APT-Seminar 2012

Erkenntnisse zur Effizienz von Screening-Programmen und Bewertung aus Sicht des Strahlenschutzes

Elke A. Nekolla

Bundesamt für Strahlenschutz

Anwendung von Röntgenstrahlung nach RöV

Individuell erstellte rechtfertigende Indikation nach § 23 Abs. 1 RöV

Patient:
Anwendung im Rahmen der
medizinischen Diagnostik
⇒ ***Heilkunde***

Röntgenreihen-untersuchung nach § 25 Abs. 1 RöV

Asymptomatische Bevölkerungsgruppe:
Anwendung im Rahmen eines
zugelassenen Screening-Programms

Asymptomatische Einzelperson:

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

Individuell erstellte rechtfertigende Indikation nach § 23 Abs. 1 RöV **???**

Screening: Möglicher Nutzen

- Entdeckung einer Erkrankung im Frühstadium
  → in der Regel günstigere Prognose
- Längeres Überleben
- Geringere Invasivität der Therapie
- Bessere Lebensqualität
- Beruhigung bei einem unauffälligen Ergebnis
- Hauptziel: Reduktion der erkrankungsspezifischen Mortalität

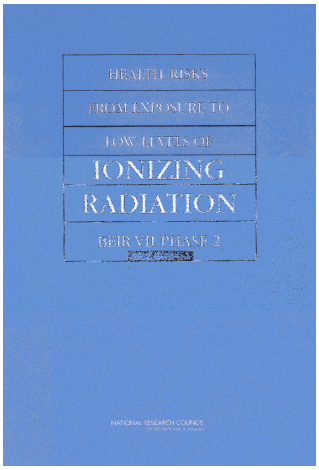
Screening: Mögliche unerwünschte Folgen

- Falsch-positive Befunde
  → psychische Belastung
  → evtl. invasive Abklärung
- Falsch-negative Befunde
  → falsche Beruhigung
- Diagnose eines „klinisch nicht relevanten“ Befundes
  → „überflüssige“ Therapie
- Vorgezogene Diagnose ohne Nutzen / *Lead Time Bias*

Screening: Mögliche unerwünschte Folgen

- **Falsch-positive Befunde**
- **Falsch-negative Befunde**
- **Diagnose eines „klinisch nicht relevanten“ Befundes**
- **Vorgezogene Diagnose ohne Nutzen / *lead time bias***
- ***Strahlenrisiko***

Strahlenrisiko



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

aktuelle Daten der *Life Span Study* der **japanischen Atombombenüberlebenden**
zur **Krebsinzidenz** (1958-1998) &
zur **Krebsmortalität** (1950-2000);

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

Strahlenrisiko nach BEIR VII

Risikomodelle nach BEIR VII

Solide bösartige Tumoren (außer Brustkrebs, Schilddrüsenkrebs):

Relative Risikomodelle: $ERR(D,s,e,a)$
Absolute Risikomodelle: $EAR(D,s,e,a)$

$$\left.\begin{matrix} ERR(D,s,e,a) \\ EAR(D,s,e,a) \end{matrix}\right\} = \beta_s \cdot D \cdot \exp(\gamma \cdot e^*) \cdot (a/60)^{\eta}$$

Lineare Dosis-Effekt-Beziehung

$$\text{mit } e^* = \begin{cases} e-30 & \text{für } e<30 \\ 0 & \text{für } e \geq 30 \end{cases}$$

D: Organdosis; *s*: Geschlecht; *e*: Alter bei Exposition; *a*: erreichtes Lebensalter; *t*: Zeit seit Exposition

Leukämien:

RR: $ERR(D,s,e,t)$
AR: $EAR(D,s,e,t)$

$$\left.\begin{matrix} ERR(D,s,e,t) \\ EAR(D,s,e,t) \end{matrix}\right\} = \beta_s \cdot D \cdot (1+\theta \cdot D) \cdot \exp(\gamma \cdot e^*) \cdot (t/25)^{\delta} \cdot (t/25)^{\phi \cdot e^*}$$

Linear-quadratische Dosis-Effekt-Beziehung

$$\text{mit } e^* = \begin{cases} e-30 & \text{für } e<30 \\ 0 & \text{für } e \geq 30 \end{cases}$$

Strahlenrisiko nach BEIR VII

Risikomodelle nach BEIR VII

Zusätzliches Lebenszeitrisikos *LAR*:

