

Сучасні можливості скринінгу раку легені з використанням низькодозової комп'ютерної томографії

В.Д. Захаричев, П.І. Гордійчук, О.В. Погорєлов, М.П. Гордійчук

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Анотація. Нині найбільш ефективним способом зниження смертності від раку легені є рання діагностика захворювання. Дослідження щодо скринінгу раку легені довело ефективність використання низькодозової комп'ютерної томографії. Національне дослідження зі скринінгу легені (National Lung Screening Trial — NLST) у США продемонструвало зниження смертності від раку легені за допомогою низькодозової комп'ютерної томографії на 20%, а інші дослідження підтвердили її потенціал для зниження смертності до 39% та виявлення раку на ранніх стадіях. Економічні оцінки в цілому підтвердили економічну ефективність скринінгу із застосуванням низькодозової комп'ютерної томографії, особливо у поєднанні з заходами щодо припинення куріння для осіб віком 55–75 років зі значним стажем куріння. Разом з тим залишається багато питань, пов'язаних із впровадженням скринінгу раку легені, у тому числі, як обрати оптимальну групу ризику, персоналізований інтервал скринінгу на основі різних рівнів ризику, методи покращення діагностичного розходження між злоякісними та доброякісними захворюваннями при виявлених вузлах у легенях, а також лікування невизначених вузликів. Стаття присвячена останнім розробкам у сфері скринінгу раку легені і являє собою огляд основних питань, що залишилися без відповіді, щодо виявлення вузлів у легенях.

Ключові слова: рак легені, рання діагностика, низькодозова комп'ютерна томографія, вузлики в легенях.

Рак легені (РЛ) є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я та однією з провідних причин смертності від раку в усьому світі як серед чоловіків, так і серед жінок [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на РЛ щорічно припадає 2,2 млн нових випадків, що становить 11,7% усіх випадків раку, 1,8 млн випадків смерті та близько $\frac{1}{5}$ всіх випадків смерті від раку [1, 3, 4].

РЛ є найбільшою в Європі причиною смерті серед онкологічних захворювань: від нього помирає більше людей, ніж від раку товстого кишечника, молочної чи передміхурової залози [2]. Коли РЛ виявляють за симптомами, хвороба зазвичай вже на пізній стадії, і ефективність її лікування є значно нижчою.

РЛ на сьогодні є основною причиною смертності від раку в США, на його частку припадає близько 1 із 5 всіх випадків смерті від раку [1]. Дані Американського онкологічного товариства станом на 12 січня 2023 р. надали оцінки на 2023 р., які показують, що у 2023 р. у США виникне 238 340 нових випадків РЛ, з них 117 550 у чоловіків та 120 790 у жінок. Крім того, 127 070 випадків смерті пов'язані з РЛ, з них 67 160 у чоловіків і 59 910 у жінок [1].

Куріння та літній вік є двома найбільш важливими факторами ризику РЛ [3]. Ризик РЛ у курців підвищується зі збільшенням сукупної кількості та тривалості куріння, а також із віком, але знижується зі збільшенням часу, що минув з моменту припинення куріння, для осіб, які раніше курили. За оцінками, на куріння припадає близько 90% всіх випадків РЛ, при цьому відносний ризик виникнення захворювання приблизно у 20 разів вищий у курців, ніж у некурців [2].

Показники виживання залишаються низькими: 5-річне виживання становить лише 13% (11,2% у чоловіків та 13,9% у жінок), з помітними відмінностями між регіонами Європи. Такий несприятливий прогноз пов'язаний з пізнім виявленням захворювання, оскільки 60–75% випадків захворювання зазвичай діагностують на пізніх стадіях (3-тя–4-та стадія), і тільки 15–25% виявляють на ранній стадії [2]. З іншого боку, якщо РЛ виявлено на ранній стадії, 68–92% людей мо-

жуть прожити >5 років. Раннє виявлення РЛ за допомогою програм скринінгу потенційно може знизити рівень смертності та покращити результати лікування пацієнтів, особливо в осіб із групи високого ризику [5].

