

А.В. Ганул, к.м.н., Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, В.Д. Захаричев, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

## Сучасні аспекти скринінгу раку легені

**Р**ак легені (РЛ) залишається провідною причиною смерті від онкозахворювань у світі (приблизно 1,4 млн летальних випадків на рік). Пізня діагностика РЛ є основною перешкодою для покращення результатів лікування. Лише у 15% хворих тривалість життя після діагностики перевищує 5 років, у 7% – 10 років. Стандартизовані показники захворюваності та смертності від РЛ в Україні становлять 38,1 та 29,2 випадку на 100 тис. населення, летальність протягом року після діагностики – 63,3% [1].

Приблизно 90% захворювань серед чоловіків та 80% серед жінок пов'язані з курінням – як активним, так і пасивним. Ці факти є поштовхом до пошуку оптимального скринінгового тесту задля ранньої діагностики РЛ. В ідеалі ефективний скринінг повинен призвести до діагностики захворювання до розвинення симптомів та знизити смертність, бути науково обґрунтованим (мати прийнятні рівні чутливості та специфічності), відтворним, доступним, економічно ефективним та мати низький ризик ускладнень.

Протягом багатьох років вивчалися можливості рентгенографії грудної клітки та/або цитології мокротиння, проведена велика кількість клінічних

досліджень [2-5]. Незважаючи на деякі позитивні моменти у досліджених групах (наприклад, збільшення кількості операбельних хворих), достовірного зниження смертності не досягнуто. Тому поява низькодозової комп'ютерної томографії (НДКТ) одразу привернула увагу дослідників щодо можливості її використання для скринінгу РЛ (СРЛ). Проведені з 1993 р. рандомізовані дослідження (I-ELCAP [6], NELSON, S.J. [7] Swensen et al., [8] P.V. Bach et al. [9]) підтвердили безумовну перевагу НДКТ щодо ранньої діагностики РЛ, однак думки авторів з приводу можливості зниження смертності завдяки її використанню не є однозначними. Детально всі проведені дослідження проаналізовані Національним інститутом

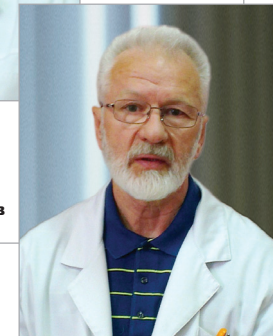
раку США (NCI) [10] та Американською легеневою асоціацією (American Lung Association – ALA) [11].

З 2002 по 2009 рік у США було проведено багатоцентрове рандомізоване дослідження National Lung Screening Trial (NLST), основною метою якого було порівняти смертність від РЛ після скринінгу за допомогою рентгенографії або НДКТ [12, 13]. Було обстежено 53 454 особи з високим ризиком виникнення РЛ у 33 медичних центрах. Отриманий результат вражає: дослідження показало зниження смертності від РЛ на 20%.

Грунтуючись на висновках цього дослідження, розроблено рекомендації щодо скринінгу РЛ. Подібні документи підготували Американське онкологічне товариство (American Cancer Society – ACS), Американський коледж клінічної фармації (American College of Clinical



