

Sandra González Maldonado
Dr. sc. hum.

Evaluation of Risk Models and Biomarkers for the Optimization of Lung Cancer Screening

Fach/Einrichtung: Epidemiologie / Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. Rudolf Kaaks

Auf Lungenkrebs können mehr Todesfälle zurückgeführt werden als auf jede andere Krebsart. Evidenz der letzten 10 Jahre zeigt, dass Screening mittels Niedrigdosis-Computertomografie (LDCT) die Anzahl der Todesfälle durch Lungenkrebs (LK) um 20% - 24% reduzieren könnte. Während diese Erkenntnis zur Einführung von Screening-Programmen in den USA, Südkorea und Polen geführt hat, wird in verschiedenen Ländern, darunter auch in Deutschland, noch über die optimale Gestaltung und Durchführung diskutiert.

Screening-Programme zu optimieren bedeutet, die Balance zwischen Mortalitätsreduktion und Risiken, negativen Auswirkungen und Kosten, zu finden. LDCT-Scans sind teuer, setzen die Teilnehmer Strahlung sowie einem Risiko für Überdiagnose und unnötiger invasiver und teurer Abklärungsdiagnostik aus, verursacht durch falsch-positive (FP) Ergebnisse. Die Reduktion unnötiger Screenings und Abklärungsdiagnostiken senkt somit Risiken und Kosten. Während sich gezeigt hat, dass zu screenende Personen idealerweise risikobasiert ausgewählt werden sollten, bleiben Fragen zu optimalen Screening-Intervallen, zur Lungenknotenbewertung, zu Abbruch-Kriterien und zur Verwendung nicht-invasiver Diagnostikmethoden offen. Statistische Modelle und Biomarker wurden entwickelt, um diese Fragen zu beantworten. Es gibt jedoch nur begrenzte Beweise für ihre Gültigkeit in anderen Studienpopulationen.

Diese Arbeit stellt Analysen, basierend auf Daten aus der deutschen Lung Cancer Screening Intervention (LUSI) Studie vor, die Modelle validieren, welche sich mit den folgenden Fragen befassen: 1) Können Kandidaten für ein nur zweijährliches Screening anhand ihres LK-Risikos identifiziert werden? 2) Kann die Anzahl der FP-Ergebnisse reduziert werden, indem die Bösartigkeit von LDCT-detektierten Knoten genau geschätzt wird? 3) Wie hoch war das Ausmaß der Überdiagnose in der LUSI-Studie und wie hängt es mit Alter und verbleibender Lebensdauer zusammen? Zusätzlich wurden Blutproben von Probanden der Studie gemessen, um zu bewerten: 4) ob der diagnostische Biomarker-Test, EarlyCDT®-Lung, sensitiv genug ist, um Tumore zu entdecken, die in LDCT-Bildern erkannt wurden.

Die LCRAT+CT- und Polynomial-Modelle sagen das LK-Risiko basierend auf Merkmalen der Probanden und deren LDCT-Befunden voraus. Die Ergebnisse dieser ersten externen Validierung bestätigten die Fähigkeit der Modelle, Teilnehmer zu identifizieren, bei denen LK innerhalb von 1-2 Jahren nach dem ersten Screening entdeckt werden konnte. Im Vergleich zur Knotengröße als alleinigem Kriterium und zu einem Modell basierend auf Rauchverhalten und personenbezogener Risikoindikatoren (LCRAT) war die Diskriminierung der beiden

erstgenannten Modelle etwas genauer. Dies deutet darauf hin, dass LDCT-Ergebnisse zwar Modelle verbessern können, der größte Teil ihrer Leistung jedoch auf Informationen über das Rauchverhalten zurückzuführen ist. Eine zweijährliche- anstelle von jährlicher LDCT-Untersuchung für Teilnehmer mit geschätzten Risiken <5. Dezil hätte zu <10% verzögerten Diagnosen geführt. Dies weist darauf hin, dass Kandidaten für ein zweijährliches Screening basierend auf ihren vorhergesagten LK-Risiken identifiziert werden könnten, ohne Kompromisse bei der Früherkennung einzugehen. Die absoluten Risikoschätzungen lagen im Durchschnitt unter den beobachteten LK-Raten, was auf eine schlechte Kalibrierung hindeutet.

