rö [3 Jahre]	n = 20 (0,7 %) [n = 9]	n = 5 (0,2 %) [n = 8]	n = 35 (1,1 %) [n = 12]	n = 38 (1,2 %) [n = 13]	n = 72 (2,4 %) [n = 16]	n = 63 (2,1 %) [n = 16]	n = 48 (67 %) 3 Jahre follow-up	n = 33 (52 %) 3 Jahre follow-up	n = 217 (7,1 %) 3 Jahre follow-up	n = 183 (6 %) 3 Jahre follow-up	

PJ = Packungsjahre (Zahl der pro Tag gerauchten Schachteln ( zu je 20) Zigaretten multipliziert mit der Zahl der gerauchten Jahre)

## Verzerrung durch Überdiagnostik

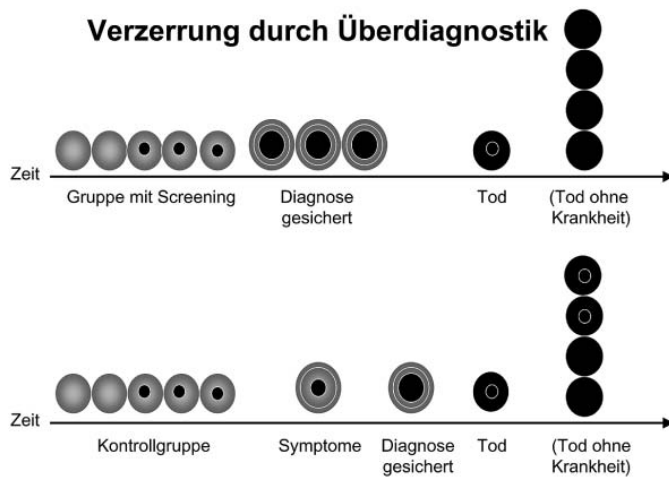


Abb. 4 (nach [10]): „Overdiagnosis bias“: Die Erkennung auch sehr langsam wachsender Tumoren in der gescreenten Probandengruppe führt zu einer Zunahme der diagnostizierten Lungenkarzinomfälle und auch der Überlebenszeit, wobei in der nicht-gescreenten Gruppe Probanden mit vergleichsweise langsam wachsenden Tumoren an anderen, natürlichen Todesursachen sterben, wenn deren Tumoren die Überlebenszeit nicht beeinträchtigen.

Vier weitere Studien [21–23,25–27] gingen der Frage nach, ob vier-monatliche Sputum-zytologische Untersuchungen die Lungenkrebsmortalität senken, wenn sie zu Screeningprogrammen mit jährlichen Röntgenuntersuchungen der Thoraxorgane hinzugefügt werden (Tab. 2).

Hier ergab sich bei den Probanden mit zusätzlicher Sputum-zytologischer Untersuchung im Vergleich zu den nur einem radiologischen Screening unterzogenen Personen ein Relatives Mortalitätsrisiko für das Lungenkarzinom von 0,88 (95%-Konfidenzintervall 0,74–1,03). Auch hier war in der mit Sputumdiagnostik untersuchten Gruppe die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit höher als in der Gruppe ohne Sputumdiagnostik (RR = 0,83, 95%-Konfidenzintervall 0,75–0,92) [11]. Die Gesamtmortalität war nur in der Memorial-Sloan-Kettering-Studie [27] errechenbar, sie lag in der mit zusätzlicher Sputumdiagnostik untersuchten Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne Sputumdiagnostik bei einem RR von 1,03 (95%-Konfidenzintervall 0,9–1,17).

### Screeningergebnisse der Low-dose-Computertomographie mit und ohne Sputumzytologie

Insbesondere die ELCAP (Early Lung Cancer Action Project)-Studie von Henschke und Yankelevitz in New York [29] löste enorme Aktivität auf dem Gebiet des Screenings von Lungenkarzinomen mit der Low-dose-Computertomographie aus. In Tab. 3 sind die acht großen Studien mit computertomographischen Verfahren im Niedrigdosisbereich zusammengestellt [29–41]. Wie ersichtlich, unterschieden sich die Rekrutierungskriterien insbesondere bezüglich des Altersbereichs. Ausschließlich oder überwiegend wurden Raucher untersucht. Der Anteil diagnostizierter Lungenkarzinome streute zwischen 0,4 und 2,7%.

Zwei Studien verglichen die Screeningergebnisse eines Low-dose-CT-Screenings mit den Befunden konventioneller Röntgen-

aufnahmen. Bei den computertomographisch gescreenten Personen fanden sich jeweils etwa um den Faktor 3 höhere Trefferquoten (27 vs. 7 [29], bzw. 13 vs. 5 [36]). Die in diesen neuen Studien erzielten Ergebnisse der konventionellen Röntgenuntersuchungen mit einer Lungenkarzinom-Prävalenz von 0,70 und 0,31% liegen damit im Bereich der älteren Untersuchungen (Tab. 1).

Der direkte Vergleich der Lungenkrebsstadien zwischen den konventionell-radiologisch und den Low-dose-computertomographisch diagnostizierten Lungenkarzinomen ist durch drei Faktoren erschwert, die in jüngerer Zeit eher zu einem up-staging geführt haben:

- Die seit 1997 neue Stadieneinteilung hat die Zuordnung etwas geändert, aber vor allem eine feinere Einteilung vorgenommen, so dass die prognostische Einschätzung und damit das therapeutische Vorgehen verbessert werden konnte.
- Die heutige Diagnostik insbesondere der Metastasen ist sensibler als in früheren Jahren.
- Die neuen CT-Screening-Studien bedienen sich im Gegensatz zu den älteren Untersuchungen meist eines chirurgischen Stagings.

Daher scheint ein solches Nebeneinanderstellen der Tumorstadien nur in denjenigen neuen Studien sinnvoll, in welchen neben dem CT-Screening auch konventionell geröntgt wurde [29,36].

Hier ergab sich zusammengefasst folgendes Bild:

Stadium I: 33 Fälle (CT) vs. 7 Fälle (Röntgen)  
 Stadium II: 1 Fall (CT) vs. 1 Fall (Röntgen)  
 Stadium III: 6 Fälle (CT) vs. 4 Fälle (Röntgen)

Der Nutzen der Computertomographie manifestiert sich also naheliegenderweise im Stadium I. Im Vergleich von Prävalenz und Inzidenz für das Stadium I (Tab. 6) zeigt sich immerhin in 4 Studien [35–40] ein Anstieg der Inzidenz, in 3 dieser Studien [35,37–40] lag er sogar bei 100%.