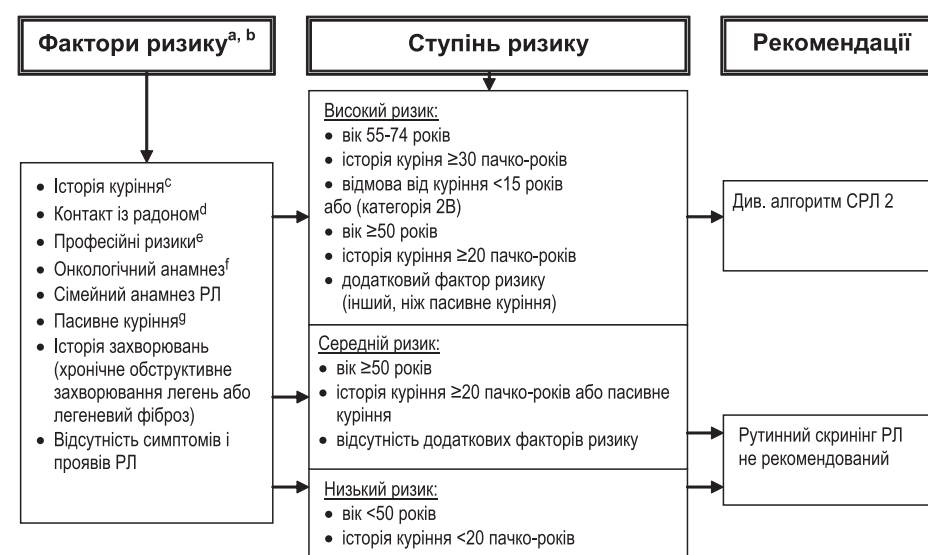
А.В. Ганул



В.Д. Захаричев

Pharmacy – ACCP), Американський коледж пульмонологів (American College of Chest Physicians – ACCP), Американське товариство клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology – ASCO), Американська асоціація торакальних хірургів (American Association for Thoracic Surgery – AATS), Національна загальна

Алгоритм СРЛ 1



<sup>a</sup> Закладам, що проводять СРЛ, рекомендовано залучати мультидисциплінарну команду, яка включає рентгенологів, пульмонологів і торакальних хірургів.

<sup>b</sup> СРЛ може застосовуватися у пацієнтів високого ризику, яким може бути призначене остаточне лікування.

<sup>c</sup> Курців завжди слід заохочувати кинути курити.

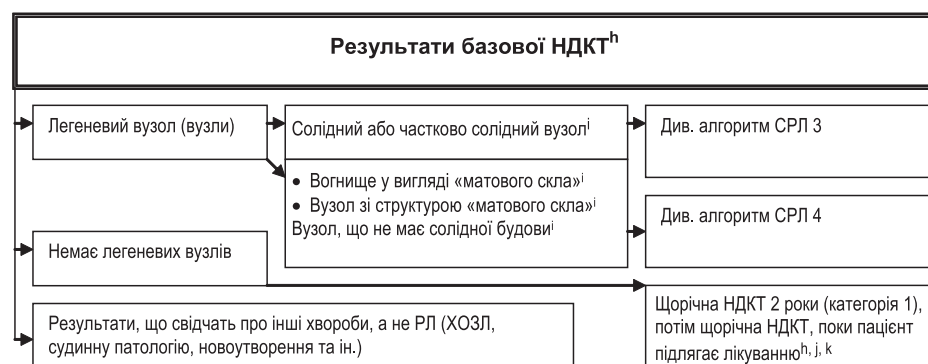
<sup>d</sup> Документована висока радонова експозиція.

<sup>e</sup> Агенти, ідентифіковані як специфічні до канцерогенезу легень: кремній, кадмій, асбест, миш'як, берилій, хром, дизельні викиди, нікель, вугільний дим і сажа.

<sup>f</sup> Ризик розвитку нового первинного РЛ збільшується серед пацієнтів, які пережили РЛ, лімфому, ракові пухлини голови та шиї або ракові пухлини, пов'язані з курінням.

<sup>g</sup> Пасивне куріння призводить до вкрай різноманітного впливу канцерогенів з варіабельними доказами щодо зростаючого ризику після різноманітних експозицій. Таким чином, пасивне куріння не розглядається як незалежний фактор ризику для СРЛ.