Modelle, die anhand von Daten aus der kanadischen PanCan Screening-Studie entwickelt wurden, zeigten eine ausgezeichnete Fähigkeit, zwischen Tumoren und nicht-bösartigen Knoten zu unterscheiden, die in LDCT-Scans bei der ersten Screening-Teilnahme beobachtet wurden und konnten das absolute Risiko gut vorhersagen. Sie zeigten jedoch eine geringere Leistung, wenn sie auf Daten von Knoten angewendet wurden, die in späteren Runden entdeckt wurden. Im Gegensatz dazu zeigte ein Modell, das aufgrund von Daten aus der UKLS-Studie-, ebenso wie andere Modelle die anhand von klinischen Daten entwickelt wurden, in keiner Screening-Runde vergleichbar gute Leistung.

Die überhöhte Inzidenz (ÜI) von screen-detektierten (SD) Lungentumoren, lag innerhalb des Wertebereichs, der in anderen Studien nach ähnlichem Follow-up (ca. 5-6 Jahre post-Screening) berichtet wurde. Schätzungen der mittleren präklinischen Verweilzeit (MPST) und der LDCT-Sensitivität wurden mittels mathematischer Modellierung geschätzt. Die höchste ÜI und längste MPST wurden bei Adenokarzinomen gefunden. Der Anteil der Tumore mit langen Vorlaufzeiten, die auf der Grundlage von MPST-Schätzungen vorhergesagt wurden (z. B. 23% mit Vorlaufzeiten ≥ 8 Jahren), deutete auf ein erhebliches Überdiagnoserisiko für Personen mit einer Restlebenserwartung hin, die kürzer ist als diese Vorlaufzeiten, beispielsweise für Raucher über 75 Jahre.

Das Tumor Autoantikörper-Panel, gemessen mit EarlyCDT®-Lung, einem Test, der weithin als diagnostische Methode in klinischen Umgebungen validiert und kürzlich als Pre-Screening-Tool in einer großen randomisierten schottischen Studie (ECLS) getestet wurde, wies eine unzureichende Sensitivität für die Identifizierung von Lungentumoren auf, die über LDCT erkannt wurden. Auch die Sensitivität zur Identifikation von Teilnehmern mit SD-Lungenknoten, für die invasivere Diagnoseverfahren empfohlen werden sollten, war unzureichend.

Insgesamt deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass Risikovorhersagemodelle dazu beitragen können LK-Screening zu optimieren, indem sie Teilnehmer geeigneten Screening-Intervallen zuweisen und die Genauigkeit der Lungenknotenbewertung erhöhen. Es besteht jedoch Bedarf an weiterer externer Modellvalidierung und Kalibrierung. Während die ÜI das Überdiagnoserisiko auf Bevölkerungsebene schätzen kann, ist eine modellbasierte personalisierte Schätzung der MPST und der Restlebensdauer zu bevorzugen. Anhand dieser Schätzungen und dem Risiko einer Überdiagnose könnten

besser individualisierte Entscheidungen darüber getroffen werden, ob das Screening gestartet oder abgebrochen werden sollte. Obwohl es Hinweise auf das Potenzial von Biomarkern gibt, LK-Screening zu ergänzen, kann der bisher vielversprechendste Test, EarlyCDT®-Lung, aufgrund seiner niedrigen Sensitivität, nicht als Pre-Screening-Tool empfohlen werden.

Zusammenfassend, lässt sich feststellen, dass zwar Schritte in die richtige Richtung unternommen wurden, jedoch mehr Forschung erforderlich ist, um alle offenen Fragen zur optimalen Gestaltung von LK-Screening-Programmen zu beantworten.