Vier Studien [31–36] erlauben es, die im Low-dose-CT-Screening ermittelten Lungenkrebsprävalenzen Alters-stratifiziert zu vergleichen [13]. Es ergaben sich folgende relative Lungenkrebsrisiken:

40–49 Jahre (Referenzkategorie) 1,0  
 50–59 Jahre 1,9  
 60–69 Jahre 3,3  
 70–79 Jahre 5,6

### Fortschritte und Trends der bildgebenden Diagnostik

Lungenkrebscreening mittels Computertomographie (CT) wird ausschließlich mittels Spiral-CT (oder helikaler CT) durchgeführt. Dieses 1989 eingeführte Verfahren erlaubt die kontinuierliche Rotation der Röntgenröhre im CT um den ebenso kontinuierlich durch die Gantry des CT-Gerätes vorgeschobenen Patienten (dabei beschreibt der Röntgenstrahl auf der Oberfläche des Patienten eine Spirale). Bei dieser Untersuchungstechnik lässt sich – anders als bei der früher angewandten sequenziellen CT –

Tab. 2 Kontrollierte Kohortenstudien zum zusätzlichen Nutzen eines Lungenkarzinom-Screenings bei zusätzlicher viermonatlicher Sputum-Zytologie zusätzlich zur jährlichen konventionellen Thorax-Röntgendiagnostik (modifiziert nach [14])

Erstautor Kürzel Land	Patienten			Design	Screen- ing-Intervall (Mon.) und -Dauer [Jahre]	Ergebnisse										Lungenca.- Mortalität		Gesamt- Mortalität		
	n	Alter (Jahre)	Exposi- tion Rauchen Asbest			Diagnostizierte Lungenca. [Operable Fälle]														
	gesamt n männl. weibl.					davon Test	Basis-Screening					Kon- trolle	Follow-up							
							study				nur Rö		nur Cyto	beides	gesamt	study				Kon- trolle
nur Rö	nur Cyto	beides	gesamt	nur Rö	nur Cyto	beides	gesamt	Kon- trolle												
Melamed [27] Memorial Sloan-Kette- ring New York USA	n = 10 040 m = 100 %	n = 4968	≥ 45	Raucher 100 % Asbest n = 575	rando- misiert	(12-mon. Rö mit/ohne 4-monatl. Sputum [5 – 8].] study: n = 3139 Kontrol.: n = 3308	n = 14 StI:6 StII:2 StIII:6	n = 9 StI:7 StIII:2	n = 7 StI:1 StIII:6	n = 30 (0,6 %) [n = 15]	n = 23 (0,46 - %) StI:8 StII:3 StIII:12 [n = 12]	n = 45 StI:27 StII:3 StIII: 15	n = 18 StI:10 StII:1 StIII:7	n = 7 StI:1 StIII:5	n = 114 (3,6 %) [n = 58] (51 %)	n = 121 (3,7 %) StI:38 StII:5 StIII: 22 [n = 64] (53 %)	n = 74 (65 %) 8 Jahre follow- up	n = 82 (68 %) 8 Jahre follow- up	n = 493 (16 %) 8 Jahre follow- up	n = 491 (15 %) 8 Jahre follow- up
Fontana [21, 22] Marcus [23] Mayo-Studie USA	n = 10 933 m = 100 %	n = 4618	≥ 45	Raucher 100 % Asbest: n = 375	rando- misiert	4-mon. Rö + Sputum) [6 Jahre] study: n = 4618 Kontrol.: n = 4593	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	n = 91 (0,83 %)		n = 66 [n = 41]	n = 18 [n = 15]	n = 6 [n = 4]	n = 206 (4,5 %) [n = 94] (46 %)	n = 160 (3,5 %) [n = 51] (32 %)	n = 133 (65 %) 13 Jahre follow- up	n = 119 (74 %) 13 Jahre follow- up	n = 2493 (54 %) 13 Jahre follow- up	n = 2445 (53 %) 13 Jahre follow- up
Tockman [28] Johns Hopkins USA	n = 10 386 m = 100 %	n = 5226	≥ 45	Raucher 100 % Asbest: n = 1357	rando- misiert	(12-monatl. Rö plus/ohne 4-monatl. Sputum [3 Jahre]	n = 20 StI:11 StII:1 StIII:8	n = 11 StI:11	n = 8 StI:4 StII:1 StIII:3	n = 39 (0,8 %) [n = 27] (69 %)	n = 40 (0,8 %) StI:16 StII:2 StIII:22 [n = 17] (43 %)	n = 99 StI:56	n = 22 StI:13		n = 194 (3,7 %)	n = 202 (3,9 %)	n = 155 (80 %) 8 Jahre follow- up	n = 162 (80 %) 8 Jahre follow- up	n = 784 (15 %) 8 Jahre follow- up	n = 774 (15 %) 8 Jahre follow- up
Kubik [25, 26] Res. Inst. Resp. Di-sease/Prag Tschechoslo- wakei	n = 6364 m = 100 %	n = 3172	40 – 64	Raucher 100 % ≥20PJ Asbest: n = 18	rando- misiert	(6-monatl. Rö + Sput) [3 Jahre]	n = 18 (0,3 %) StI:5 StII:5 StIII:8 [n = 6]					n = 25	n = 2	n = 2	n = 39 (1,2 %) StI:12 StII:6 StIII:19 [n = 9]	n = 19 (0,6 %) StI:7 StII:3 StIII:17	n = 30 (77 %) 5 Jahre follow- up	n = 14 (74 %) 5 Jahre follow- up	n = 126 (4 %) 3 Jahre follow- up	n = 109 (3,4 %) 3 Jahre follow- up



Tab. 3 „Einarmige“ Prävalenzstudien der jüngeren Zeit zum Lungenkarzinom-Screening mittels CT (modifiziert nach [13, 14])