Скринінг РЛ (СРЛ) — метод виявлення РЛ до появи симптомів за допомогою візуалізуючих тестів. Мета СРЛ — виявити захворювання на ранній стадії, коли воно легко піддається лікуванню та потенційно виліковне. Найчастіше використовуваним методом СРЛ є низькодозова комп'ютерна томографія (НДКТ), при якій використовують низькі дози радіації для отримання детальних зображень легень. Доведено, що цей метод ефективний при виявленні РЛ на ранній стадії [5, 6].

Ці факти є поштовхом до винаходу оптимального скринінгового тесту задля ранньої діагностики РЛ. В ідеалі ефективний скринінг має діагностувати захворювання до появи симптомів та знизити смертність, бути науково обґрунтованим (мати прийнятні рівні чутливості та специфічності), відтворювальним, доступним, економічно ефективним та викликати низький ризик ускладнень. РЛ на ранніх стадіях має майже безсимптомний перебіг, тому скринінг є практичним способом найшвидшого виявлення РЛ та може сприяти підвищенню ефективності терапії та навіть повному вилікуванню від РЛ, покращуючи прогноз [5, 6]. Тому поява НДКТ одразу звернула увагу щодо СРЛ.

Першим достовірним підтвердженням ефективності стало проведене в США Національне дослідження зі скринінгу легені (National Lung Screening Trial — NLST), результати якого опубліковані у 2013 р. Воно показало, що НДКТ може врятувати життя однієї з 5 осіб, які помирають від РЛ.

Важливе за масштабом дослідження на сьогодні проведено в Бельгії та Нідерландах, а його результати опубліковано у 2020 р. Дослідження Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) представило дані за 10 років про зниження відносного ризику на 24% для чоловіків із групи високого ризику, що стимулювало нові заклики до впровадження [4].

Американське товариство онкологічних захворювань (American Cancer Society — ACS) має настанову щодо СРЛ для людей з більш високим ризиком захворіти на РЛ. ACS рекомендує щорічно проводити СРЛ за допомогою НДКТ-сканування особам віком 55–74 роки, які мають досить хороший стан здоров'я, а також відповідають наступним умовам:

- курять зараз або кинули курити протягом останніх 15 років;
- курять принаймні протягом 20 пачко-років (це кількість років, протягом яких курих пацієнт, помножена на кількість пачок сигарет на день. Наприклад, той, хто курих 2 пачки на день протягом 15 років (2·15=30), курих 30 пачко-років. Людина, яка курила 1 пачку на день протягом 30 років (1·30=30).

Американська спеціальна група з профілактичних послуг (U.S. Preventive Services Task Force — USPSTF) випустила рекомендації на користь щорічного СРЛ на НДКТ у осіб з високим ризиком РЛ на основі віку та анамнезу куріння:

- отримують консультації, щоб кинути палити, якщо вони нині курять;
- лікар розповів про можливі переваги, обмеження та користь скринінгу за допомогою НДКТ-сканування;
- наявний центр, який має досвід скринінгу та лікування РЛ, куди вони можуть звернутися.

Зусилля дослідників з розвитку КТ-скринінгу ранніх захворювань легень зумовили створення Міжнародної програми дій з виявлення раннього раку легені (I-ELCAP). Для цього дослідження вивчили 20-річне виживання. Результати свідчать, що 20-річне виживання становить 80% для 1285 учасників I-ELCAP, у яких діагностовано РЛ на ранній стадії. Встановлено, що через 20 років пацієнти, у яких РЛ діагностований на ранній стадії за допомогою КТ, мають найкращі результати [5]. Хірургічне видалення злоякісної пухлини, коли вона досить маленька, дозволяє ефективно вилікувати пацієнтів у довгостроковій перспективі.