Алгоритм СРЛ 2



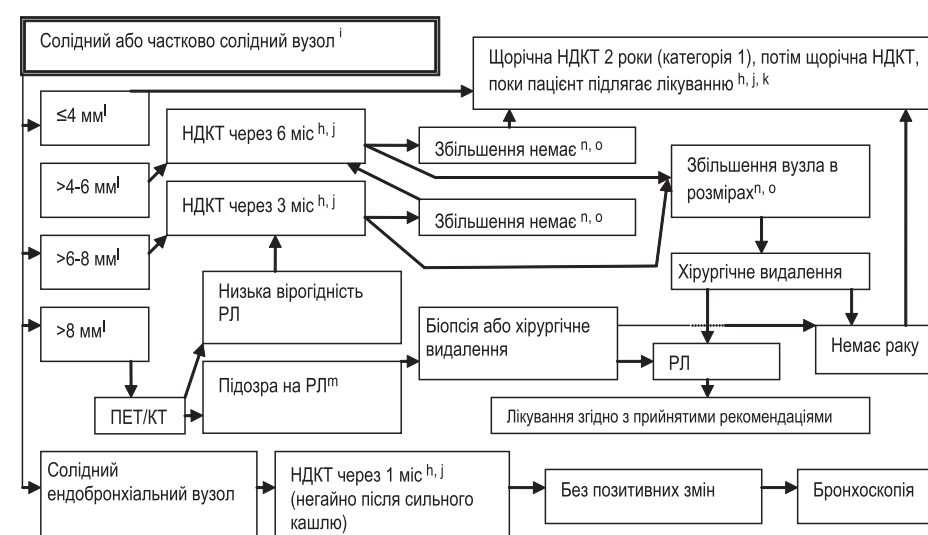
<sup>h</sup> Усі скринінгові та подальші комп'ютерні скани мають виконуватися низькими дозами (100-120 kVp та 40-60 mAs або менше), за виключенням обстеження медіастинальної патології або лімфатичних вузлів, коли адекватними можуть бути стандартні дози КТ з внутрішньовенним контрастуванням.

<sup>i</sup> За відсутності доброякісних рис – кальцифікації, жирової тканини у вузлі, як у гамартомі, або особливостей, що вказують на запальну етіологію. За наявності множинних вузлів і можливості прихованої інфекції або запалення додатковою опцією є призначення антибіотиків широкого спектра з анаеробним покриттям та НДКТ через 1-2 міс.

<sup>j</sup> У випадку виявлення нового вузла на щорічній НДКТ див. алгоритм СРЛ 5. Новий вузол визначається як такий, що має середній діаметр  $\geq 3$  мм.

<sup>k</sup> Існує деяка невизначеність щодо тривалості скринінгу та віку, коли скринінг перестає бути необхідним.

Алгоритм СРЛ 3



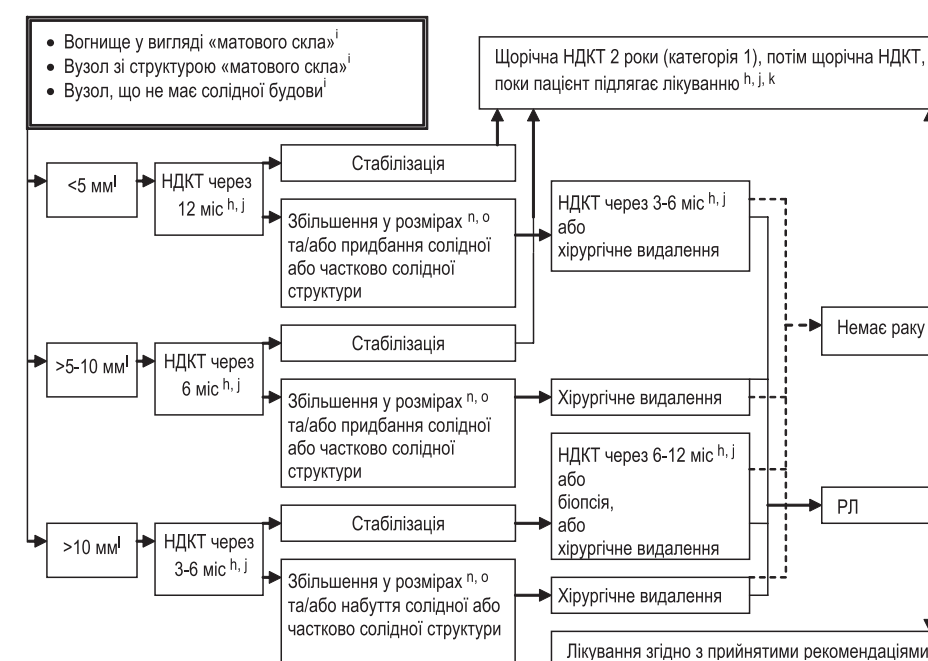
<sup>l</sup> Середній діаметр – це середня величина між найбільшим виміром вузла та його перпендикулярним розміром.