LAR = zusätzliches Risiko, nach einer Strahlenexposition bis zum Lebensende an Krebs zu erkranken/zu versterben

= über die Zeit integrierte (zusätzliche Krebsrate *ear*(*D*,*e*,*a*,*s*) * *bedingte* Überlebenswahrscheinlichkeit *S*(*a*)/*S*(*e*)):

$$\int_{e+\text{lag}}^{a_{max}} ear(D,e,a,s) * S(a)/S(e)\, da$$

um konkurrierende (lebenszeit-verkürzende) Risiken zu berücksichtigen; bezieht sich auf eine Person, die bereits ein bestimmtes Alter (e) erreicht hat

Bei Mehrfachexpositionen (wie im Falle eines Screenings)
im Alter $e_1, \ldots, e_n$: $\sum_{i=1..n} LAR(e_i)$

Strahlenrisiko nach BEIR VII

Risikomodelle nach BEIR VII

***LAR*: zusätzliche Lebenszeit-Risiko**

Risikotransfer:
Geometrisches Mittel der *LAR*-Abschätzung auf Basis des relativen Risikomodells und der *LAR*-Abschätzung auf Basis des absoluten Risikomodells mit Wichtungsfaktoren w_{ERR} und w_{EAR}:

Krebserkrankungen außer Brust-, Schilddrüsen und Lungenkrebs:
$w_{ERR} = 0{,}7$ und $w_{EAR} = 0{,}3$

Lungenkrebs:
$w_{ERR} = 0{,}3$ und $w_{EAR} = 0{,}7$

Schilddrüsenkrebs:
Age-at-exposure-*ERR*-Modell (basierend auf Metaanalyse von Ron et al. 1995)

Brustkrebs:
EAR-Modell mit Abhängigkeiten von age-at-exposure und age-attained (basierend auf Metaanalyse von Preston et al. 2002)

Dose and Dose Rate Effectiveness Factor: *DDREF* = 1,5

→ Im BEIR VII-Bericht: LAR-Schätzwerte für US-Bevölkerung

Strahlenrisiko nach BEIR VII

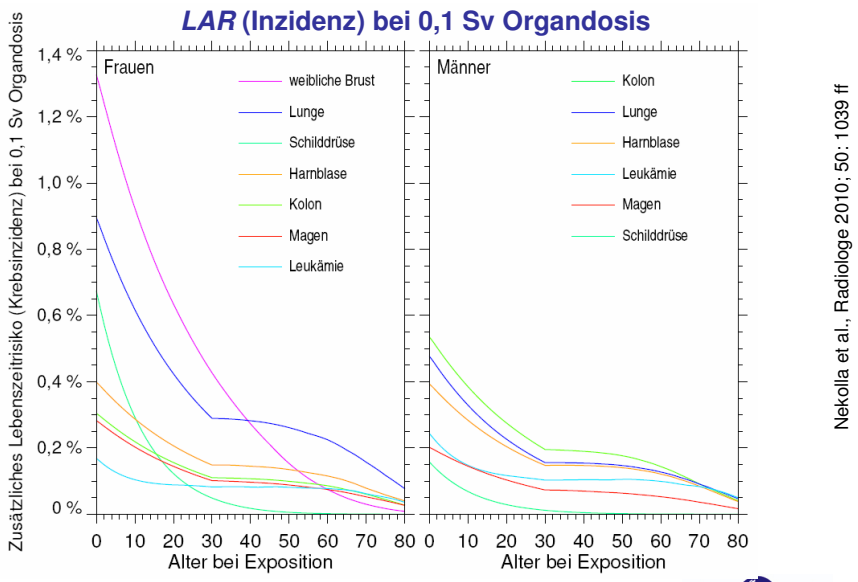
BfS-Abschätzung für das zusätzliche Lebenszeitrisiko *LAR*
(= zusätzliches Risiko, nach einer Strahlenexposition bis zum Lebensende an Krebs zu erkranken/zu versterben):

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

Anwendung der BEIR VII Modelle, um **alters-, geschlechts- und organ-spezifische** *LAR*-Werte für eine **deutsche Bevölkerung** zu berechnen:

- deutsche Spontanraten für Krebsinzidenz / -mortalität,
- deutsche Sterbetafeln
- Organdosen