Переваги СРЛ

Основна перевага скринінгу — нижчий ризик померти від РЛ, що спричиняє багато випадків смерті у нинішніх та колишніх курців. Однак важливо пам'ятати, що, як і будь-який тип скринінгу, не кожен, хто проходить обстеження, отримає користь. Скринінг на НДКТ виявить не всі випадки РЛ, і не всі виявлені пухлини будуть визначені рано. Навіть якщо рак виявлять шляхом скринінгу, пацієнт все одно може померти від РЛ.

Рекомендації розроблені щодо виявлення недрібно-клітинного РЛ, однак за допомогою скринінгу можливе виявлення інших пухлин з локалізацією в грудній клітці (дрібноклітинний РЛ, нейроендокринні пухлини легені, метастази новоутворень інших локалізацій, пухлини середостіння, грудної клітки та ін.), непухлинні хвороби (аневризма аорти) та екстраторакальної патології.

Крім того, НДКТ часто виявляє речі, які при подальших дослідженнях ідентифікуються не як рак, але для цього необхідно провести більше тестів. Можливо, знадобляться більше знімків КТ або інвазивні тести, такі як біопсія легені.

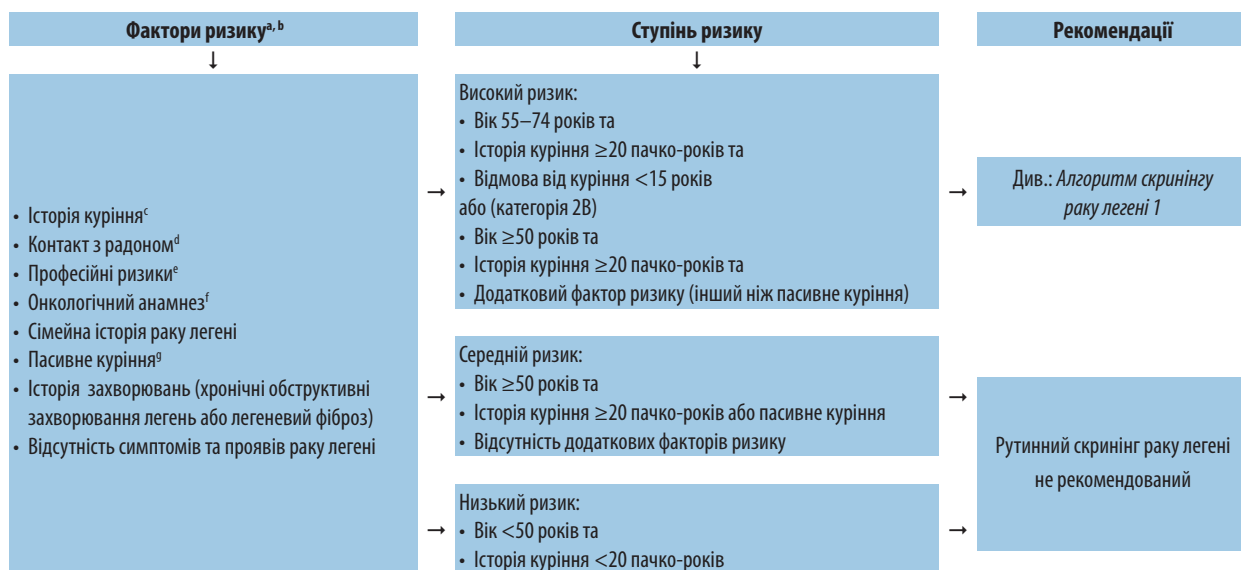
Скринінг слід проводити лише в установах, які мають правильний тип КТ-сканера та мають досвід роботи з НДКТ-скануванням на СРЛ. У закладі також має бути група фахівців, яка може надати пацієнтам відповідний догляд та спостереження, якщо на скануванні виявлять патологічні результати.

Приклади результатів СРЛ:

1. Не виявлено жодних відхилень. Якщо у скринінг-тестах на РЛ не виявлено жодних відхилень, лікар може порекомендувати прийти ще одне сканування через рік. Пацієнт може розглянути можливість продовження щорічного сканування до віку 80 років або до того, як лікар визначить, що навряд чи воно принесе користь через інші значні проблеми зі здоров'ям.