<sup>m</sup> Критерій підозри на злоякісність: метаболізм вищий, ніж в оточуючій легеневій паренхімі, незважаючи на абсолютний стандартизований показник накопичення (SUV).

<sup>n</sup> Для вузлів  $< 15$  мм: збільшення середнього діаметра на  $\geq 2$  мм будь-якого вузла або солідної частини частково солідного вузла. Для вузлів  $\geq 15$  мм: збільшення середнього діаметра на  $\geq 15\%$  порівняно з первинним сканом.

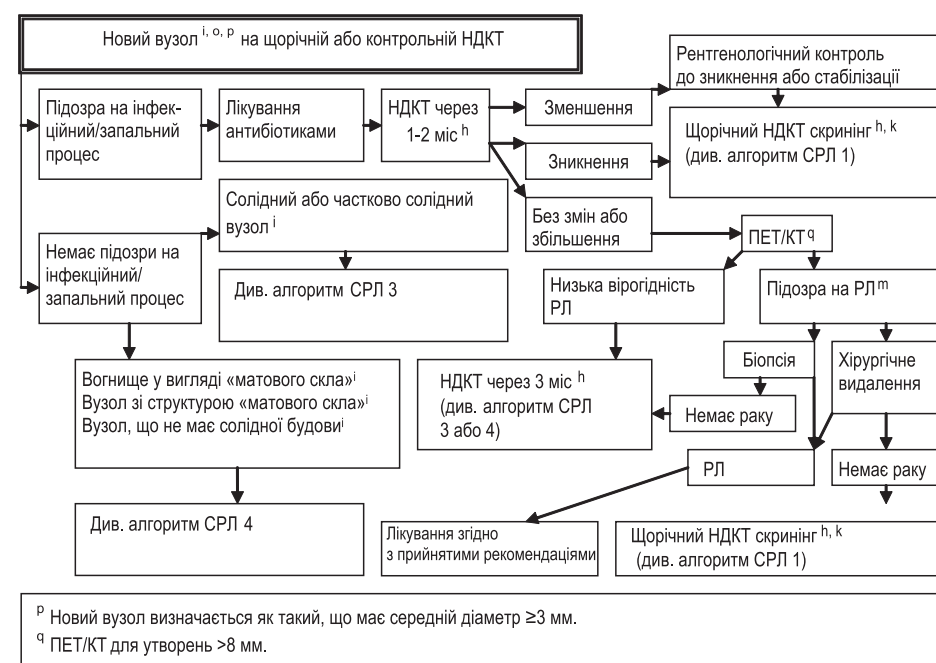
<sup>o</sup> Швидке збільшення розмірів повинно збільшити підозру на запальну етіологію або злоякісний процес, інший за НДКРЛ.

Алгоритм СРЛ 4





Алгоритм СРЛ 5



<sup>p</sup> Новий вузол визначається як такий, що має середній діаметр  $\geq 3$  мм.  
<sup>q</sup> ПЕТ/КТ для утворень  $>8$  мм.

онкологічна мережа (National Comprehensive Cancer Network – NCCN).