Strahlenrisiko nach BEIR VII



Nekolla et al., Radiologe 2010; 50: 1039 ff

Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen

Verringerung des Lebenszeitrisikos, an einer Erkrankung zu versterben, infolge der Mortalitätsreduktion durch Screening

Risiko

Zusätzliches (strahlenbedingtes) Lebenszeitrisiko, an einer Krebserkrankung zu versterben

Nutzen eines Mammographie-Screenings

Metaanalysen der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) [Daten von rund ½ Millionen Frauen]

IARC - International Agency for Research on Cancer, **2002:**

durchschnittliche Reduktion der Brustkrebs-Mortalität durch ein Röntgen-Mammographie-Screening (50-69 Jahre):

25%

Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med **2009** (Nelson et al.):

50 – 59 Jahre: **Reduktion: 14%**
60 – 69 Jahre: **Reduktion: 32%**

MSP: Strahlenrisiko & Nutzen-Risiko-Verhältnis

Annahmen: 4 mGy Parenchymdosis pro Runde
Alter zwischen 50 und 69 Jahren / Screening-Intervall 2 Jahre
Mortalitätsreduktion durch Screening: 25%

↓

Zusätzliches Lebenszeitrisiko LAR:
***Zusätzliches* Risiko, nach dem 50. Lebensjahr *bis zum Lebensende* an Brustkrebs zu erkranken:**

0,04%

Zum Vergleich: Risiko (R_0), nach dem 50. Lebensjahr "spontan" an Brustkrebs zu erkranken = 10,7%

Nutzen-Risiko-Verhältnis: 36

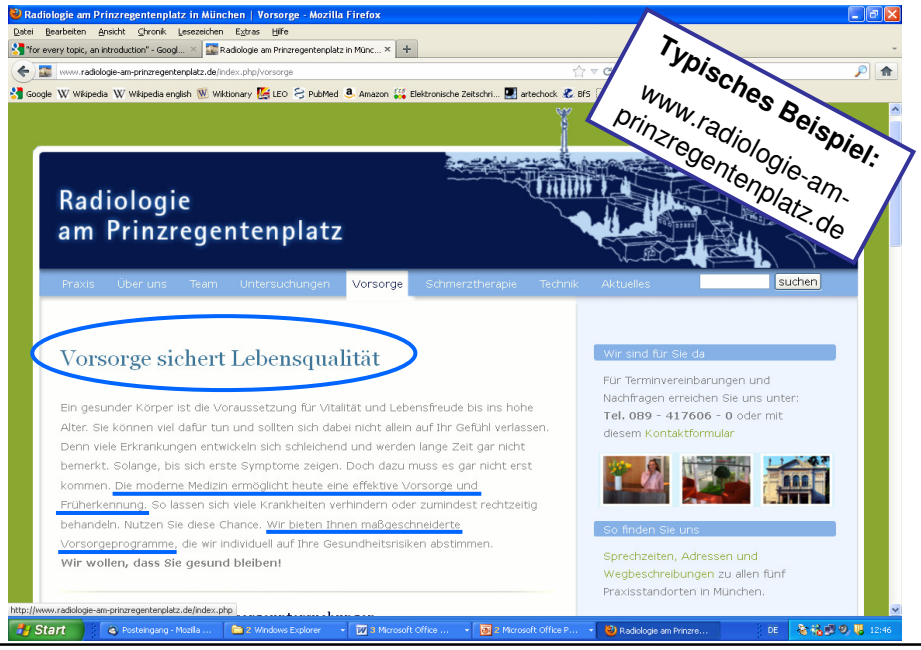
CT-Screening

Zunehmender Trend: auch dosisintensive Verfahren zur Früherkennung → CT

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

- **→ Lungen-CT:** Früherkennung von Lungenkrebs (z.B. bei Rauchern oder Asbestarbeitern)
- **→ Abdomen-CT:** „Virtuelle Koloskopie“ zur Früherkennung von Darmpolypen und -tumoren
- **→ Herz-CT:** „Calcium-Scoring“ zur Früherkennung arteriosklerotischer Plaques
- **→ Ganzkörper-CT:** Früherkennung insbesondere von Krebs

CT-Screening – Werbung



CT-Screening - Werbung

Kolon

Darmkrebsvorsorge ohne Endoskopie

Darmkrebsvorsorge ist wichtig, aber unbeliebt. Dabei gibt es dafür gar keinen Grund mehr, denn mit der virtuellen Kolonographie ist die Darmspiegelung oft nicht mehr notwendig.