Erstautor Kürzel Land	Patienten				Design	Screening- Intervall (Monate)  [Studiendauer]	Ergebnisse				Follow-up		gesamt		Mortalität	
	n männlich weiblich	Alter (Jahre)	Exposition				Basis-Screening		Neue nicht verkalkte Herde	Lungen-Ca	gesamt		Lungen-Ca	gesamt		
			Rauchen	Asbest			Nicht verkalkte Herde	Lungen-Ca			CT	Rö				
							CT	Rö	CT	Rö			CT	Rö		
Henschke [29, 30] ELCAP USA	n = 1000 m = 540 w = 460	≥ 60 Median 67	Raucher 100 % ≥ 10 PJ Median 45 PJ	14 %	Prospekt. Kohorte, interner Vergleich vs. Rö	12 Mon. bis zu 2 × = 1184 Screen-CT's (bei unkl. Befund alle 3 Monate) [1993 – 1998]	n = 233 (23,3 %) ≥ 5 mm: n = 97 (9,7 %) detailed CT: n = 233	n = 68 (6,8 %) (33 im CT bestä- tigt)	n = 27 StI:23 StII:1 StIII:3	n = 7 StI:4 StII:1 StIII:2	n = 30 Detailed CT: n = 28	n = 7 StI: 5 StII:1 unklar: n = 8 kein Ca: n = 13	n = 34	n = 7	keine Angabe	keine Angabe
Sone [31, 32]Matsu- moto Research Centre Japan	n = 5483 m = 2971 w = 2512	40 – 74 Mittel 64	Nieraucher 54 % (Ex)Raucher (≥ 1 PJ) 46 %	keine Angabe	Prospekt. Kohorte ohne his- tor. Kont- rolle	12 Monate (bis zu 2 ×) 1. Screen: n = 4425 2. Screen: n = 3878 [1996 – 1998]	n = 676 (12,3 %) ≥ 3 mm: n = 170 detailed CT: n = 279 (5,1 %)	keine Angabe	n = 22 ≥ 3 mm: StI: 21	keine Angabe	1. Screen- detailed CT: n = 173 2. Screen- detailed CT: n = 136	1. Screen n = 25 ≥ 3 mm: 2. Screen n = 9 StI: 32	n = 56	n = 40 re- trospektiv	n = 1 1,2 – 3,7 J. follow-up	n = 2 1,2 – 3,7 J. follow-up
Diederich [33, 34] Müns- ter Deutschland	n = 817 m = 588 w = 229	40 – 78 Median 53	Raucher 100 % 20 – 166 PJ Median 45 PJ	2,4 %	Prospekt. Kohorte ohne his- tor. Kont- rolle	12 Monate (bis zu 5 × = 1735 Screen-CT's) (bei unkl. Befund alle 3 Monate) [1995 – 1999]	n = 350 (43 %) > 5 mm: n = 154 detailed CT: n = 350	keine Angabe	n = 7 (1,3 %) StI: 6 StIV: 1	keine Angabe	n = 89 > 5 mm: n = 44	n = 3 St I StIII StIV	n = 10		n = 3 24 – 36 Mon. follow-up	n = 4 24 – 36 Mon. follow-up
Nawa [35]Hitachi Health care center Japan	n = 7956 m = 6319 w = 1637	50 – 69	Raucher oder Ex- Raucher 62,1 %	keine Angabe	Pro- spekt.Ko- horte ohne histor. Kontrolle	12 Monate (1 ×) n = 5568 (bei unkl. Befund alle 3 Monate) [1998 – 2000]	n = 2099 (26,4 %) ≥ 5 mm: n = 949 (11,9 %) detailed CT: n = 541	keine Angabe	n = 36 (0,44 %) StI: 31 StII: 4 StIII: 1	keine Angabe	detailed CT: n = 148	n = 4 StI:4	n = 40		keine Angabe	keine Angabe
Sobue [36]ALCA Tokio Japan	n = 1611 m = 1415 w = 196	40 – 79	Raucher oder Ex- Raucher 86 %	keine Angabe	Prospekt. Kohorte, interner Vergleich vs. Rö	6 Mon. (bis zu 11 × Screening = 7891 Scree- ning CT's) [1993 – 1998]	n = 186 (11,5 %) de- tailed CT: 181 ≥ 5 mm: keine Angabe	n = 55	n = 14 StI : 11 StII: 0 StIII:3	keine Angabe	detailed CT: n = 770	n = 22 StI: 18 StII: 1 StIII: 2 StIV: 1	n = 36 StI: 29 StII: 1 StIII: 5 StIV: 1		n = 3 7 J. follow- up	n = 8 7 J. follow- up
Swensen [37 – 39]Mayo Clinic USA	n = 1520 m = 785 w = 735	50 – 85 Mittel 59	(Ex)Raucher 100 % 20 – 23 PJ Median 45 PJ	keine Angabe	Prospekt. Kohorte ohne his- tor. Kont- rolle	4 Mon. 1. Screen. n = 1464 [1999 – 2001]	n = 782 (51,4 %) plus 375 retro- spektiv ≥ 4 mm: n = 475 (31,3 %)	keine Angabe	n = 26 StI : 15 StII: 5 StIII: 5 StIV: 1	keine An- gabe	1. Screen n = 191 ≥ 4 mm: n = 121	1. Screen n = 10 StI: 10	n = 36		n = 1 1 Jahr follow-up	n = 9 1 Jahr follow-up

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 3 „Fortsetzung

Erstautor Kürzel Land	Patienten n	Alter (Jahre)	Exposition Rauchen	Asbest	Design	Screening- Intervall (Monate)	Ergebnisse				Follow-up		gesamt		Mortalität	
							Basis-Screening		Lungen-Ca	Rö	Neue nicht verkalkte Herde	Lungen-Ca	Lungen-Ca CT	Rö	Lungen-Ca	gesamt
							CT	Nicht verkalkte Herde								
Pastorino [40] Mailand Italien	N = 1035	≥ 50 Median 58	(Ex)Raucher 100% ≥ 20 PJ	nein	Prospekt. Kohorte ohne Kon- trolle	12 Monate [2001 – 2006]	n = 199 (19%) > 5 mm: n = 61		n = 11 Sti: 6 Sti: 2 Sti: 2 StiV: 1		n = 99 > 5 mm: n = 20	n = 11 Sti: 11	n = 22 Sti: 17 Sti: 2 Sti: 2 StiV: 1		n = 1 1 Jahr follow-up	n = 7 1 Jahr follow-up
Tiitola [41] Helsinki Univers. Central Hospital Finnland	n = 602 m = 591 w = 11	38 – 81 Mittel 63	Raucher 96,7% ≥ 10 PJ Mittel 24 PJ	100% Asbesto- se n = 85 bds. Pleura- plaques n = 601	Prospekt. Kohorte/ Fallserie ohne his- tor. Kon- trolle	3 und 6 Mon. [12 Monate]	n = 111 (18,4%) ≥ 5 mm: n = 48 detailed CT: n = 65	keine Angabe	n = 4 (0,66%) Sti-II: 3 StiV: 1	n = 2	n = 1	n = 1 StiV	n = 5		n = 5 21 Mon. follow-up	n = 6 21 Mon. follow-up

der gesamte Thorax in einem Atemstillstand untersuchen, so dass kleinere fokale Läsionen der Detektion nicht mehr durch fehlende Registrierung bei unterschiedlich tiefen Atemmanövern entgehen („Missregistrierung“).

Zwischen einem weichteildichten Lungenrundherd (der typischen computertomographischen Manifestation eines kleinen Lungenkarzinoms) und dem normalen lufthaltigen Lungenparenchym besteht ein „Hochkontrast“. Deshalb wird die Sensitivität der CT durch eine erhebliche Dosisreduktion bei der Untersuchung („Niedrigdosis-CT“ oder Low-dose-CT) praktisch nicht eingeschränkt, da die relativ hohe Dosis von Standarddosis-CT-Protokollen im Bereich des Thorax vor allem für die Detektion von Niedrigkontrasten in den Weichteilen von Mediastinum oder Thoraxwand erforderlich ist. Der Aspekt der möglichst geringen Strahlenexposition besitzt naturgemäß bei Screening-Untersuchungen meist gesunder Personen einen größeren Stellenwert als bei Untersuchungen symptomatischer Patienten.

