

Medical sciences (2019) 1–8



Prospects of early lung cancer screening

Ernestas Rinkevičius¹, Dominyka Surgontaitė¹, Justas Balčiūnas¹

¹Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.

ABSTRACT

Lung cancer is one of the most common malignancies in the world. Mortality rate of this disease remains evidently high. In most frequent cases, lung cancer is diagnosed in its late stage, when it is metastasized and hard to control. Lung cancer screening could lead to better management and outcomes. Low-dose computed tomography (LDCT) is one of the most important screening methods. It should be used on certain patients, that are of higher risk of developing this malignancy. False positive results are a frequent flaw of LDCT and one of the reasons for unnecessary lung biopsies. In order to obtain the greatest benefit it is important to have certain guidelines. Our aim in this review is to find and summarise the newest recommendations in lung cancer screening with LDCT.

Keywords: lung cancer, earl diagnosis, low dose CT.

Ankstyvos plaučių vėžio diagnostikos galimybės

Ernestas Rinkevičius¹, Dominyka Surgontaitė¹, Justas Balčiūnas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas.

SANTRAUKA

Plaučių vėžys – vienas dažniausiai nustatomų onkologinių susirgimų pasaulyje. Mirtingumas dėl šios ligos yra itin dažnas. Daugeliu atvejų plaučių vėžys diagnozuojamas vėlyvose stadijose, kai gydymo galimybės yra menkos. Ankstyvas plaučių vėžio diagnozės nustatymas lemia geresnę ligos kontrolę ir palankesnes išėtis. Pacientams, kurie priklauso didelės rizikos grupėms, mažų dozių kompiuterinė tomografija (MDKT) šiuo metu yra svarbiausias plaučių vėžio patikros metodas. Vienas didžiausių šio tyrimo trūkumų – galimi klaidingai teigiami rezultatai, dėl kurių nereikalingai atliekami papildomi intervenciniai tyrimai biopsinei medžiagai gauti. Norint pasiekti kuo didesnę naudą taikant šią prevencijos programą yra būtinos konkrečios gairės, kurių šiuo metu trūksta. Šioje apžvalgoje siekiame apibendrinti naujausias rekomendacijas susijusias su MDKT ir jos pritaikymu ankstyvoje plaučių vėžio diagnostikoje.

Raktažodžiai: plaučių vėžys, ankstyva diagnostika, mažų dozių kompiuterinė tomografija.

Įvadas

Plaučių vėžys yra vienas dažniausiai nustatomų onkologinių susirgimų. Tai yra vienas pavojingiausių, didžiausią mirtinumą lemiančių piktybinių navikų. Plaučių vėžys yra trečias dažniausiai pasitaikantis onkologinis susirgimas pasaulyje, pirmoje vietoje yra krūtų, antroje – kolorektalinė onkologija [1]. 2012 metais naujų plaučio vėžio atvejų buvo diagnozuota net 1,8 mln., o šio tipo onkologija sudarė 12,9% visų naujai diagnozuotų navikų. Registruotas mirtinumumas nuo plaučių vėžio siekė 1,6 mln.

– 19,4% visų mirčių nuo piktybinių susirgimų [2]. 2017 metais Lietuvoje vyrų tarpe plaučių vėžys buvo trečias pagal dažnį po prostatos bei odos onkologijos ir siekė 9,54% visų vyrams nustatytų vėžio atvejų. Moterims plaučių vėžys buvo stebimas rečiau – dešimtas pagal dažnį ir sudarė 3,03% visų moterims nustatytų vėžio atvejų [3]. Pagrindinis žinomas rizikos veiksnys, ženkliai didinantis galimybę susirgti plaučių vėžiu, yra rūkymas. Piktybiniai plaučių

navikai 75-85% atvejų nustatomi rūkantiems asmenims ir tiesiogiai priklauso nuo surūkytų cigarečių kiekio bei rūkymo stažo [4].