Найбільш докладними та розгорнутими є Рекомендації NCCN, що мають чітку доказову базу; текстова частина доповнюється алгоритмами [14, 15]. Слід мати на увазі, що ці настанови найближчим часом навряд чи будуть впроваджені на державному рівні будь-де, проте вони мають неабияке значення для розуміння діагностичної тактики у випадках виявлення легеневої патології.

Пропонуємо деякі коментарі щодо викладених рекомендацій NCCN [16].

1. У рекомендаціях використовуються категорії доказів і консенсусу NCCN.

• **Категорія 1.** Базою є докази високого рівня, досягнуто загального консенсусу.

• **Категорія 2A.** Базою є докази нижчого рівня, досягнуто загального консенсусу.

• **Категорія 2B.** Базою є докази нижчого рівня, загального консенсусу немає.

• **Категорія 3.** Базою є докази будь-якого рівня, має місце незгода більшості дослідників.

Усі наведені далі рекомендації мають категорію 2A, якщо не вказано інше.

2. З метою визначення тютюнового навантаження використовується термін «пачко-рік» (pack year), що узагальнює кількість вкурених сигарет упродовж життя. У літературі можна зустріти неправильну інтерпретацію цього поняття, тобто треба знати, що 30 пачко-років не означає, що пацієнт вкурює 30 пачок на рік. Один пачко-рік – це 20 сигарет (1 пачка) щоденно протягом року. Цей показник вираховують за формулою: кількість пачок щоденно  $\times$  кількість років куріння, або (кількість сигарет щоденно  $\times$  кількість років паління) / 20.

3. Рекомендації розроблені щодо виявлення недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ), однак за допомогою скринінгу можливе виявлення інших пухлин з локалізацією в грудній клітці (дрібноклітинний рак легень, нейроендокринні пухлини легень, метастази новоутворень інших локалізацій, пухлини середостіння, грудної клітки та ін.), непухлинних хвороб (аневризми аорти) та екстраторакальної патології.

4. У процесі перекладу дещо змінено вигляд схем (алгоритмів скринінгу) без втручання у зміст. Літерні виноски мають у всіх схемах аналогічні коментарі, тому не повторюються.

СРЛ за допомогою НДКТ є дуже складним і суперечливим підходом, якому властиві переваги та ризики (табл.), розглянуті нижче.

Таблиця. Переваги та ризики скринінгу раку легень

Переваги	Ризики
<p><b>Зниження смертності</b></p> <p><b>Якість життя:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• зменшення проявів, пов'язаних із хворобою</li> <li>• зменшення проявів, пов'язаних із лікуванням</li> <li>• удосконалення здорового способу життя</li> <li>• зменшення занепокоєння та психологічного навантаження</li> </ul>	<p>Хибнопозитивні результати</p> <p>Хибнонегативні результати</p> <p>Непотрібно (даремно) діагностика невеликих агресивних пухлин</p> <p>Непотрібно (даремно) діагностика малоактивних (повільно прогресуючих) пухлин</p> <p>Якість життя (занепокоєння через висновки обстеження)</p> <p>Непотрібні обстеження</p> <p>Радіаційне навантаження</p> <p>Вартість</p> <p>Ускладнення діагностичних процедур</p>

#### Коментарі щодо переваг СРЛ

**Зниження смертності** є безумовно основною метою СРЛ, тому є головною перевагою.

**Зменшення проявів, пов'язаних із хворобою:** переважна більшість хворих, виявлених завдяки скринінгу, є асимптомними, натомість інші хворі виявляються на підставі клінічних проявів (кашлю, задихки, кровохаркання, втрати ваги та ін.).