Seit den 90er-Jahren stehen CT-Geräte mit mehr als einem Detektorkranz in der Gantry zur Verfügung (Mehrzeilen-CT, Multidetektor-CT, englisch: Multislice-CT, Multidetector-row-CT). Zunächst wurde die 2-Zeilen-CT, später die 4-Zeilen-CT und seit etwa 2 Jahren die 16-Zeilen-CT eingeführt. Diese Technologie erlaubt entweder eine Verkürzung der Untersuchungszeit um den Faktor der Zeilensteigerung bei gleicher Schichtdicke der Untersuchung oder eine Reduktion der Schichtdicke um den Faktor der Zeilensteigerung bei gleicher Untersuchungszeit.

Bei einem Atemstillstand von ca. 25 Sekunden lässt sich somit der Thorax eines Erwachsenen am 16-Zeilen-CT mit einer Schichtdicke von weniger als 1 mm untersuchen, was für eine präzise Detektion und Charakterisierung kleiner Lungenrundherde äußerst vorteilhaft ist.

Von den bisher publizierten Studien kam die Mehrzeilen-Technologie nur bei der Studie an der Mayo Clinic zum Einsatz [37 – 39].

Pastorino u. Mitarb. [40] unterzogen 1035 starke Raucher einer Kombination aus Low-Dose-Spiral-CT und selektiver Positronen-Emissionstomographie-(PET)-Untersuchung. Die Prävalenz diagnostizierter Lungenkarzinome lag bei 1,1% und damit gleich hoch wie die Inzidenz in den zwei Folgejahren. Dabei wurde aufgrund des Algorithmus, der die PET-Diagnostik beinhaltetete, die Krebsdiagnose bei der ersten Querschnittuntersuchung im Mittel nach 3,8 Monaten gestellt, bei den Wiederholungsuntersuchungen im Mittel nach 2,1 Monaten. Dies ist schneller als in vergleichbaren Studien ohne Einsatz der PET. Bemerkenswerterweise waren sechs der elf „inzidenten“ Krebse bereits bei der vorangegangenen Untersuchung sichtbar, konnten jedoch aufgrund deren Größenwachstums erst bei der Folgeuntersuchung diagnostisch eingeordnet werden. Zwischen den Screeninguntersuchungen traten keine „Intervallkarzinome“ auf.

Welche Ergebnisse kann nun die Low-dose-CT unter Einsatz spezifischer diagnostischer Algorithmen derzeit erzielen?

- Das Vorgehen führt zur Diagnose einer großen Zahl kleiner, asymptomatischer nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome in frühen, resektablen Stadien.



Tab. 4 Geplante prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien zum Lungenkarzinom-Screening und ihr Design

	USA (National Lung Screening Trial, NLST)	F (Depiscan)	NL (NELSON)	S	GB	D	DK	N
Anzahl Probanden Screeningarm	25 000	10 500	8 000	10 000	20 000	4 000	5 000	10 500
Anzahl Probanden Kontrollarm	15 000	10 500	16 000	10 000	20 000	4 000	5 000	10 500
Rauchgewohnheit (Packungsjahre)	> 30	> 15	> 30	> 20	> 0	> 40	> 20	> 20
Alter (Jahre)	55–74	50–75	50–75	50–75	> 60	55–69	50–65	60–69
CT-Kontrollintervall (Monate)	12	12	12	24	12	12	12	12
Dauer CT-Screening (Jahre)	3	5	3	3	5	5	6	?
Dauer Follow-up (Jahre)	5	3	7	5	5	5	?	?
Beginn Rekrutierung	2003	2003	2003	?	?	gegenwärtig nicht realistisch	?	?

Tab. 5 Vorgehen bei unklaren nicht-verkalkten Herden entsprechend dem ELCAP (Early Lung Cancer Action Project)-Schema [15]

Herdgröße in mm	Wahrscheinlichkeit eines Krebses	Management
<5	1	HRCT nach 3 und/oder 6, 12, 24 Monaten Biopsie/Resektion bei Herden zunehmender Größe erwägen
5–10	25–30	HRCT nach 3, 6, 12, 24 Monaten Biopsie/Resektion bei Herden zunehmender Größe erwägen
> 10	30–80	Biopsie bei allen Herden erwägen

- Die Prävalenz des Stadiums 1 liegt bei 54–95%.
- Die Inzidenz des Stadiums 1 liegt bei 71–100%.
- Der Anteil „unnötiger“ invasiver Maßnahmen wegen benignen Läsionen liegt zwischen 9 und 60%, im Mittel bei 34% (siehe Tab. 6).

Es wurden international verschiedene Pläne für randomisierte kontrollierte Studien aufgelegt. Definitiv begonnen haben die Studien in den USA (National Lung Screening Trial, NLST), Frankreich (DEPISCAN) und in den Niederlanden (NELSON). Diese Studien umfassen zusammen etwa 100 000 starke Raucher (je etwa hälftig im Screening- und im Kontroll-Arm). Die Finanzierung der anderen Studien ist noch nicht gesichert, so dass deren Beginn momentan nicht realistisch erscheint. Der Follow-up wird jeweils bei 3, meist 5, bis zu 7 Jahren liegen. Es gibt Pläne, die Daten dieser Studien zu poolen, so dass die Ergebnisse je nach erreichbarer Mortalitätsreduktion evtl. schon sogar vor dem Jahr 2010 zu erwarten sind (Tab. 4, aktualisiert nach [16]).

Alle diese Studien wollen sich des ELCAP-Algorithmus für die diagnostische Abklärung bedienen (Tab. 5).

Die verschiedenen Machbarkeitsstudien zum Lungenkarzinom-screening mit Low-dose-CT haben vermehrt Informationen zur Morphologie kleiner nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome erbracht: So stellen sich diese meist nicht als scharf begrenzte sphärische Läsionen, sondern vielmehr als häufig unscharf begrenzte, teilweise lobulierte oder auch länglich oder bizarr geformte weichteildichte Läsionen dar. Die Dichte ist meist solide weichteildicht, teils aber zumindest partiell milchglasartig („part-solid nodules“). Bei teils milchglasartigen Läsionen ist der Anteil maligner Herde deutlich höher als bei den komplett soliden Läsionen. Wenn sich durch die Verlaufskontrolle ein Wachstum nachweisen lässt, ist dieses typischerweise in der Größenordnung einer Tumolvolumenverdopplung zwischen 20 und 400 Tagen. Das Wachstum erfolgt dabei häufig exzentrisch. Wachstum, insbesondere mit den genannten Volumenverdopplungszeiten, bedeutet bei einem weichteildichten Rundherd in der Regel Malignität, so dass meist die histologische Klärung erforderlich ist. Langsam wachsende benigne intrapulmonale Lymphknoten oder Hamartome sind selten. Dabei ist der Anteil maligner Herde bei im Intervall zwischen zwei Screening-Untersuchungen neu aufgetretenen Herden so niedrig, dass ggf. weiterführende nicht-invasive Maßnahmen erwogen werden sollten.

