

## СКРИНІНГ РАКУ ЛЕГЕНІ З ВИКОРИСТАННЯМ НИЗЬКОДОЗОВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

Ганул А.В., Бабій Я.С., Захаричев В.Д.

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** Наведено огляд можливостей скринінгу раку легені за матеріалами сучасних досліджень. Єдиною визнаною методикою скринінгу раку легені на цей час є низькодозова комп'ютерна томографія, застосування якої дозволяє поліпшити виживаність на 20%.

Детально висвітлені раціональні підходи до вибудови алгоритмів скринінгу раку легені — від розкриття понять "чинник ризику" та "ступінь ризику" та визначення результатів базової НДКТ до рекомендацій вибору тактики спостереження або лікування пацієнтів із виявленою патологією.

**Ключові слова:** рак легені, скринінг, низькодозова комп'ютерна томографія.

### ВСТУП

Рак легені (РЛ) залишається провідною причиною смерті від онкозахворювань у світі, нараховуючи ~1,4 млн випадків на рік; пізня діагностика є основною перешкодою поліпшенню результатів лікування. Тільки 15% хворих переживають 5 років після діагностики та 7% — 10 років. Стандартизовані показники захворюваності та смертності від раку легені в Україні становлять 38,1 та 29,2 на 100 тис. населення, дорокова летальність — 63,3% [1]. Приблизно 90% захворювань серед чоловіків та 80% серед жінок пов'язано з курінням, як активним, так і пасивним.

Ці факти є поштовхом до винаходу оптимального скринінгового тесту задля ранньої діагностики раку легені. В ідеалі ефективний скринінг повинен привести 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.

### ВІД РЕНТГЕНОГРАФІЇ ДО НИЗЬКОДОЗОВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ У СКРИНІНГУ РАКУ ЛЕГЕНІ

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 операбельних хворих), вірогідно зниження смертності не досягнуто.

Тому поява низькодозової комп'ютерної томографії (НДКТ) одразу звернула увагу щодо можливості скринінгу раку легені (СРЛ).

Проведені з 1993 року рандомізовані дослідження (I-ELCAP [6], NELSON [7], Swensen S.J. et al. [8], Bach P.B. et al. [9]) підтвердили безумовну перевагу НДКТ щодо ранньої діагностики РЛ, однак не привели до одностайного визнання можливості зниження смертності. Детально всі проведені дослідження проаналізовані Національним інститутом раку США [10] та Американською легеневою асоціацією [11].

З 2002 по 2009 рік у США було проведено багатоцентрове рандомізоване дослідження - National Lung Screening Trial (NLST), основною метою якого було порівняння смертності 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 досить вражаючий – зниження смертності на 20%. НДКТ використовується сьогодні вже у десятках розвинених країнах світу, досліджено сотні тисяч пацієнтів. Ми аналізували дані літератури з 1996 по 2016 рік.

Ґрунтуючись на висновках цих досліджень, розроблені рекомендації щодо скринінгу РЛ декількома організаціями, серед яких:

- Американська легенева асоціація (American Lung Association – ALA);
- Американське онкологічне товариство (American Cancer Society – ACS);
- Американський коледж клінічної фармації (American College of Clinical 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 Онкологічна Мережа (National Comprehensive Cancer Network – NCCN).

Найбільш докладні та розгорнуті з них – рекомендації NCCN, побудовані на доказовій базі, викладені як текстом, такі у вигляді алгоритмів [14,15]. Слід мати на увазі, що найближчим часом навряд чи вони будуть впроваджені на державному рівні будь-де, але мають неабияке значення для розуміння діагностичної тактики у випадках виявлення легеневої патології.

Деякі коментарі щодо викладених нижче рекомендацій.

1. У рекомендаціях використовуються категорії доказів та консенсусу NCCN [16]:

- **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, є незгода більшості дослідників.

Усі подані нижче рекомендації за умовчанням мають категорію 2A, якщо не вказано інше.