Ankstyva plaučių vėžio diagnostika išlieka iššūkis ir šių laikų medicinai. Dauguma pacientų, kuriems diagnozuojamas plaučių vėžys nustatoma III (30%) ar IV (40%) stadijos. Šių pacientų 5 metų išgyvenamumas siekia tik 16% [5]. Todėl svarbu kuo anksčiau diagnozuoti ligą bei pradėti skubų jos chirurginį, spindulinį ir/ar chemoterapinį gydymą. Šiuo metu priimtinausias ankstyvos plaučių vėžio diagnostikos metodas yra mažų dozių kompiuterinė tomografija (MDKT). Jau prieš 30 metų buvo pradėta kalbėti apie MDKT ir jos galimą naudą diagnozuojant plaučių vėžį [6]. 2011 metais buvo nustatyta, jog MDKT sumažina mirtingumą nuo plaučių vėžio 20% [7]. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) 2013 metais „The U.S. Preventive Services Task Force“ (USPSTF) MDKT suteikė B lygio rekomendaciją plaučių vėžio patikrai [8]. Šis atrankinis tyrimas atliekamas padidėjusios rizikos grupėms sirgti plaučių piktybine liga atsižvelgiant į amžių ir rūkymo stažą. MDKT plaučių vėžio patikrai Europoje nėra taikoma iki šiol. 2017 metais Oudkerk ir kt. [9] teigė, kad MDKT ankstyvajai patikrai turėtų būti įdiegta ir Europoje bei pasiūlė jos vykdymo modelį. „The International Association for the Study of Lung Cancer“ (IASLC) 2018 metų pabaigoje paskelbė, kad ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai MDKT yra rekomenduojama kaip atrankinis metodas, kadangi išanalizavus Europos ir JAV duomenis buvo nustatyti daug žadantys rezultatai [10]. Vieno naujausiu – NELSON [11] tyrimo metu buvo nustatyta, kad

atrankinis tyrimas MDKT padėjo sumažinti vyrų mirtingumą nuo plaučių vėžio 26%, o moterų 61%.

Klinikiniai tyrimai, kuriais siekiama patvirtinti MDKT naudą plaučių vėžio diagnostikoje vykdomi iki šiol. Laukiama dar daugiau apibendrinančių rezultatų ir suformuotų konkrečių gairių kaip turėtų būti vykdoma tokio pobūdžio patikra norint sėkmingai ją įdiegti visoje Europoje [12].

Šiame straipsnyje siekiame apibendrinti plaučių vėžio diagnostinius metodus, apžvelgti MDKT naudą kuo anksčiau nustatant plaučių vėžį, įvertinti kokioms asmenų grupėms turėtų būti atliekamas šis tyrimas bei atskleisti šio metodo trūkumus.

Ankstyvos plaučių vėžio diagnostikos metodų pokyčiai

Dar 1970 metais siekta išsiaiškinti ar krūtinės ląstos rentgenograma (su ar be) skreplių citologiniu ištyrimu gali būti taikoma norint anksti diagnozuoti ir sumažinti mirtingumą dėl plaučių vėžio [1]. Nustačius, kad šis tyrimo metodas nepadaeda efektyviai sumažinti mirtingumo dėl plaučių piktybinių navikų, jo kaip atrankinio tyrimo buvo atsisakyta [13,14]. 2014 metais pasirodė Humphrey LL ir kt. [15] literatūros apžvalga, kurioje buvo įvertinta krūtinės ląstos rentgenogramos, skreplių citologinio tyrimo bei kompiuterinės tomografijos nauda mažinant mirtingumą dėl plaučių vėžio. Ši apžvalga taip pat nepagrindė minėtų metodų efektyvumo ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai. Kita vertus, Gossner J [16] teigia, kad krūtinės ląstos rentgenograma neturėtų būti užmiršta, kadangi tai nebrangus,

nedidelę apšvitą turintis, lengvai prieinamas tyrimo metodas. Jau prieš kelis dešimtmečius buvo palygintas MDKT ir krūtinės ląstos rentgenografijos efektyvumas nustatant periferinį plaučių vėžį didelės rizikos pacientams. Šio tyrimo metu nustatytas MDKT pranašumas [17].