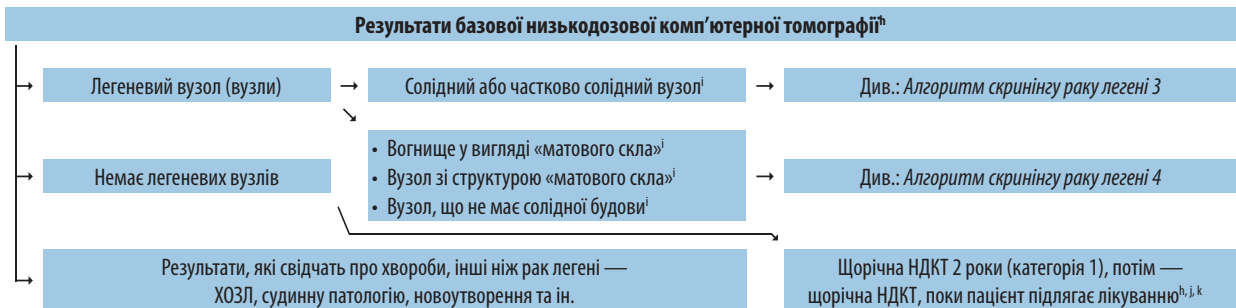
2. Вузлики в легенях. РЛ може проявитися як невелика пляма в легенях. На жаль, багато інших станів легені вигля-

Рисунок 1 Алгоритм скринінгу РЛ 1



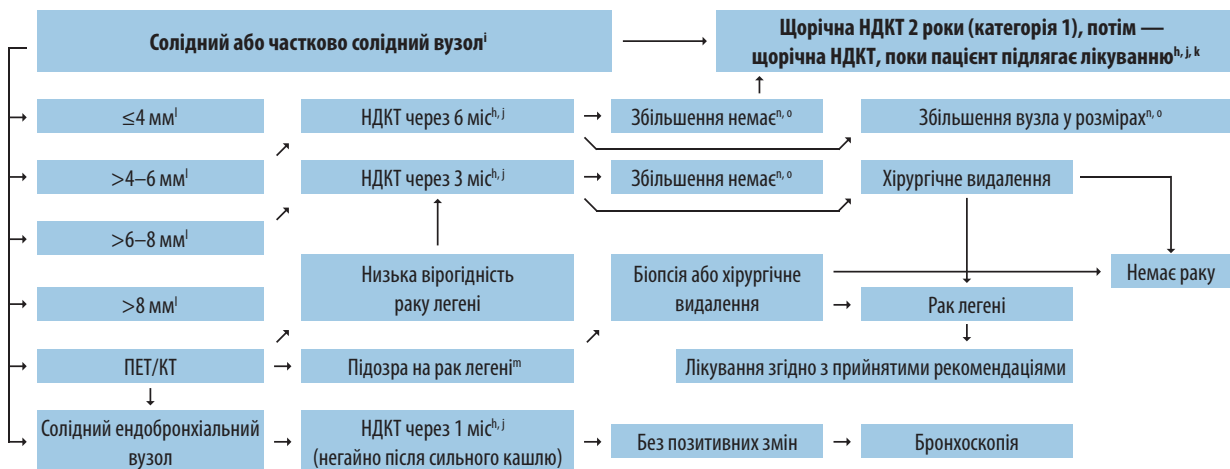
^aРекомендовано закладам, що проводять скринінг РЛ, залучати мультидисциплінарну команду, яка включає рентгенологів, пульмонологів та торакальних хірургів. ^bСкринінг РЛ може застосовуватися у пацієнтів високого ризику, яким може бути призначене остаточне лікування. ^cКурці завжди мають бути заохочені кинути курити. ^dДокументована висока радонова експозиція. ^eАгенти, ідентифіковані як специфічні до карциногенезу легень: кремній, кадмій, азбест, миш'як, берилій, хром, дизельні викиди, нікель, вугільний дим та сажа. ^fРизик розвитку нового первинного РЛ підвищується у пацієнтів, що пережили РЛ, лімфому, ракові пухлини голови та шиї або ракові пухлини, пов'язані з курінням. ^gПасивне куріння призводить до край різноманітного впливу канцерогенів, з варіабельними доказами щодо зростаючого ризику після різноманітних експозицій. Таким чином, пасивне куріння не розглядається незалежно як фактор ризику для скринінгу РЛ.