Tab. 6 CT-Studien: Berechnung falsch positiver Befunde im Vergleich low-dose-CT und weiterführender Diagnostik in Anlehnung an ELCAP-Schema

Erstautor Kürzel Land	Basis Screening				Follow up				falsch-pos. Befunde nach low dose CT	falsch-pos. Befunde nach HR CT	falsch-nega- tive Befunde (Intervall Ca) (falsche Ein- stufung)	Prävalenz Stadium I	Inzidenz Stadium I
	n	HR-CT nach pos. low- dose-CT	Biopsie nach pos. HR-CT	Ca bestätigt	n	HR-CT nach pos. low- dose-CT	Biopsie nach pos. HR-CT	Ca bestätigt					
Henschke [29, 30] ELCAP USA	n = 1000	n = 233	n = 30 (1 verwei- gert)	n = 27 (Stl: 23)	n = 1184	n = 30	n = 8	n = 7 (Stl: 5)	n = 256 (97 %)	n = 3 (9 %)		85,2 %	71,4 %
Sone [31, 32] Matsumoto Research Centre Japan	n = 5483	n = 279	n = 40	n = 22 (Stl: 21)	n = 8303	n = 309	n = 43	n = 34 (Stl: 32)	n = 532 (90 %)	n = 27 (33 %)	n = 20	95,5 %	94,1 %
Diederich [33, 34] Münster Deutschland	n = 817	n = 378	n = 8 (3 verwei- gert)	n = 7 (Stl: 6)	n = 1735	n = 89	n = 5 (3 verwei- gert)	n = 3 (Stl: 1)	n = 457 (97 %)	n = 3 (12 %)	n = 5	85,7 %	33,3 % ?
Nawa [35] Hitachi Health care center Japan	n = 7956	n = 541	n = 64	n = 36 (Stl: 31)	n = 5568	n = 148	n = 6	n = 4 (Stl: 4)	n = 649 (94 %)	n = 30 (43 %)		86,1 %	100 %
Sobue [36] ALCA Tokio Japan	n = 1611	n = 186 (5 verwei- gert)	n = 23 (1 verwei- gert)	n = 14 (Stl: 11)	n = 7891	n = 721 (3 verwei- gert)	n = 49	n = 22 (Stl: 18)	n = 863 (96 %)	n = 35 (49 %)		78,6 %	81,8 %
Swensen [37–39] Mayo Clinic USA	n = 1520	n = 475	keine Angabe	n = 26 (Stl: 15)	n = 1464	n = 264	n = 55 (basis+ follow-up)	n = 10 (Stl: 10)	n = 703 (95 %)	n = 19 (35 %)	n = 2	57,7 %	100 %
Pastorino [40] Mailand Italien	n = 1035	n = 61	n = 16	n = 11 (Stl: 6)	n = 996	n = 34	n = 12	n = 11 (Stl: 11)	n = 73 (77 %)	n = 6 (21 %)	n = 0	54,5 %	100 %
Tiitola [41] Helsinki Univers. Central Hospital Finnland	n = 602	n = 111	n = 15 (+ 15 Bron- choskopie mit BAL)	n = 6	kein follow-up durchgeführt				n = 105 (95 %)	n = 9 (60 %)	n = 1		

## Fortschritte und Trends der Sputumdiagnostik

Die vorstehend zitierten großen Screeningstudien des National Cancer Institute in den USA hatten ergeben, dass mittels Sputumdiagnostik etwa ein Viertel aller Lungenkarzinomfälle erkennbar waren. Die Sputumdiagnostik war dabei das einzige positive Diagnoseverfahren bei 15% der Fälle. Die konventionelle Sputum-zytologische Diagnostik ist günstiger bei Plattenepithelkarzinomen, zentralen Raumforderungen, bei Lokalisation der Raumforderung in den Unterlappen und bei Läsionen über 2 cm [42].

Bei den Patienten mit auffälligen Sputumuntersuchungen entwickeln ungefähr 11% derer mit mäßiger und 19–46% derer mit schwerer Dysplasie und vermutlich noch mehr Patienten mit einem Carcinoma in situ ein Lungenkarzinom [43]. In einer neueren Studie mit bronchoskopischer Autofluoreszenz-Diagnostik zeigte sich eine Progression des Carcinoma in situ in 56% der Fälle [44].

Weitere Verbesserungen der Sputumdiagnostik konnten mit Verwendung immunologischer Färbetechniken, computer-unterstützter zytometrischer Bildanalyse [45] und molekularbiologischen Methoden (u. a. PCR) erzielt werden [46–47].

Ein Immunostaining auf Überexpression des nuklearen Ribonukleoproteins hnRNP A2/B1 im Archivmaterial von Sputumproben von Patienten mit Lungenkarzinom konnte bereits ca. 2 Jahre vor Entdeckung des Lungenkarzinoms mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 88% auf diese Veränderungen hinweisen [48]. Diese Bedeutung des hnRNP A2/B1 zur Früherkennung konnte in zwei weiteren Studien bestätigt werden: einmal an 6000 chinesischen Zinn-Bergarbeitern und schweren Rauchern [49], und weiterhin in einer Studie der Lung Cancer Early Detection Working Group [50].

Die molekulare Analyse des Sputums auf Tumormarker (z. B. p16ink4a Promotor-Hypermethylierung und p53-Mutationen) bietet interessante Ansatzpunkte, da bestimmte Marker bei Rauchern vor jeglichem Hinweis auf eine Neoplasie auftreten können [51]. Beispielsweise konnte mittels PCR auf Mutationen von k-Ras oder p53 in Archivmaterial in 8 von 10 Patienten dieselbe Mutation wie im Tumor auch im Sputum teilweise mehr als 1 Jahr vor der klinischen Entdeckung gefunden werden [52]. Weitere untersuchte Veränderungen betreffen eine Methylierung des p16-Gens, Mikrosatelliten-Instabilität [53] und eine Hypermethylierung des p16INK4a-Promotors [54]. Ein Nachweis einer aberrierenden Promotor-Methylierung verschiedener Gene wie des retinoic acid receptor- $\beta$ -Gens [55] oder des DNA-Reparatur-Gens O6-Methylguanin-Methyltransferase erlaubt vielfach die Entdeckung eines Lungenkarzinoms mehrere Monate vor den klinischen Möglichkeiten [56].

Zur Beurteilung größerer Zahlen von Sputa sind automatisierte sputumzytometrische Verfahren in Erprobung, deren vorläufige Ergebnisse durchaus ermutigen. Interessant sind neben der direkten Analyse der (prä-)malignen Zellen auch Malignitäts-assoziierte Veränderungen (MACs), d. h. nicht-genetische Veränderungen in normalen Zellen, die durch die Anwesenheit von malignen Zellen in der Nachbarschaft induziert werden. In einer re-

trospektiven Analyse des Materials der Mayo Clinic Early Lung Cancer Study konnten diese Malignitäts-assoziierten Veränderungen mehr als ein Jahr vor jeglichem anderen Hinweis auf ein Lungenkarzinom gefunden werden [57]. Mit weiteren Verbesserungen hat die Methodik jetzt eine Sensitivität von 45% bei einer Spezifität von 90% für Lungenkarzinome im Stadium 0 und 1. Adenokarzinome werden mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 90% entdeckt [58,59].