Mažų dozių kompiuterinė tomografija ankstyvoje plaučių vėžio diagnostikoje

Kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas klinikinėje praktikoje pradėtas naudoti nuo 1970-ųjų metų [18]. Tobulėjant technologijoms sukurtas MDKT prietaisas, kuris skleidžia mažesnę jonizuojančią spinduliuotę bei leidžia atlikti krūtinės ląstos skenavimą vieno įkvėpimo ir kvėpavimo sulaikymo metu. Dėl šių priežasčių šis tyrimas gali būti naudojamas plaučių vėžio patikrai [2,19].

Šiuo metu nustatyta, kad ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai turi būti naudojami daugiapjūviai KT aparatai su mažiausiai 16 detektorių eilių ir spiraline technologija. Taip pat svarbu, kad pacientas gebėtų pakankamai įkvėpti ir sulaikyti kvėpavimą, jog būtų gautas geriausias kokybės vaizdas [20]. Krūtinės ląstos KT pjūviai turi būti ne didesni nei 2,5 mm storio, atlikti strėlinėje plokštumoje ir apimantys visus plaučius nuo viršūnės iki pamato. Kai ištyrimas atitinka minėtus kriterijus, plaučių mazgelius galima tinkamai įvertinti [21].

Pirmieji tyrimai naudojant MDKT buvo atlikti devyniasdešimtaisiais. Nustatyta, kad naudojant MDKT galima aptikti ne tik daugiau vėžio atvejų, bet ir padėti nustatyti ligą ankstyvose stadijose, kuomet dar

įmanoma taikyti chirurginį gydymą [17,22]. Remiantis šiais duomenimis, buvo atlikti papildomi tyrimai, kuriais siekta pagrįsti MDKT diagnostinę naudą. Europoje taip pat atlikta eilė mažos apimties tyrimų [23-26]. Vienas iš jų – Pastorino ir kt. atliktas tyrimas, į kurio imtį įtraukti 4099 asmenys. Šio tyrimo metu buvo atliekami MDKT skenavimai ir 49 (1,2%) pacientams nustatyta piktybinė plaučių liga, o ankstyvos stadijos (I) susirgimas buvo nustatytas 32 (65%) pacientams [23]. NLST [7] atliko didelės imties tyrimą (53454 tiriamieji), kurio metu nustatyta, kad MDKT diagnostinis metodas padeda sumažinti mirtingumą nuo plaučių vėžio 20% lyginant su plaučių rentgenograma. Šio tyrimo metu buvo taikyti specifiniai kriterijai. Plaučių vėžys buvo įtariamas tuomet, kai nustatomas mazgelis yra nekalcifikuotas ir didesnis nei 4 mm. Deja, taikant šiuos kriterijus buvo gaunami dažni klaidingai teigiami rezultatai [7,9]. NELSON yra naujausias tyrimas, kuris parodė MDKT svarbą ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai padidėjusios rizikos asmenims. 15792 tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes, vienai iš grupių buvo atliekamas MDKT skenavimas, o kitai – ne. 261 (1,65%) pacientui buvo nustatytas plaučių vėžys, o 69% iš jų vėžys rastas ankstyvoje stadijoje – IA ar IB. Lyginant abi tiriamųjų grupes nustatytas reikšmingas mirtingumo nuo plaučių vėžio sumažėjimas – vyrams 26%, o moterims 61% [11].

Taigi, plaučių vėžio patikra naudojant MDKT gali būti efektyvi diagnozuojant plaučių vėžį ankstyvose stadijose bei mažinant mirtingumo rodiklius,

tačiau tam turi būti naudojama tinkama įranga bei kruopščiai atrenkami pacientai.