Рисунок 2 Алгоритм скринінгу РЛ 2



^hУсі скринінгові та подальші комп'ютерні скани 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. ⁱЗа відсутності доброякісних рис — кальцифікації, жирової тканини у вузлі, як у гамартомі, або особливостей, що вказують на запальну етіологію. За наявності множинних вузлів та ймовірності прихованої інфекції або запалення, додатковою опцією є призначення антибіотиків широкого спектра з анаеробним покриттям та НДКТ через 1–2 міс. ^jУ випадку виявлення нового вузла на щорічній НДКТ — див.: Алгоритм скринінгу РЛ 5. Новий вузол визначається як такий, що має середній діаметр ≥ 3 мм. ^kІснує деяка невизначеність щодо тривалості скринінгу та віку, коли скринінг перестає бути необхідним.

Рисунок 3 Алгоритм скринінгу РЛ 3



дають так само, включаючи рубці від легеневої інфекції та доброякісних утворень.

Коли необхідно припинити скринінг?

CDC рекомендує припинити щорічний СРЛ у людей, яким виповнився 81 рік або які не курили протягом 15 і більше років, або у яких розвиваються проблеми зі здоров'ям, що робить небажаним або неможливим операцію, якщо виявлений РЛ.

Найбільш докладні та розгорнуті — рекомендації NCCN, що ґрунтуються на доказовій базі, викладені як текстом, так і у вигляді алгоритмів (рис. 1–5) [7].

Не зовсім зрозуміла тактика при виявленні ендобронхіального вузла — навіщо чекати симптоматики або робити повторну НДКТ, коли в цьому випадку абсолютно показана бронхоскопія. До речі, виконання без відкладеної бронхоскопії визначено в рекомендаціях Американської асоціації торакальних хірургів [8].

СРЛ за допомогою НДКТ є дуже складною та суперечливою темою, має переваги та ризики (таблиця) [9, 10].

Коментарі щодо переваг СРЛ

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

Зменшення проявів, пов'язаних з хворобою, — більшість випадків хвороби, виявлених за допомогою скри-

нінгу, є асимптомними, тоді як інших хворих виявляють на підставі клінічних проявів — кашлю, задишки, кровохаркання, зменшення маси тіла та ін.

Зменшення проявів, пов'язаних з лікуванням, — пацієнти з менш розповсюдженим процесом отримують менш агресивне лікування. Хірургічне лікування в обсязі лобектомії витримується значно легше, ніж пневмонектомія або хіміопроменева терапія. До речі, при діагностуванні РЛ за допомогою скринінгу пневмонектомія виконується у 1% хворих, наявність симптомів потребує цієї операції у 20–30% хворих [11, 12].

Удосконалення здорового способу життя — висловлено припущення, що процес скринінгу підвищить рівень відмови від куріння. З іншої точки зору, відсутність патології при СРЛ може обумовити хибне почуття захищеності та призвести до підвищення розповсюдження куріння. Жодних доказів на підтвердження обох гіпотез не отримано. В одному нерандомізованому дослідженні визначено, що виявлені на скринінгу зміни та необхідність у контрольних обстеженнях призвели до збільшення числа випадків відмови від куріння [13].