Es gibt deshalb Überlegungen, die Sputumuntersuchung mittels automatisierter Sputumzytometrie wieder an den Anfang der Screening-Untersuchungen zu stellen. Eine Untersuchung an 561 Probanden zeigte kürzlich, dass von 14 Tumoren 13 durch die Sputumuntersuchung entdeckt wurde, einer durch die Computertomographie. Von den entdeckten Tumoren waren vier endobronchial und konnten durch die Computertomographie nicht entdeckt werden [60].

Momentan noch eher explorativen Charakter haben auch Studien, in denen das Exhalat auf volatile organische Substanzen untersucht wird, die bei Patienten mit Lungenkarzinom vermehrt auftreten.

Die Zahl der zur Zeit vor allem im Sputum untersuchten molekularen, genetischen und biologischen Marker ist groß, Fortschritte für die Anwendung im Alltag sind noch nicht abzusehen [61,62]. Alle vorstehend angeführten Techniken mit Ausnahme der konventionellen Sputumzytologie können noch nicht als Standardverfahren angesehen werden und sind Studien vorbehalten.

## Fortschritte und Trends der bronchoskopischen Diagnostik

Bei klinischem Verdacht oder bei verdächtigen Befunden in den nicht-invasiven Methoden erfolgt eine Bronchoskopie. Die klassische Weißlichtbronchoskopie erkennt zwar gut manifeste endobronchiale Tumoren, übersieht jedoch sehr häufig Veränderungen im Schleimhautniveau (Dysplasie, Carcinoma in situ, frühes endobronchiales Karzinom). Die Sensitivität der Weißlichtbronchoskopie ist somit für das „Frühkarzinom“ nicht ausreichend, da sie die frühen Veränderungen in bis zu 70% übersieht [63].

Die Entdeckung präneoplastischer Läsionen kann durch die zusätzliche Autofluoreszenzbronchoskopie fast um den Faktor 2 verbessert werden [47,58]. Ähnliches gilt für die pharmakologisch induzierte Fluoreszenz [64]. Deshalb bietet sich bei Malignitätsverdacht und unter Weißlicht nicht sichtbarem Tumor die Fluoreszenzbronchoskopie zur Suche früher Veränderungen an, wenngleich sie noch nicht als Standardverfahren etabliert ist.

## Fortschritte und Trends der Tumormarker-Diagnostik

Schneider u. Mitarb. [65] unterzogen ein Panel von Tumormarkern des Lungenkarzinoms (CRP, SCC, CEA, NSE, CAFRA 21–1, M2-PK) bei 647 Patienten, von denen 200 an einem Lungenkarzinom erkrankt waren, einer Fuzzy-Logik-Analyse. Die Sensitivitäten der genannten Tumormarker liegen für die Tumorstadien 1 und 2 zwischen 20 und 30%, maximal bei 67%. Mit Einsatz der

Fuzzy-Logik-Analyse stieg die Sensitivität (bei einer zugrunde gelegten Spezifität von 95 %) auf 75 %. Der positive prädiktive Wert lag damit bei 87 %, der negative prädiktive Wert bei 89 %. Geht man unter analogen Randbedingungen von einem realistischen Screening-Kollektiv aus, in welchem die Punktprävalenz eines Lungenkarzinoms realistischerweise nicht mehr 2 % beträgt, so liegt bei einer wiederum zugrundegelegten Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 95 % der positive prädiktive Wert nur noch bei 23 %, der negative prädiktive Wert bei 99 %. Da ein positiver prädiktiver Wert von 23 % für ein großangelegtes Screening viel zu häufig (nämlich in 77 % der „verdächtigen“ Fälle) einen später unbegründeten Tumorverdacht auslösen würde, ist das Verfahren – für sich allein genommen – zum Screening großer Kollektive ungeeignet. Es dürfte seinen Stellenwert in Kombination mit anderen Screeningverfahren unter Beweis stellen.

### Berufliche und andere Risikogruppen

Gerade beim Bronchialkarzinom sind exogene Risikofaktoren und individuell prädisponierende Einflüsse seit vielen Jahren gut bekannt (u.a. [66]). Diese Tatsache erleichtert die Eingrenzung von Hochrisikokollektiven. Durch die multiplikativen bzw. überadditiven Effekte des Rauchens mit Asbest- bzw. Quarzbelastungen wie auch mit anderen beruflichen inhalativen Karzinogenen sollte die bei einem erfolgreichen Screening einer Hochrisikogruppe zu erkennende Tumorfrequenz bei durchaus 2–3 % liegen. Gleichwohl existieren keine epidemiologisch aussagefähigen Studienergebnisse zum Lungenkarzinomscreening mit modernen bildgebenden Verfahren bei Patienten mit Pneumokoniosen. Der Nutzen des bisherigen konventionell-radiologischen Screenings bei arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen, wie sie hierzulande in großem Stil durchgeführt werden, ist auf der Populationsebene mit der Zielgröße „Mortalität“ bislang epidemiologisch noch nicht belegt [67].

Wenn – wie koreanische Daten zeigen (vergleichbare deutsche liegen nicht vor) – bei Personen ohne Pneumokoniose etwa 5 % aller nicht-verkalkten Herde maligne und 95 % benigne sind [68], so wird bei pneumokoniotischen Lungen mit einer um Zehnerpotenzen höheren Zahl nicht-verkalkter Herde kaum das erste (Querschnitt-)Screening, sondern vor allem das Follow-up-Screening, evtl. mit PET-Unterstützung, zu Erfolgen führen können. Eine entsprechende interdisziplinäre Studie mit wenigen Zentren wird derzeit konzipiert.

### Bewertung und Ausblick

Zwei Auffassungen stehen einander gegenüber: Auf der einen Seite stehen die beeindruckenden Screeningergebnisse der „einarmigen“ Screening-Studien mittels Low-dose-Computertomographie, die den Kliniker aufgrund des hohen Anteils von Stadium-I-Tumoren, die neuerdings im Screening entdeckt werden können, außerordentlich erfreuen. Auf der anderen Seite stehen die epidemiologisch fundierten Kritiken, die die vielfältigen Möglichkeiten des Bias bei einarmigen Studien dieser Art ins Feld führen. Solche Argumente werden von den Anhängern der „einarmig“ vorwärts gerichteten Screening-Strategie als nihilistisch bezeichnet [69].

So erfreulich es ist, einen hohen Anteil von asymptomatischen Stadium I-Tumoren zu diagnostizieren, so problematisch ist das Lungenkarzinom-Screening bei großem Einsatz. Die Ergebnisse der begonnenen kontrollierten Studien werden erst etwa zum Ende dieses Jahrzehnts zeigen, ob ein Lungenkarzinom-Screening unter Einsatz der neuen Techniken wissenschaftlich zu befürworten ist.