Pacientų atranka ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai

Atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kuriuose analizuojama MDKT nauda diagnozuojant plaučių vėžį. Į tiriamųjų populiaciją dažniausiai įtraukiami pacientai atsižvelgiant į jų amžių ir rūkymo stažą. Nustačius, kad tiriamasis metė rūkyti prieš 15 metų ir daugiau, jis iš tyrimo pašalinamas [27]. Viename sėkmingiausių didelės apimties tyrimų, naudojant minėtus kriterijus, buvo pasiekta teigiamų rezultatų [28]. Šio tyrimo rezultatai buvo pritaikyti patikros programose Kanadoje ir JAV. [29] Kita vertus, atrinkti kandidatus plaučių vėžio patikrai tik pagal kelis kriterijus nėra pakankamai efektyvu. Reikšmingą įtaką plaučių vėžio išsivystymui turi ir kiti rizikos veiksniai: buvę piktybiniai susirgimai, šeiminė onkologinė anamnezė, apatinių kvėpavimo takų ligos (lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonija, emfizema ir kt.). [9] Kuriamos įvairios programos, į kurias atsižvelgiant pacientai skirstomi pagal didžiausią riziką susirgti plaučių vėžiu. Taip siekiama atrinkti pačius tinkamiausius kandidatus plaučių vėžio patikrai MDKT [30]. USPSTF dar 2013 metais pateikė rekomendacijas, kurios apibrėžia ankstyvos plaučių vėžio patikros vykdymo kriterijus. Tiriamieji turėtų būti 55-80 metų amžiaus, jų rūkymo stažas – 30 pakmečių, rūkantys arba metę per pastaruosius 15 metų [8].

Mažų dozių kompiuterinės tomografijos privalumai ir trūkumai ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai

Kiekvienas diagnostinis tyrimas turi tiek privalumų, tiek trūkumų, MDKT nėra išimtis. Nustatyta neabejotina MDKT nauda mažinant mirtingumą nuo plaučių vėžio. Teigiami rezultatai stebėti ir didelės, ir mažos apimties tyrimuose [7,11,28,31]. Taip pat plaučių vėžio patikros programos suteikia galimybę nustatyti navikinius procesus ankstyvose stadijose. Pastebėjus navikinį procesą ankstyvoje stadijoje, iki pasireiškiant klinikinei simptomatikai, paciento pasveikimo tikimybė gerokai didesnė [27].

Nepaisant privalumų, MDKT turi ne vieną trūkumą, vienas jų yra klaidingai teigiami rezultatai. Atliekant MDKT gerybiniai procesai gali būti klaidingai įvertinti kaip piktybiniai. Gavus klaidingai teigiamą atsakymą, atliekami invaziniai tyrimai patvirtinti darinio piktybiškumui. Šios intervencijos nereikėtų, jeigu tyrimo jautrumas ir specifiskumas būtų didesnis. Invazinės diagnostinės procedūros gali turėti savų komplikacijų, dėl kurių pacientų sveikata be reikalo sutrikdoma [5]. Taip pat reikėtų atsižvelgti ar MDKT naudinga skirti sunkios būklės pacientams, kuriems ankstyvas plaučių vėžio diagnozavimas nepakeis jų gyvenimo trukmės [32]. Naudojant MDKT pacientas apšvitinamas apie 1,5 mSv, o KT metu – 8 mSv. Nors jonizuojančios spinduliuotės dozė taikant MDKT yra nedidelė, tačiau neigiamas radiacinis poveikis pacientams ilginiui gali pasireikšti. Teoriškai apskaičiuota, kad iš

2500 profilaktiškai tirtų asmenų galima viena mirtis nuo plaučių vėžio dėl MDKT sukeltos radiacijos. Manoma, kad radiacijos sukeltas vėžys išsivystytų po 10-20 metų. Tačiau MDKT nauda diagnozuojant ankstyvą plaučių vėžį išlieka didesnė už sukeliama riziką [5].

Išvados

MDKT šiuo metu yra vienintelis tyrimas galintis tapti ankstyvos plaučių vėžio diagnostikos metodu. Norint, kad šis tyrimas būtų efektyvus ir ekonomiškai, reikalinga specifinė įranga ir kruopščiai atrinkti pacientai, turintys didesnę riziką susirgti plaučių onkologine liga. Nustatyta, kad MDKT ir su ja susijusios rizikos yra mažesnės už galimą naudą. Todėl labai svarbu, jog būtų sudarytos konkrečios gairės siekiant šį tyrimą pritaikyti ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai Europoje.