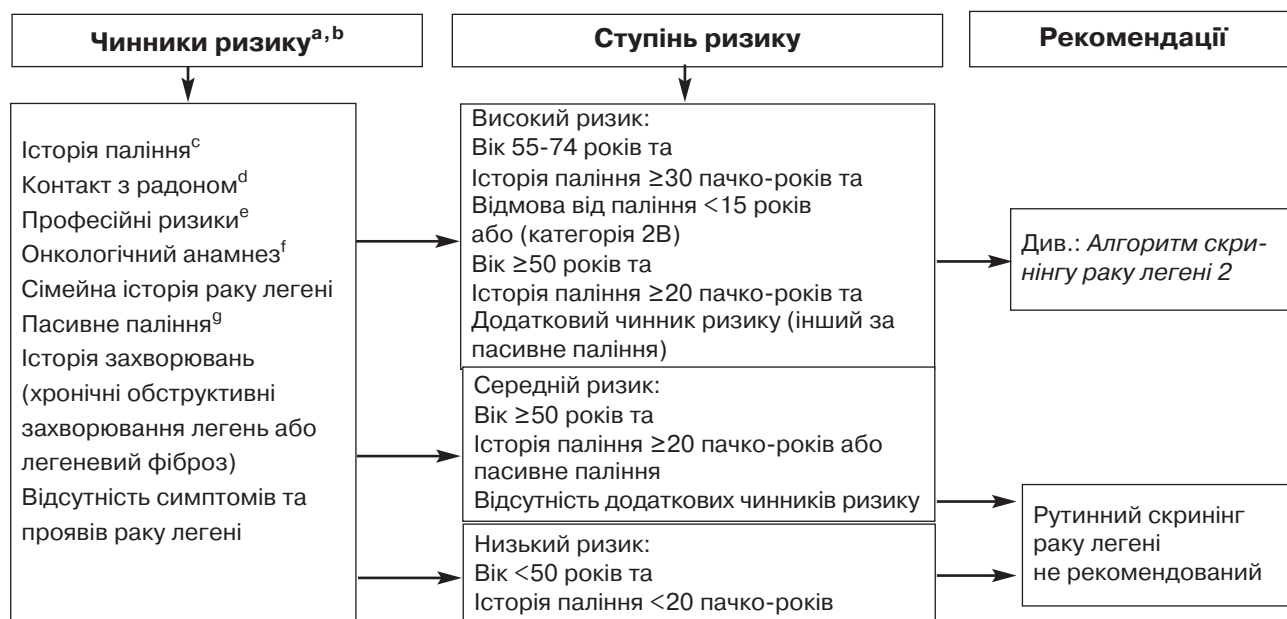
2. З метою визначення тютюнового навантаження використовується термін “пачко-рік” (pack year), який узагальнює кількість випалених сигарет упродовж життя. У літературі можна зустріти неправильну інтерпретацію цього поняття, тобто треба знати, що 30 пачко-років – це не є випалювання 30 пачок на рік. Один пачко-рік – це 20 сигарет (1 пачка) щоденно на протязі року. Підрахунок:

Кількість пачко-років = [кількість пачок щоденно] x [кількість років паління], або

Кількість пачко-років = ([кількість сигарет щоденно] x [кількість років паління]) / 20. Останні результати досліджень свідчать про шкідливу дію куріння при значно нижчих тютюнових навантаженнях (навіть одна сигарета на день).

3. Рекомендації розроблені щодо виявлення недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ), однак за допомогою скринінгу можливе виявлення інших пухлин із локалізацією у грудній клітці (дрібноклітинний рак легені, нейроен-

### Алгоритм скринінгу раку легені 1



<sup>a</sup> Рекомендовано закладам, що виконують скринінг раку легені, залучати мультидисциплінарну команду, яка включає рентгенологів, пульмонологів та торакальних хірургів.

<sup>b</sup> Скринінг раку легені може застосовуватись до пацієнтів високого ризику, яким може бути призначено остаточне лікування.

<sup>c</sup> Курці завжди мають бути заохочені кинути палити.

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

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

<sup>f</sup> Ризик розвитку нового первинного раку легені збільшується серед пацієнтів, що пережили рак легені, лімфоми, ракові пухлини голови та шиї або ракові пухлини, пов'язані з палінням.