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

Коментарі щодо ризиків СРЛ

Хибнопозитивні результати, кумулятивний ризик яких становить 33% [14], призводять до зайвих обстежень, ін-

Рисунок 4 Алгоритм скринінгу РЛ 4

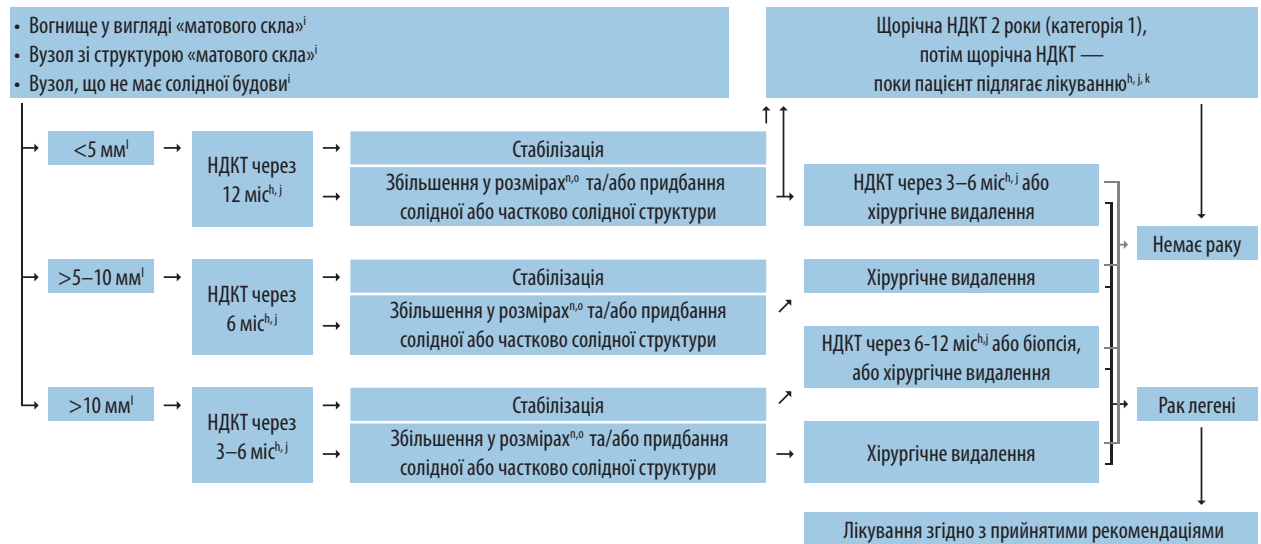
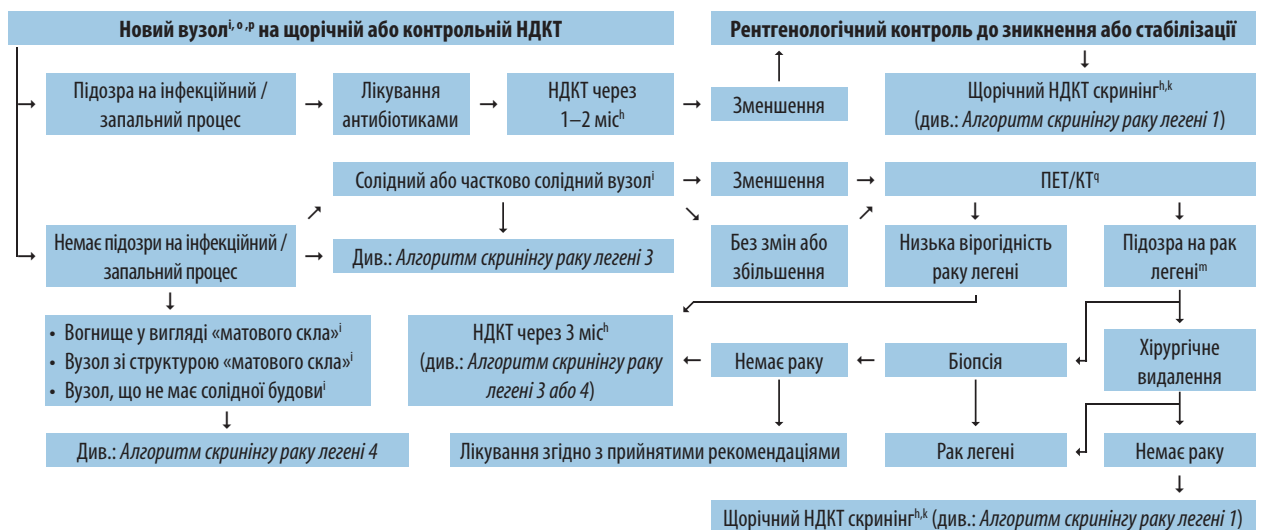