Hieraus resultiert ein tiefgreifendes ethisches Dilemma: Einerseits wollen wir unseren Patienten auf keinen Fall die Fortschritte der modernen (überwiegend bildgebenden) Diagnostik von frühen Lungenkarzinom-Erkrankungen vorenthalten. Andererseits wollen wir nicht unkritisch ein letztlich unvalidiertes Screening-Verfahren empfehlen, welches durch eine Vielzahl falsch-positiver Verdachtsbefunde zahlreiche diagnostische Maßnahmen nach sich zieht, die ihrerseits Komplikationsmöglichkeiten und eine messbare Mortalitätsrate implizieren. Allerdings besteht ein Risiko unnötig zahlreicher invasiver Maßnahmen mit entsprechender Morbidität und Mortalität nur, wenn die in den Machbarkeitsstudien eingesetzten diagnostischen Algorithmen nicht eingehalten würden. Bei Verwendung dieser Algorithmen lag die Quote invasiver Maßnahmen (Bronchoskopie, Videoassistierte Thorakoskopie, Thorakotomie, perkutane Biopsie), die benigne Läsionen ergaben, im Mittel bei 34 %, wobei zu vermerken ist, dass in den Studien die Kriterien zur Indikationsstellung für invasive Maßnahmen nicht beschrieben und oft auch die Zahlen der entsprechenden Eingriffe nicht explizit dargestellt wurden. Dies könnten Erklärungen für die große Varianz der falsch positiven Ergebnisse sein. Grundsätzlich liegen jedoch die Zahlen niedriger als beispielsweise in Screening-Programmen für das Mammakarzinom. Reale Risiken bestehen eher in der Verunsicherung von Probanden, Kosten und unangemessener Strahlenexposition.

Wenngleich also übergeordnete Fachgesellschaften derzeit noch kein systematisches Screening des Lungenkarzinoms in großem Maßstab empfehlen, sondern auf Studien verweisen, wird bereits vielerorts auch außerhalb von Studien in größerem Umfang mit Hilfe von den modernen bildgebenden Verfahren in Kombination mit der Sputumdiagnostik gescreent. Das Dilemma zwischen derzeitigen offiziellen Empfehlungen und dem Drang, eine frühzeitige und damit noch kurative anzugehende Diagnose zu ermöglichen, wird sowohl in der von Humphrey u. Mitarb. [7] zusammengestellten, mit der unsrigen vergleichbaren Übersichtsarbeit als auch in dem wissenschaftlichen Disput zwischen Patz u. Mitarb. [70, 71] und Miettinen u. Mitarb. [69, 72] deutlich. Während erstere eine fehlende Verringerung der Mortalitätsrate und damit eine Überdiagnose in Form von die Prognose nicht beeinflussenden Tumorformen bzw. eine hohe Prävalenz von Tumoren in fortgeschrittenen Stadien betonen, sehen letztere die, möglicherweise durch nicht verlässlich dokumentierte Todesursachen, unveränderte Mortalitätsrate als nicht relevant für die Beurteilung der Bedeutung von Lungenkarzinom-Screening an. Vielmehr sollte die Chance zur Diagnose von noch asymptomatischen Lungentumoren mit kurativer Operationsmöglichkeit im Vordergrund stehen. Die Mortalitätsraten basieren jedoch auf älteren kontrollierten Screening-Untersuchungen mit konventionellem Röntgen, während die neueren CT-Studien aufgrund kurzer Studienzeiten und geringer Fallzahlen für Karzinome diesbezüglich keine Aussagen zulassen. Zusätzlich ist leider nur in we-



nigen der einarmigen Studien eine Angabe der im Intervall symptomatisch gewordenen Fälle dokumentiert. Somit bedarf es weiterer langfristiger kontrollierter CT-Screening Studien, die Berechnungen einer Sterblichkeitsrate und einer Prävalenz- und Inzidenzrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium ermöglichen. Parallel muss das Management-Programm für ein weiteres Vorgehen bei Diagnostik von Rundherden optimiert werden und damit eine Senkung der „falsch positiven Interventionen“ in Aussicht gestellt werden.

Wichtig ist der interdisziplinäre Ansatz mit Pneumologie, Radiologie, und – zur Eingrenzung von Hochrisikokollektiven – Arbeitsmedizin. In ein solches Konzept sind stets Raucherberatung/Tabakentwöhnung sowie das Screening nach obstruktiven Atemwegserkrankungen einzubetten.