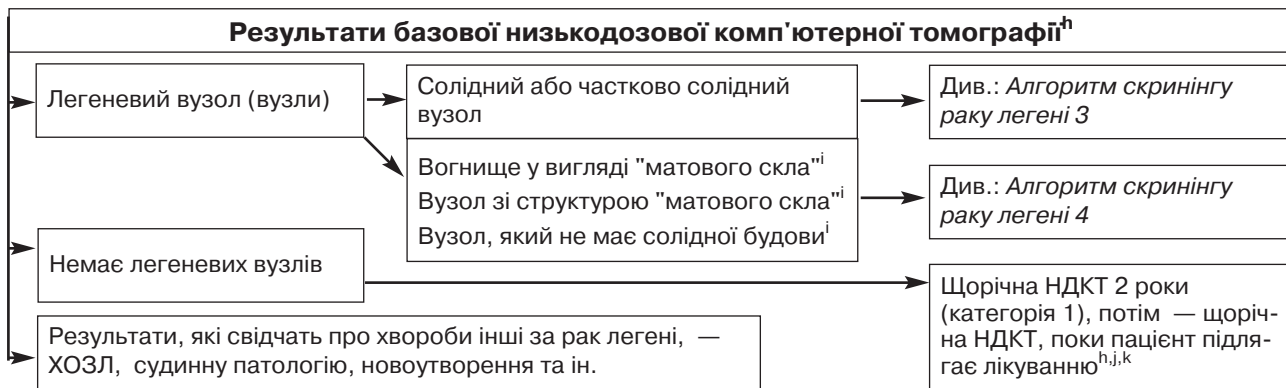
<sup>g</sup> Пасивне паління призводить до вкрай різноманітного впливу канцерогенів, із варіабельними доказами щодо зростаючого ризику після різноманітних експозицій. Таким чином, пасивне паління не розглядається незалежно як чинник ризику для скринінгу раку легені.

докринні пухлини легені, метастази новоутворень інших локалізацій, пухлини середостіння, грудної клітки та ін.), непухлинні хвороби (серця, судин) та екстраторакальної патології.

4. У процесі перекладу дещо змінений зов-

нішний вигляд схем (алгоритмів скринінгу) без втручань у зміст. Літерні виноски мають у всіх схемах аналогічні коментарі, тому вони не повторюються (алгоритми скринінгу раку легені 1-5).

### Алгоритм скринінгу раку легені 2



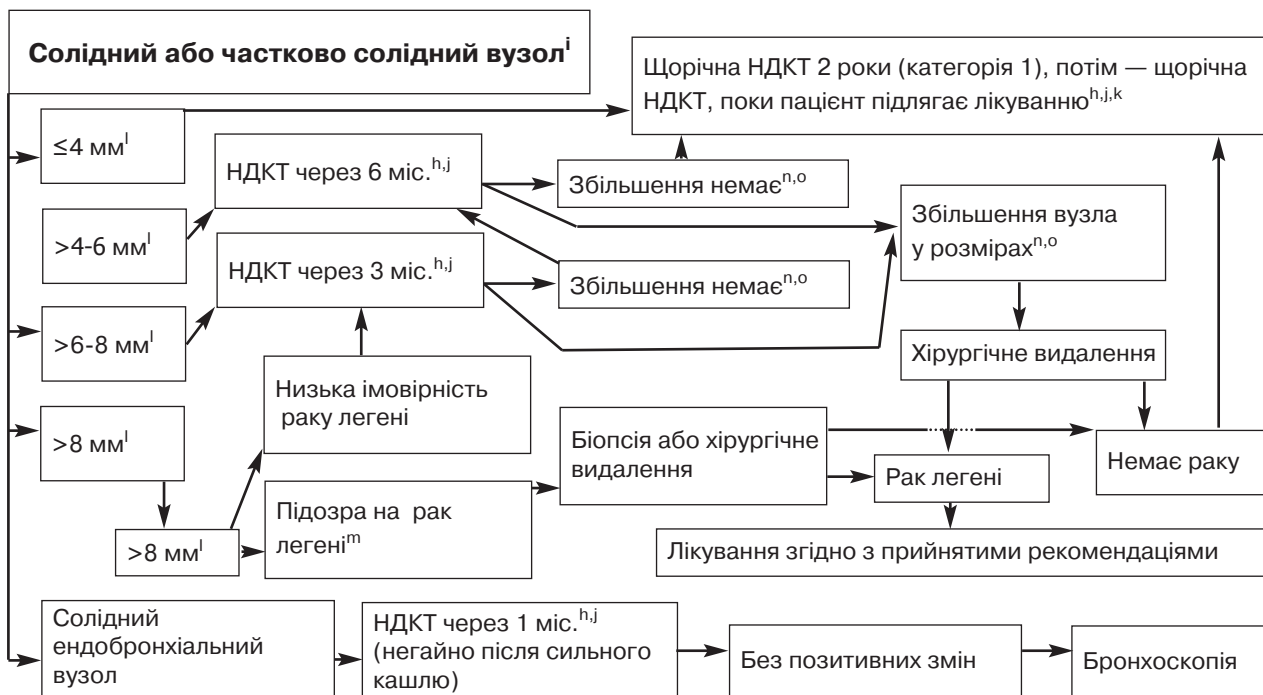
<sup>h</sup> Усі скринінгові та наступні комп'ютерні сканування повинні бути виконані низькими дозами (100-120 kVp та 40-60 mAs або менше), за винятком обстеження медіастинальної патології або лімфатичних вузлів, коли адекватними можуть бути стандартні дози КТ з внутрішньовенним контрастуванням.