Рисунок 5 Алгоритм скринінгу РЛ 5



^РНовий вузол визначається як такий, що має середній діаметр ≥ 3 мм. ^СПЕТ/КТ для утворів > 8 мм.

вазивних 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 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 розпочато набагато раніше, ніж після появи симптомів захворювання.

Непотрібна діагностика малоактивних (з в'ялим перебігом) пухлин базується на висновках щодо сприятливого перебігу деяких морфологічних форм аденокарциноми легені (AIS — аденокарцинома *in situ*, MIA — мінімально інвазивна карцинома) навіть без лікування [15, 16]. В таких випадках скринінг може призвести до гіпердіагностики та ускладнень від лікування без виграшу у живимості [17]. Навряд чи вищевикладене можна віднести до ризиків скри-

нінгу — мова йде про вчасно діагностовану пухлину. А ось ризики спостерігати за пухлиною, можливо, невиправдані.

Вплив СРЛ на якість життя досі не вивчений. Однак є повідомлення, що очікування результатів обстеження викликає занепокоєння у половини респондентів [18].

Непотрібні обстеження можуть бути наслідками хибнопозитивних результатів скринінгу. Повідомлено про кумулятивний ризик отримати хибнопозитивний результат у 60% чоловіків і 49% жінок та піддатися інвазивній діагностичній процедурі у 29 та 22% випадків відповідно [19].

Радіаційне навантаження НДКТ значно нижче, аніж стандартної КТ, але в 10 разів більше звичайної рентгенографії. Є припущення, що щорічне обстеження 50% курців (та тих, що кинули курити) віком 50–75 років призведе до зростання захворюваності на РЛ на 1,8% [20, 21].

Список використаної літератури

- www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html
- Lam S., Tammemagi M. (2021) Contemporary issues in the implementation of lung cancer screening. Eur. Respir. Rev., 30: 200288.

Таблиця Переваги та ризики скринінгу РЛ

Переваги	Ризики
Зниження смертності	• Хибнопозитивні результати;
Якість життя:	• хибнонегативні результати;
• зменшення проявів, пов'язаних із хворобою;	• непотрібна (даремна) діагностика невеликих агресивних пухлин;
• зменшення проявів, пов'язаних з лікуванням;	• непотрібна (даремна) діагностика малоактивних (з в'ялим перебігом) пухлин;
• удосконалення здорового способу життя;	• якість життя — занепокоєння щодо висновків обстеження;
• зменшення занепокоєння та психологічного навантаження.	• непотрібні обстеження;
	• радіаційне навантаження;
	• вартість процедур;
	• ускладнення від діагностичних процедур.

- Krist A.H. (2021) Screening for Lung Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 325(10): 962–970.
- de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. et al. (2020) Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N. Engl. J. Med.*, 382(6): 503–513.
- Henschke C., Yankelevitz D.F., Libby D.M. et al. (2022) 20-year lung cancer survival rates in the International Early Lung Cancer Action Program (IELCAP).
- Ru Zhao Y., Xie X., de Koning H.J. et al. (2011) NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*, 11 Спец. No A: S79–S84.
- Lung Cancer Screening (2012) In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2013; 06/15/12. National Comprehensive Cancer Network, Ink.
- Jaklitsch M.T., Jacobson F.L., Austin J.H.M. et al. (2012) 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.*, 144: 33–38.
- Meza R., Jeon J., Toumazis I. et al. (2021) Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: A Collaborative Modeling Study for the U.S. Preventive Services Task Force.
- Meza R., Jeon J., Toumazis I. et al. (2021) Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, doi: 10.1001/jama.2021.1077.
- Grannis F.W. (2004) Can we avert the need for pneumonectomy by screening for lung cancer? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 25(2): 296.
- Sone S., Nakayama T., Honda T. et al. (2007) 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*, 58(3): 329–341.
- Townsend C.O., Clark M.M., Jett J.R. et al. (2005) Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. *Cancer*, 103(10): 2154–2162.
- Croswell J.M., Baker S.G., Marcus P.M. et al. (2010) Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 152(8): 505–512.
- Yoshizawa A., Motoi N., Riely G.J. et al. (2011) 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.*, 24(5): 653–664.