Ausführliche Information

Herz

Innovativ und ohne Eingriff: Computertomographie des Herzens

Ein umfassender Herz-Check sorgt für Klarheit und ein gutes Gefühl. Mit einer Kardio-CT oder Kardio-MRT ist das heute ohne belastenden Eingriff möglich.

Ausführliche Information

Lunge

Lungenvorsorge mit dem Raucher-Check

Sie sind Raucher oder arbeiten in einer belasteten Umgebung? Dann ist der Raucher-Check die richtige Vorsorgemaßnahme für Ihre Gesundheit.

Ausführliche Information

Gefäße

Wie gut ist Ihre Durchblutung?

Im Laufe eines Lebens bilden sich Ablagerungen in den Gefäßen, die zu Herzinfarkt, Schlaganfall oder Durchblutungsstörungen führen können. Klarheit schafft eine Angiographie per CT oder MRT.

Ausführliche Information

Typisches Beispiel:
www.radiologie-am-prinzregentenplatz.de

CT-Screening – Strahlenrisiko

Beispiel „Lungen-CT Raucher“

Typisches Protokoll:

35 mAs, 120 kV,
Kollimation 4 mm, Pitch 1,8;

Untersuchung von Lungenspitzen bis einschließlich Nebennieren

$CTDI_{vol}$: 3,8 mGy

	Organdosis (mSv) *pro Untersuchung*	
ORGAN	**m**	**w**
Brust		5,7
Schilddrüse	7	7,9
Ösophagus	5,8	5,8
Lunge	5,7	5
Leber	0,8	0,5
Magen	0,5	0,4
r. Knochenmark	1,5	1,5

20 Untersuchungen zwischen 50 und 69 Jahren

effektive Dosis pro Untersuchung

1,7 / 1,9 mSv (m / w)

Zusätzliches Lebenszeitrisiko (Inzidenz)

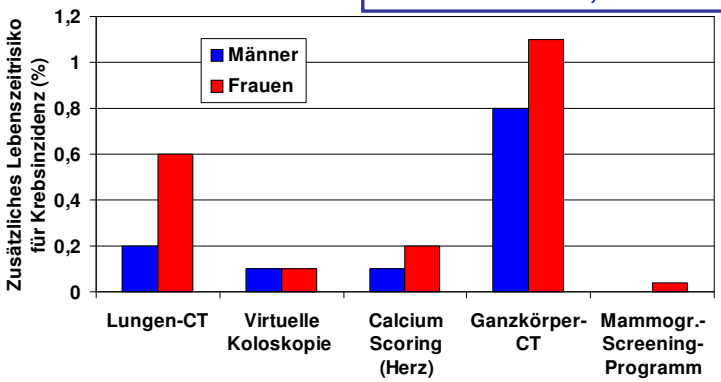
0,2 % / 0,6 % (m / w)

CT-Screening – Strahlenrisiko

Zusammenfassung

Nekolla et al., Radiologe 2010; 50: 1039 ff

Protokollannahmen:
- Lunge: 50-69 Jahre, jährlich, Raucher
- Kolon: 50-70 Jahre, alle 10 Jahre
- Calcium-Scoring: 50-66 Jahre, alle 4 Jahre
- Ganzkörper-CT: 50-59 Jahre, alle 2 Jahre
- **MSP: 50-69 Jahre, alle 2 Jahre**



CT-Screening – Nutzen

Beispiel Lungenkrebs:

Es existieren zahlreiche klinische Studien / Machbarkeitsstudien aus den USA, Japan und Europa

→ Verschiebung hin zu günstigeren Tumorstadien
→ Bessere Möglichkeit der operativen Entfernung
→ Höhere Überlebensraten (median, 5-J)

***Widersprüchliche* Ergebnisse:**

- **I-ELCAP** (International Early Lung Cancer Action Project) [Henschke et al.]
  → geschätztes 10-J-Überleben von 88%
- **CT-Screening-Studien der Mayo Clinic, des H. Lee Moffitt Cancer Center und des Instituto Tumori, Italien** [Bach et al.]
  → 3-fache Erhöhung der Anzahl diagnostizierter Fälle; 10-fache Erhöhung der Anzahl von Lungenkrebs-OPs; **kein** Überlebensvorteil