<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 та 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 скринінгу раку легені 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 скринінгу раку легені 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).

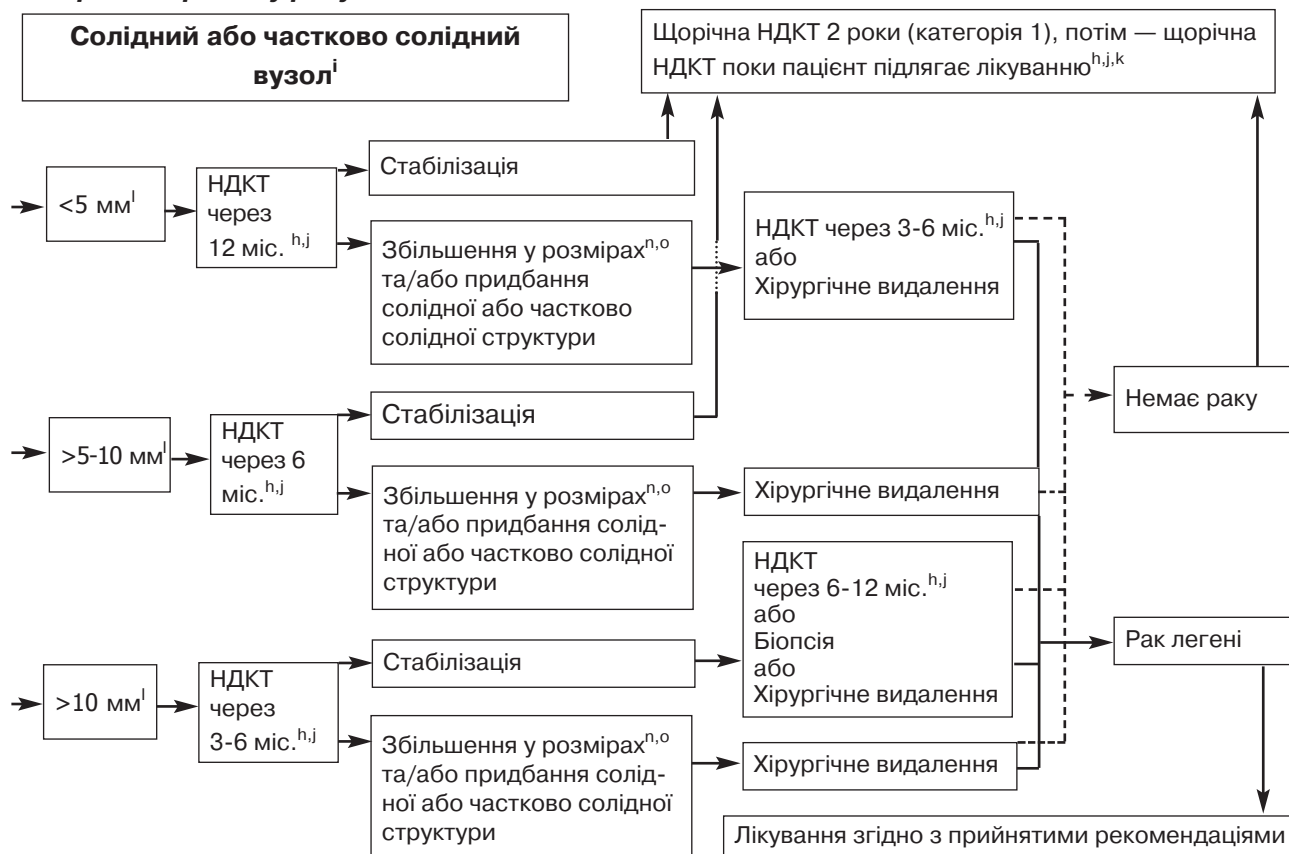
<sup>n</sup> Для вузлів  $< 15$  мм: збільшення середнього діаметра на  $\geq 2$  мм будь-якого вузла або солідної частини частково солідного вузла. Для вузлів  $\geq 15$  мм: збільшення середнього діаметра на  $\geq 15\%$  порівняно з первинним сканом.