**Зменшення проявів, пов'язаних із лікуванням:** хворі, які мають менш розповсюджений процес, отримують менш агресивне лікування. Хірургічне лікування в обсязі лобектомії є значно легшим, аніж пневмонектомія або хімопротерапія. До речі, у разі діагностування РЛ в процесі скринінгу пневмонектомія виконується в 1% хворих, наявність симптомів обумовлює потребу в цій операції у 20–30% хворих [18, 19].

**Удосконалення здорового способу життя:** висловлено припущення, що процес скринінгу підвищить рівень відмови від куріння. З іншого боку, відсутність патології під час СРЛ може обумовити хибне почуття захищеності та призвести до підвищення розповсюдження куріння.

Ніяких доказів на підтвердження обох гіпотез не отримано. В одному нерандомізованому дослідженні було визначено, що виявлені під час скринінгу зміни та необхідність в контрольних обстеженнях мали наслідком підвищення кількості випадків відмови від паління [20].

**Зменшення занепокоєння та психологічного навантаження** відзначається після НДКТ, що не виявила патологічних змін.

**Коментарі щодо ризиків СРЛ**

**Хибнопозитивні результати,** кумулятивний ризик яких становить 33% [21],

призводять до зайвих обстежень, інвазивних процедур (в т. ч. хірургічних втручання), збільшення матеріальних витрат і зниження якості життя завдяки переживанням.

**Хибнонегативні результати** можуть призвести до відтермінування встановлення діагнозу та лікування.

**Непотрібно (даремно) діагностика невеликих агресивних пухлин** має на увазі виявлення невеликих пухлин, які метастазували, що призводить до втрати можливості ефективного лікування. На нашу думку, вельми сумнівна точка зору: діагностика все ж таки відбулася, й лікування може бути розпочате набагато раніше до появи симптомів захворювання.

**Непотрібно (даремно) діагностика малоактивних (повільно прогресуючих) пухлин** базується на висновках щодо сприятливого перебігу деяких морфологічних форм аденокарцином легень (AIS – аденокарцинома in situ, MIA – мінімально інвазивна карцинома) навіть без лікування [22, 23]. Висловлена точка зору, що в таких випадках скринінг може призвести до гіпердіагностики та ускладнень від

лікування без виграшу у виживаності. Навряд чи вищевикладене можна віднести до ризиків скринінгу, адже йдеться про вчасно діагностовану пухлину [9]. Натомість ризики спостереження за пухлиною, на нашу думку, не виправдані.

Вплив СРЛ на **якість життя** до цього часу не вивчений. Однак є повідомлення, що очікування результатів обстеження викликає занепокоєння у половині респондентів [24].

**Непотрібні обстеження** можуть бути наслідками хибнопозитивних результатів скринінгу. Повідомлено про кумулятивний ризик отримати хибнопозитивний результат у 60% чоловіків та в 49% жінок, пройти інвазивну діагностичну процедуру – у 29 та 22% відповідно [25].

**Радіаційне навантаження** під час НДКТ є значно нижчим, аніж у разі стандартної КТ, але в 10 разів більше звичайної рентгенографії. Є допущення, що щорічне обстеження 50% курців (і тих, хто кинув курити) віком від 50 до 75 років призведе до зростання захворюваності на РЛ на 1,8% [26].

**Вартість скринінгу** викликає занепокоєння в багатьох дослідників, зважаючи на значне навантаження на систему охорони здоров'я. Одне обстеження коштує 527 доларів США, запобігти 1 летальному випадку від РЛ буде коштувати 240 тис. доларів США [27].

Розглянувши аспекти СРЛ за допомогою НДКТ, неможливо не приділити уваги іншому перспективному напрямку – вивченню деяких летючих сполук у повітрі, що видається [2]. Комбінація мікроекстракції, газової хроматографії та маспектрометрії дозволяє виділити 42 органічні летючі сполуки, що можуть

розглядатися як маркери РЛ [28]. Обстеження на сучасному обладнанні має чутливість 83%, що можна порівняти з результатами НДКТ, і дозволяє диференціювати деякі субтипи РЛ, а також уникнути радіаційного навантаження. Коштує це обстеження приблизно 75 доларів США [29].