Інформація про авторів:

Захаричев Валерій Дмитрович — доктор медичних наук, професор кафедри онкології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. orcid.org/0000-0003-1345-9278

Гордійчук Прокіп Іванович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. orcid.org/0000-0003-2031-8772. E-mail: P_Gordijchuk@ukr.net

Погорелов Олександр Вікторович — кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. orcid.org/0009-0006-4560-0335

Гордійчук Микола Прокопович — аспірант кафедри онкології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. orcid.org/0000-0002-5212-4166

- Russell P.A., Wainer Z., Wright G.M. et al. (2011) 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.*, 6(9): 1496–1504.
- Bach P.B., Jett J.R., Pastorino U. et al. (2007) Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*, 297(9): 953–961.
- Quaife S.L., Janes S.M., Brain K.E. (2021) The person behind the nodule: a narrative review of the psychological impact of lung cancer screening. *Transl. Lung Cancer Res.*, 10(5): 2427–2440. doi: 10.21037/tlcr-20-1179.
- Croswell J.M., Kramer B.S., Kreimer A.R. et al. (2009) Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann. Fam. Med.*, 7(3): 212–222.
- Brenner D.J. (2004) Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology*, 231(2): 440–445.
- Amicizia D., Piazza M.F., Marchini F. et al. (2023) Systematic Review of Lung Cancer Screening: Advancements and Strategies for Implementation. *Healthcare*, 11: 2085.

Modern lung cancer screening capabilities using low-dose computed tomography

V.D. Zakharychev, P.I. Gordiichuk, O.V. Pogorelov, M.P. Gordiychuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Currently, the most effective way to reduce mortality from lung cancer is early diagnosis of the disease. A study on lung cancer screening proved the effectiveness of the method using low-dose computed tomography. The US National Lung Screening Trial demonstrated a 20% reduction in lung cancer mortality with low-dose computed tomography, and other studies have confirmed its potential to reduce mortality by up to 39% and detect cancer at an earlier stage. Economic evaluations have generally supported the cost-effectiveness of low-dose computed tomography screening, particularly in combination with smoking cessation interventions for persons aged 55–75 years with significant history of smoking. However, many questions remain regarding the implementation of lung cancer screening, including how to select the optimal risk group, personalized screening intervals based on different risk levels, methods to improve the diagnostic distinction between malignant and benign disease in lung nodules, as well as treatment of undetermined nodules. This review addresses recent developments in lung cancer screening and provides an overview of the major unanswered questions regarding lung nodule detection.

Key words: lung cancer, early diagnosis, low-dose computed tomography, lung nodules.

Information about the authors:

Zakharychev Valerii D. — MD, Dr.Sc. (Med), Professor of the Department of Oncology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-1345-9278

Gordiichuk Prokip I. — MD, Dr.Sc. (Med), Professor, Head of the Department of Oncology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-2031-8772. E-mail: P_Gordijchuk@ukr.net

Pogorelov Oleksandr V. — MD, PhD, Associated Professor of the Department of Oncology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0009-0006-4560-0335

Gordiichuk Mykola P. — MD, PhD Postgraduate student of Department of Oncology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-5212-4166

Надійшла до редакції/Received: 05.09.2024

Прийнято до друку/Accepted: 10.09.2024