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

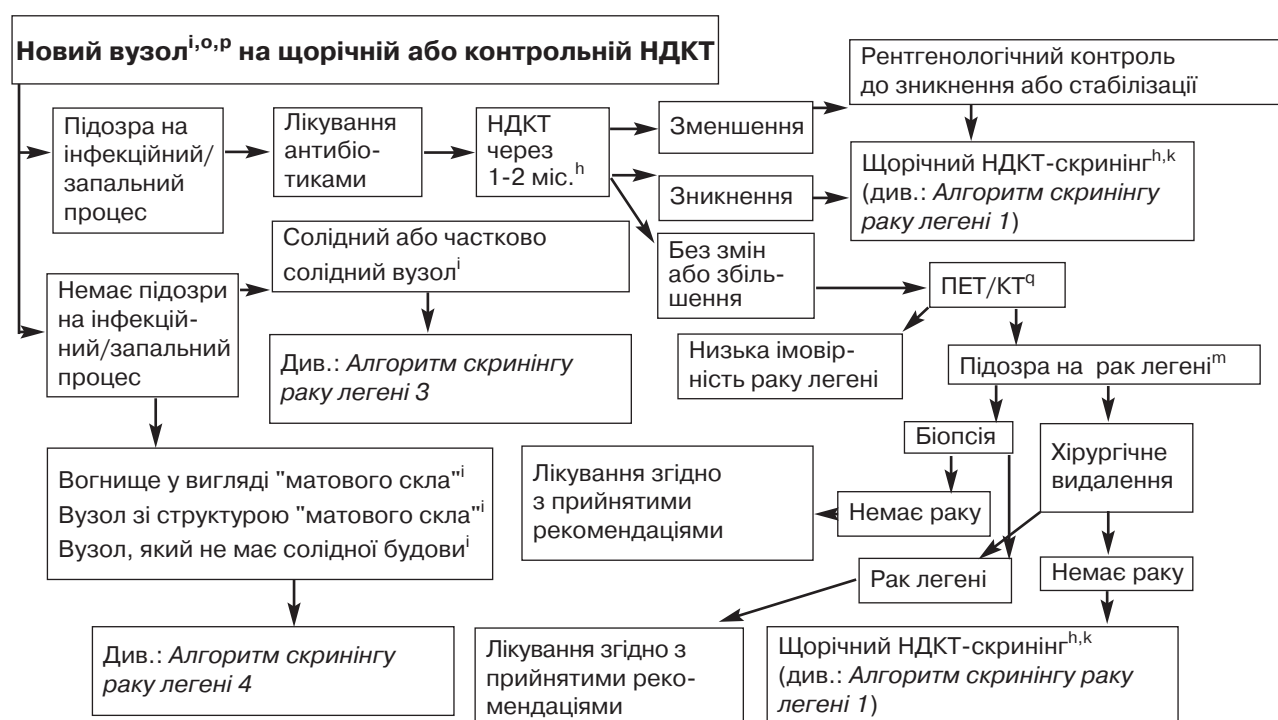
Не зовсім зрозуміла тактика під час виявлення ендобронхіального вузла – навіщо чекати симптоматики або робити повторну НДКТ, коли в даному випадку абсолютно пока-

зана бронхоскопія. До речі, виконання невідкладної бронхоскопії визначено в рекомендаціях Американської асоціації торакальних хірургів [17].