#### Література

1. Рак в Україні, 2010–2011. Бюлетень національного канцер-реєстру України №13. – Під ред. проф. Щепотіна І.Б. – Національний інститут раку, Київ. – 2012.
2. Левченко Е.В. Скринінг рака легкого. Практическая онкология. Т. 11, № 2 – 2010, с. 88–95.
3. Lung Cancer Screening. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/lung/HealthProfessional/page1>
4. Humphrey L.L., Johnson M., Teutsch S. Lung Cancer Screening: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. – 2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0007779/>
5. Oken M.M., Hocking W.G., Kvale P.A., et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA. 2011 Nov 2;306(17):1865–73.
6. Henschke C.I. International Early Lung Cancer Action Program: Enrollment and Screening Protocol. July 1, 2011. <http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>.
7. Ru Zhao Y., Xie X., de Koning H.J. et al. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging. 2011 Oct 3;11 Spec No A:S79–84.
8. Swensen S.J., Jett J.R., Hartman T.E., et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience // Radiology. – 2003. – Vol.226. – P.756–761.
9. Bach P.B., Jett J.R., Pastorino U., et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA. 2007 Mar 7;297(9):953–61.
10. Lung Cancer Screening. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/lung/HealthProfessional/Section229>
11. Providing Guidance on Lung Cancer Screening To Patients and Physicians. American Lung Association. – April 23, 2012. <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening-guidelines/lung-cancer-screening.pdf>.
12. Aberle D.R., Berg C.D., Black W.C., et al. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. Radiology. 2011 January; 258(1): 243–253.
13. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395–409.
14. Wood D.E., Eapen G.A., Ettinger D.S., et al. Lung Cancer Screening. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:240–265.
15. Lung Cancer Screening. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. – Version 1.2013, 06/15/12. – National Comprehensive Cancer Network, Inc. – 2012.
16. NCCN Categories of Evidence and Consensus. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/categories\\_of\\_consensus.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp)
17. Jaklitsch M.T., Jacobson F.L., Austin J.H.M., 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;144:33–8.
18. Grannis F.W. Can we avert the need for pneumonectomy by screening for lung cancer? Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Feb;25(2):296.
19. Sone S., Nakayama T., Honda T. et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996–1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. Lung Cancer. 2007 Dec;58(3):329–41.
20. Townsend C.O., Clark M.M., Jett J.R., et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. Cancer. 2005 May 15;103(10):2154–62.
21. Crosswell J.M., Baker S.G., Marcus P.M., et al. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010 Apr 20;152(8):505–12.
22. Yoshizawa A., Motoi N., Riely G.J., et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. Mod Pathol. 2011 May;24(5):653–64.
23. Russell P.A., Wainer Z., Wright G.M., et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J Thorac Oncol. 2011 Sep;6(9):1496–504.
24. van den Bergh K.A., Essink-Bot M.L., Bunge E.M., et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). Cancer. 2008 Jul 15;113(2):396–404.
25. Crosswell J.M., Kramer B.S., Kreimer A.R., et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. Ann Fam Med. 2009 May-Jun;7(3):212–22.
26. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. Radiology. 2004 May;231(2):440–5.
27. Goulart B.H., Bensink M.E., Mumby D.G., Ramsey S.D. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. J Natl Compr Canc Netw. 2012 Feb;10(2):267–75.
28. Gang Peng, Ulrike Tisch, Orna Adams et al. Diagnosing lung cancer in exhaled breath using gold nanoparticles. Nature Nanotechnology. 2009. – 4, 669 – 673.
29. Janet Fang. Metabolomx breath test spots lung cancer. SmartPlanet. February 15, 2012. <http://www.smartplanet.com/blog/rethinking-healthcare/metabolomx-breath-test-spots-lung-cancer/7943>.