## Literatur

- <sup>1</sup> Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7–33
- <sup>2</sup> Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut. „Krebs in Deutschland“, 3. Ausgabe. Saarbrücken, 2002
- <sup>3</sup> Peto R, Darby S, Deo H et al. "Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950". *BMJ* 2000; 321: 323–329
- <sup>4</sup> Lorenz D mit einem Beitrag von Nowak D. Checkliste XXL Pneumologie. Stuttgart: Thieme, 2004
- <sup>5</sup> Schön S, Nowak D. Medikamentöse Verfahren zur Raucherentwöhnung. *Suchtmed* 2002; 4: 189–199
- <sup>6</sup> American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta: ACS, 2001
- <sup>7</sup> Diederich AS, Lenzen H. Radiation exposure associated with imaging of the chest: Comparison of different radiographic and computed tomography techniques. *Cancer* 2000; 89: 2457–2460
- <sup>8</sup> 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: 740–753
- <sup>9</sup> Becker N. Screening aus epidemiologischer Sicht. *Radiologe* 2002; 42: 592–600
- <sup>10</sup> Patz Jr EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1627–1633
- <sup>11</sup> Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111: 232–237
- <sup>12</sup> Strauss GM. The Mayo lung cohort: a regression analysis focusing on lung cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1973–1983
- <sup>13</sup> Bepler G, Carney DG, Djulbegovic B et al. A systematic review and lessons learned from early lung cancer detection trials using low-dose computed tomography of the chest. *Cancer Control* 2003; 10: 306–313
- <sup>14</sup> Manser RL, Irving LB, Byrnes G et al. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003; 58: 784–789
- <sup>15</sup> Van Klaveren RJ, Habbema JDF, Pedersen JH et al. Lung cancer screening by low-dose spiral computed tomography. *Eur Respir J* 2001; 18: 857–866
- <sup>16</sup> Diederich S, Wormanns D, Heindel W. Lungenkrebsfrüherkennung mit Low-dose-CT: ein Update. *Radiologe* 42; 2002: 608–611
- <sup>17</sup> Diederich S, Wormanns D, Heindel W. Lung cancer screening with low-dose CT. *Eur J Radiol* 2003; 45: 2–7
- <sup>18</sup> Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2: 656–662
- <sup>19</sup> Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23: 414–420
- <sup>20</sup> Brett G. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *BMJ* 1969; 4: 260–262
- <sup>21</sup> Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746–750
- <sup>22</sup> Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung project. *Cancer* 1991; 67 (4 suppl): 1155–1164
- <sup>23</sup> Marcus P, Bergstralh EJ, Fagerström RM et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308–1316
- <sup>24</sup> Friedman G, Collen MF, Fireman BH. Multiphasic health check up evaluation: a 16 year follow up. *J Chron Dis* 1986; 39: 453–463
- <sup>25</sup> Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57: 2427–2437
- <sup>26</sup> Kubik A, Parkin DM, Khlát M et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomised controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26–33
- <sup>27</sup> Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86: 44–53
- <sup>28</sup> Tockman M, Frost JK, Stitik FP et al. Screening and detection of lung cancer. In: Aisner J (Hrsg.) *Lung cancer*. New York: Churchill Livingstone, 1985: 25–40
- <sup>29</sup> Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105
- <sup>30</sup> Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: Initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153–159
- <sup>31</sup> Sone S, Li F, Yang ZG et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001; 84: 25–32
- <sup>32</sup> Sone S, Takashima S, Li F et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351 (9111): 1242–1245
- <sup>33</sup> Diederich S, Wormanns D, Semik M et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002; 222: 773–781
- <sup>34</sup> Diederich S, Thomas M, Semik M et al. Screening for early low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol* 2004; 14: 691–702
- <sup>35</sup> Nawa T, Nakagawa T, Kusano S et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow up studies. *Chest* 2002; 122: 15–20
- <sup>36</sup> Sobue T, Moriyama N, Kaneko M et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; 20: 911–920
- <sup>37</sup> Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 508–513
- <sup>38</sup> Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226: 756–761
- <sup>39</sup> Swensen SJ, Crestanello JA, Allen MS et al. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. *J Thorac Cardiovas Surg* 2004 Aug; 128 (2): 254–259
- <sup>40</sup> 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: 593–597
- <sup>41</sup> Tiitola M, Kivisari L, Huuskonen MS et al. Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2002; 35: 17–22
- <sup>42</sup> Karp DD, Mulshine JL, Henschke CI. Non-small cell lung cancer: screening, new imaging and prevention. In: Perry MC (Hrsg.) *American Society of Clinical Oncology. Educational Book*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 487–502
- <sup>43</sup> Risse EKJ, Vooijs GP, Hof MA van't. Diagnostic significance of "severe dysplasia" in sputum cytology. *Acta Cytol* 1988; 32: 629–634
- <sup>44</sup> Venmans BJW, Boxem TJM van, Smit EF et al. Outcome of bronchial carcinoma in situ. *Chest* 2000; 117: 1572–1576
- <sup>45</sup> Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A et al. Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur Respir J* 2001; 18: 942–950
- <sup>46</sup> Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF et al. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 5–22

- <sup>47</sup> Hirsch FR, Pridville SA, Miller YE et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 43: 1385–1391
- <sup>48</sup> Tockman MS, Gupta PK, Myers JD et al. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1685–1693
- <sup>49</sup> Qiao Y-L, Tockman MS, Li L et al. A case-cohort study of an early biomarker of lung cancer in a screening cohort of Yunnan tin miners in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 893–900
- <sup>50</sup> Tockman MS, Mulshine JL, Piantadosi S et al. Prospective detection of preclinical lung cancer: results from two studies of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 overexpression. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2237–2246
- <sup>51</sup> Gazdar AF, Minna JD. Molecular detection of early lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 299–301
- <sup>52</sup> Mao L, Hruban RH, Boyle JO et al. Detection of oncogene mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1634–1637
- <sup>53</sup> Miozzo M, Sozzi G, Musso K et al. Microsatellite alterations in bronchial and sputum specimens of lung cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 2285–2288
- <sup>54</sup> Kersting M, Friedl C, Kraus A et al. Differential frequencies of p16INK4a promoter hypermethylation, p53 mutation and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3222–3229
- <sup>55</sup> Virmani AK, Rathi A, Zöchbauer-Müller S et al. Promoter methylation and silencing of the retinoic acid receptor gene in lung carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1303–1307
- <sup>56</sup> Zöchbauer-Müller S, Fong KM, Virmani AK et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res* 2001; 61: 249–255
- <sup>57</sup> Payne PW, Sebo TJ, Doudkine A et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a reexamination of a portion of the National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 697–704
- <sup>58</sup> Lam S, MacAulay C. Endoscopic detection of preneoplastic lesions. In: Brambilla C, Brambilla E (Hrsg). *Lung Tumors. Fundamental Biology and Clinical Management*. Grenoble: Marcel Dekker, 1999: 473–480
- <sup>59</sup> Palcic B, Garner DM, Beveridge J et al. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results. *Cytometry* 2002; 50: 168–176
- <sup>60</sup> McWilliams A, Mayo J, MacDonald S et al. Lung cancer screening. A different paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1167–1173
- <sup>61</sup> Field JK, Brambilla C, Caporaso N et al. Consensus statements from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarkers Workshop: a European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations. *Int J Oncol* 2002; 21: 369–373
- <sup>62</sup> Thunissen FBJM. Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin Pathol* 2003; 56: 805–810
- <sup>63</sup> Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA et al. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 453–466
- <sup>64</sup> Huber RM, Gamarra F, Hautmann H et al. 5-Aminolaevulinic acid (ALA) for the fluorescence detection of bronchial tumors. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 1999; 5: 113–118
- <sup>65</sup> Schneider J, Peltri G, Bitterlich N et al. Fuzzy logic-based tumor marker profiles including a new marker tumor M2-PK improved sensitivity to the detection of progression in lung cancer patients. *Anticancer Res* 2003; 23: 899–906
- <sup>66</sup> Nowak D, Magnussen H, Rüdiger HW. Exposition und Disposition in der Genese des Bronchialkarzinoms 43. *Prax Klin Pneumol* 1989; 43: 135–146
- <sup>67</sup> Nowak D. Anforderungen an Nachuntersuchungen bei anerkannter BK 4301/4302. In: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (Hrsg.): *Die Bedeutung von nachgehenden Untersuchungen von Berufskrankheiten*, ISBN3-88383-638-9. 2003: 63–75
- <sup>68</sup> Kim YH, Lee KS, Primack SL et al. Small pulmonary nodules on CT accompanying surgically resectable lung cancer: likelihood of malignancy. *J Thoracic Imaging* 2002; 17: 40–46
- <sup>69</sup> Miettinen O, Henschke C. CT screening for lung cancer: coping with nihilistic recommendations. *Radiology* 2001; 221: 592–596
- <sup>70</sup> Patz EF, Black WC, Goodman PC. CT screening for lung cancer: not ready for routine practice. *Radiology* 2001; 221: 587–591
- <sup>71</sup> Patz EF, Black WC, Goodman PC. Commentary on Drs Miettinen und Henschke's Viewpoint. *Radiology* 2001; 221: 597
- <sup>72</sup> Miettinen OS, Henschke CI. Commentary on Drs Patz, Black and Goodman's Viewpoint. *Radiology* 2001; 221: 598–599