#### Алгоритм скринінгу раку легені 4



#### Алгоритм скринінгу раку легені 5



<sup>p</sup> Новий вузол визначається як такий, що має середній діаметр  $\geq 3$  мм.

<sup>q</sup> ПЕТ/КТ для утворів  $>8$  мм.

У цій схемі не дуже зрозумілою є позиція: **Рентгенологічний контроль до зникнення або стабілізації**. Після ретельно виписаної діагностичної тактики у всіх інших можливих випадках цей тезис викликає запитання – яка методика контролю, проміжок часу між обстеженнями? Можливо, в подальшому деякі положення рекомендацій будуть переглянуті.

Скринінг раку легені за допомогою НДКТ є дуже складною та суперечливою темою. Йому властиві такі переваги та ризики (див. нижче).

**Переваги та ризики скринінгу раку легені**

Переваги	Ризики
Зниження смертності Якість життя: • зменшення проявів, пов'язаних із хворобою • зменшення проявів, пов'язаних із лікуванням • удосконалення здорового способу життя • зменшення занепокоєння та психологічного навантаження	Хибнопозитивні результати Хибнонегативні результати Непотрібна (даремна) діагностика невеликих агресивних пухлин Непотрібна (даремна) діагностика малоактивних (із в'ялим перебігом) пухлин Якість життя – занепокоєння висновками обстеження Непотрібні обстеження Радіаційне навантаження Вартість Ускладнення від діагностичних процедур

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 скринінгом, є асимптомними, тоді як інші хворі виявляються на підставі клінічних проявів — кашлю, задишки, кровохаркотиння, втрати ваги та ін.

**Зменшення проявів, пов'язаних із лікуванням** – хворі, які мають менш розповсюджений процес, отримують менш агресивне лікування. Хірургічне лікування в об'ємі лобектомії витримується значно легше, ніж пневмонектомія або хіміопроменева терапія. До речі, під час діагностування раку легені на скринінгу пневмонектомія виконується у 1% хворих, наявність симптомів потребує цієї операції у 20-30% хворих [18, 19].

**Удосконалення здорового способу життя** — висловлено припущення, що процес скринінгу підвищить рівень відмови від паління. З іншої точки зору, відсутність патології при СРЛ може зумовити хибне почуття захищеності та призвести до підвищення розповсю-

дження паління. Ніяких доказів на підтвердження обох гіпотез не отримано. В одному нерандомізованому дослідженні було визначено, що виявлені на скринінгу зміни та необхідність у контрольних обстеженнях привели до підвищення випадків відмови від паління [20].

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

Коментарі щодо ризиків СРЛ:

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

зайвих обстежень, інвазивних процедур (включаючи хірургічні втручання), збільшення матеріальних витрат та зниження якості життя через психічні переживання.

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

**Непотрібна (даремна) 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, та лікування може бути почато набагато раніше, ніж у разі появи симптомів захворювання.

**Непотрібна (даремна) діагностика малоактивних (із в'ялим перебігом) пухлин** базується на висновках щодо сприятливого перебігу деяких морфологічних форм аденокарцином легені (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 лікуван-



ня без виграшу у виживаності [9]. Навряд чи вищевикладене можна віднести до ризиків скринінгу – мова йде про вчасно діагностовану пухлину. А ось ризики спостерігати за пухлиною, можливо, невиправдані.

Вплив скринінгу раку легені на якість життя до цього часу не вивчений. Однак є повідомлення, що очікування результатів обстеження викликає занепокоєння у половини респондентів [24].

**Непотрібні обстеження** можуть бути наслідками хибнопозитивних результатів скринінгу. Повідомлено про кумулятивний ризик отримати хибнопозитивний результат у 60% чоловіків та 49% жінок та піддатися інвазивній діагностичній процедурі у 29 та 22% відповідно [25].

**Радіаційне навантаження** НДКТ значно нижче, ніж стандартної КТ, але дещо більше звичайної рентгенографії. Є припущення, що щорічне обстеження 50% курців (та тих, що кинули палити) віком від 50 до 75 років призведе до зростання захворюваності на рак легені на 1,8% [26].