Literatūros sąrašas

1. Shen H. Low-dose CT for lung cancer screening: opportunities and challenges. *Front Med*. 2018 Feb;12(1):116-121.

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.

3. Higienos institutas. <http://www.hi.lt/>

4. De Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am*. 2012 Sep;50(5):863-76.

5. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, Byers T, Colditz GA, Gould MK, Jett JR et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jun 13;307(22):2418-29.

6. Naidich DP, Marshall CH, Gribbin C, Arams RS, McCauley. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations. *DI Radiology*. 1990 Jun; 175(3):729-31.

7. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, Gareen IF, Gatsonis C, Goldin J, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *Sicks JDN Engl J Med*. 2011 Aug 4; 365(5):395-409.

8. The U.S. Preventive Services Task Force.

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org>

9. Oudkerk, M., Devaraj, A., Vliegenthart, R., Henzler, T., Prosch, H., Heussel, C. P. Field, J. K. (2017). European position statement on lung cancer screening. *The Lancet Oncology*, 18(12), e754–e766.

10. The International Association for the Study of Lung Cancer. IASLC Issues Statement on Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography. October 25, 2018. <https://www.iaslc.org/>

11. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial. Presented at: IASLC 19th World Conference on Lung Cancer; Toronto, Canada; September 23-26, 2018.

12. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2018 m. <http://www.pulmoalerg.lt>
13. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746–50.13
14. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Reding DJ 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.
15. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M; U.S. Preventive Services Task Force. 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 May 4;140(9):740-53. Review.
16. Gossner J. Lung cancer screening- don't forget the chest radiograph. *World J Radiol*. 2014;6(4):116-8.
17. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996 Dec;201(3):798-802.
18. Muhm JR, Brown LR, Crowe JK. Use of computed tomography in the detection of pulmonary nodules. *Mayo Clin Proc*. 1977 Jun;52(6):345-8.
19. Costello P, Anderson W, Blume D. Pulmonary nodule: evaluation with spiral volumetric CT. *Radiology*. 1991 Jun;179(3):875-6.
20. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, Sharma A, Flores EJ, Muse VV, Shepard JA. The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program. *Radiographics*. 2015 Nov-Dec;35(7):1893-908.
21. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, McNitt-Gray MF, Munden RF, Pipavath S; American College of Radiology; Society of Thoracic Radiology. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging*. 2014 Sep;29(5):310-6.
22. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999 Jul 10;354(9173):99-105.
23. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, Fabbri A, Galeone C, Negri E, Sozzi G et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev*. 2012 May;21(3):308-15.
24. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, Brambilla G, Angeli E, Aranzulla G, Chiti A, et al; DANTE Study Group. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1166-75.

25. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, et al; the ITALUNG Working Group. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. 2017 Sep;72(9):825-831.

26. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, Chagué D, Laurent F, Martinet Y, Beigelman-Aubry C, et al; Dépiscan Group. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer*. 2007 Oct;58(1):50-8.

27. Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2017 Jul;101(4):769-785.

28. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, Feuer EJ, de Koning HJ, Steyerberg EW, Meza R. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med*. 2017 Apr 4;14(4):e1002277.

29. Aberle DR. Implementing lung cancer screening: the US experience. *Clin Radiol*. 2017 May;72(5):401-406.

30. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, Bastarrika G, Sverzellati N, Mascalchi M, Delorme S, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):e754-e766.

31. PanCan Study Team, Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, McWilliams A, Goffin JR, Johnston MR, Nicholas G, Tremblay A, Bhatia R, et al. Participant

selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1523-1531.

32. Treskova M, Aumann I, Golpon H, Vogel-Claussen J, Welte T, Kuhlmann A. Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. *BMC Med*. 2017 Aug 25;15(1):162.