CT-Screening – Nutzen

Beispiel Lungenkrebs:

Nur für Lungenkrebs existieren randomisierte kontrollierte Studien:

- **USA: National Lung Screening Trial NLST** (26.700/26.700)
  → **Reduktion** der Lungenkrebsmortalität **um 20%** nach drei jährlichen Runden (vs. konv. Thorax-Röntgen / nach Median v. 78 Monaten Follow-up)
- **Italien: DANTE trial** (1300/1200)
  → **Keine Reduktion** der Lungenkrebsmortalität nach fünf jährlichen Runden (nach Median v. 34 Monaten Follow-up)
- **Dänemark: Dan. Lung Ca. Screening Trial DLCST** (2050/2050)
  → **Keine Reduktion** der Lungenkrebsmortalität nach fünf jährlichen Runden (nach Median v. 58 Monaten Follow-up)
- **Niederlande / Belgien: NELSON trial** (7900/7900)
  → Ergebnisse nicht vor 2015

CT-Screening – Nutzen-Risiko-Abwägung

CT-Screening:

Mortalitätsreduktion unbekannt

↓

Methode:

Erforderliche Mortalitätsreduktion, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von **mindestens 10** zu erreichen

↓

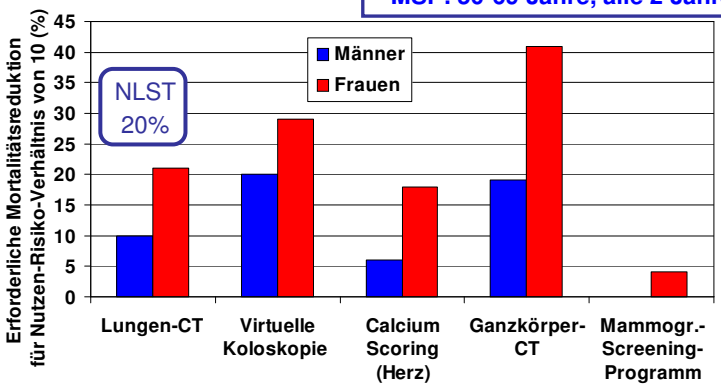
$$\frac{\textbf{Nutzen}}{\textbf{Risiko}} \overset{!}{\geq} \mathbf{10}$$

CT-Screening – Nutzen-Risiko-Abwägung

Zusammenfassung

Nekolla et al., Radiologe 2010; 50: 1039 ff

Protokollannahmen:
- Lunge: 50-69 Jahre, jährlich, Raucher
- Kolon: 50-70 Jahre, alle 10 Jahre
- Calcium-Scoring: 50-66 Jahre, alle 4 Jahre
- Ganzkörper-CT: 50-59 Jahre, alle 2 Jahre
- **MSP: 50-69 Jahre, alle 2 Jahre**



$$\frac{\text{Nutzen}}{\text{Risiko}} \geq 10$$

Abschließende Bewertung

Mammographie-Screening

- Für Frauen **zwischen 50 und 69 Jahren** stellt die **Röntgenmammographie** die **gegenwärtig effektivste Methode** einer frühzeitigen Entdeckung von Brustkrebs dar.
- Der Nutzen eines Mammographiescreening-Programms wird allerdings **kontrovers diskutiert**. Häufige Kritikpunkte: **„Überdiagnostik“, falsch-positive Befunde**.
- **Kritikpunkt Strahlenrisiko**:

  ⟶ Für Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren stellt das Strahlenrisiko **nicht den bestimmenden Faktor** in der Screening-Diskussion dar.

Abschließende Bewertung

CT-Screening

- **Graues Screening** wird praktiziert und von verschiedenen Interessengruppen offensiv propagiert.
- **Dosisabschätzung** mit verfügbaren Programmen für eine Vielzahl von CT-Scannern und -Protokollen in guter Näherung möglich; **Risikoabschätzungen** mit etablierten Methoden möglich (z.B. basierend auf BEIR VII).
- Durch regelmäßige Früherkennungsmaßnahmen mittels CT können die Organdosen und die Risiken – **im Vergleich zu einem Mammographie-Screening-Programm – beträchtliche Werte** erreichen.
- Es **fehlen** zum großen Teil valide **Studien zum Nutzen**. Ein Einsatz der CT im Rahmen eines **Screening-Programms** ist **nicht angezeigt**.

APT-Seminar 2012

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!