**Вартість** скринінгу занепокоює багатьох дослідників, зважаючи на значне навантаження на систему охорони здоров'я. Одне обстеження коштує \$527, запобігання смерті одного хворого від раку легені буде коштувати \$240 000 [27].

Розглянувши аспекти скринінгу раку легені за допомогою НДКТ, неможливо не приділити уваги іншому перспективному напрямку – вивченню деяких летючих сполук у повітрі, що видихається [2]. Комбінація мікроекстракції, газової хроматографії та мас-спектрометрії дозволяє виділити 42 органічних летючих сполуки, які можуть розглядатись як маркери раку легені [28]. Обстеження на сучасному обладнанні за методикою, розробленою компанією Metabolomx, має чутливість 83%, що можна порівняти з результатами НДКТ, може диференціювати деякі субтипи РЛ, дозволяє уникнути радіаційного навантаження та коштує приблизно \$75 [29].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2010-2011 // Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 13 / За ред. проф. І.Б. Щепотіна. — К.: Національний інститут раку, 2012.
2. Левченко Е.В. Скрининг рака легкого. *Практическая онкология.* — 2010. — Т.11, №2. — 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/PMH000779>.

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. — 306 (17). — 1865-73.

6. Henschke C.I. International Early Lung Cancer Action Program: Enrollment and Screening Protocol. — 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. — 3. — 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. — 297(9). — P. 953-61.

10. Lung Cancer Screening. National Cancer Institute. [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/lung/HealthProfessional/Page2#Section\\_229](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/lung/HealthProfessional/Page2#Section_229)

11. Providing Guidance on Lung Cancer Screening To Patients and Physicians. American Lung Association. — 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. — 258 (1). — P. 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. — 365(5). — P. 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. — P. 33-8.

18. Grannis F.W. Can we avert the need for pneumonectomy by screening for lung cancer? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2004. — 25(2). — P. 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. — 58(3). — P. 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. — 103(10). — P. 2154-62.

21. Croswell 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. — 152(8). — P. 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. — 24(5). — P. 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. — 6(9). — P. 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. — 113(2). — P. 396-404.

25. Croswell 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. — 7(3). — P. 212-22.

26. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer // *Radiology.* — 2004. — 231(2). — P. 440-5.

27. Goulart B.H., Bensink M.E., Mummy 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. — 10(2). — P. 267-75.

28. Gang Peng, Ulrike Tisch, Orna Adams et al. Diagnosing lung cancer in exhaled breath using gold nanoparticles // *Nature Nanotechnology.* — 2009. — 4. — P. 669 – 673.

29. Janet Fang. Metabolomx breath test spots lung cancer. *SmartPlanet.* — 2012. <http://www.smartplanet.com/blog/rethinking-healthcare/metabolomx-breath-test-spots-lung-cancer/7943>

#### СКРИНИНГ РАКА ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЗКОДОЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Ганул А.В., Бабий Я.С., Захарычев В.Д.

Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

**РЕЗЮМЕ.** Проведен обзор возможностей скрининга рака легкого по материалам современных исследований. Единственной признанной методикой скрининга рака легкого является низкодозовая компьютерная томография, использование которой позволяет увеличить выживаемость на 20%.

Детально рассмотрены рациональные подходы к построению алгоритмов скрининга рака легкого – от раскрытия понятий «фактор риска», «степень риска» и определения базовой НДКТ до рекомендаций по выбору тактики наблюдения или лечения пациентов с выявленной патологией.

**Ключевые слова:** рак легкого, скрининг, низкодозовая компьютерная томография.

#### LUNG CANCER SCREENING USING LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY

Ganul A.V., Babiy Y.S., Zakharychev V.D.

National Cancer Institute  
of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv  
Shupyk National Medical Academy  
of Postgraduate Education of the Ministry of  
Healthcare of Ukraine, Kyiv

**SUMMARY.** A review of lung cancer screening possibilities is given using modern research materials. The only accepted method of lung cancer screening nowadays is low-dose computed tomography, using which enables raising the survival rate by 20%.

Rational approaches to building the algorithms of lung cancer screening are viewed in detail, ranging from explaining such terms as “risk factor” and “risk level” and determining the results of basic low-level computed tomography to giving recommendations on choosing observation tactics or treating the patients with a detected pathology.

**Keywords:** lung cancer, screening, low-dose computer tomography.