

Д. Салливан
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО
Национальный институт рака, Бетесда, США

D. Sullivan
IMAGING AND EARLY DETECTION OF LUNG CANCER
National Cancer Institute, Bethesda, USA

Результаты лечения рака легкого зависят от стадии заболевания. В целом умирают более 85% больных. После хирургического лечения рака легкого IA стадии 5-летняя общая выживаемость достигает 70% [14]. К сожалению, более 75% больных обращаются к врачу уже при наличии местнораспространенной или диссеминированной опухоли. Пятилетняя общая выживаемость в этой группе больных не превышает 5% [9].

Основой профилактики рака легкого является национальная программа по борьбе с курением - главной причиной рака легкого. Несмотря на предпринимаемые в течение 40 лет усилия, рак легкого продолжает существовать и многие подростки все же начинают курить. Даже у бросивших курить в течение более чем 10 лет риск рака легкого остается выше, чем у никогда не куривших. Достижения химиотерапии рака легкого очевидны, но эффективность ее ограничена. В связи с этим мы должны использовать все возможности профилактики и раннего выявления рака легкого, одной из которых является скрининг.

Предпосылкой для проведения скрининга является то, что выявление рака легкого на ранней стадии позволит повлиять на его клиническое течение и повысить выживаемость больных. В то же время оценка эффективности скрининга по выживаемости сопряжена с целым рядом хорошо известных ошибок (эффект опережения, эффект отсева случаев с ранним прогрессированием и гипердиагностика) [1; 17; 18]. Преодолеть эти ошибки можно, используя для оценки эффективности скрининга не выживаемость, а смертность. Смертность от рака легкого является основным критерием эффективности, который используют в проспективных рандомизированных исследованиях. В них обычно сравнивают смертность в группе лиц, где проводился скрининг, и в контрольной группе, где скрининг не проводился.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

В 70-е гг. XX в. Национальный институт рака США спонсировал три рандомизированных исследования по оценке эффективности рентгенографии грудной клетки как метода скрининга рака легкого среди курящих мужчин [2—4; 12; 13; 22]. В это же время были опубликованы результаты чеш-

Lung cancer treatment and survival depend on disease stage at presentation. Overall, lung cancer is fatal in more than 85% of affected individuals. However, five-year survival rates approach 70% with surgical resection of stage IA disease [14]. Unfortunately more than seventy five percent of individuals present with symptoms of incurable locally advanced or metastatic disease. Such patients have less than 5% five-year survival [9].

There is no substitute for a concerted national effort to eliminate cigarette smoking, the single most important cause of lung cancer. Yet despite 40 years of effort, the problem remains. Many adolescents and young adults start smoking and continue to become addicted. Lung cancer remains a problem even in those who have been able to quit cigarette smoking: risk remains elevated for more than a decade after quitting. Advances in chemotherapy for most stages of established lung cancer are promising, but efficacy is limited. For these reasons it is important to follow all promising leads in cancer control, such as developments in screening technology.

The premise of screening is that by detecting lung cancer early enough, its natural history can be altered and survival will improve. However, the use of survival as the outcome measure of screening effectiveness is confounded by the well-known screening biases of lead-time, length, and overdiagnosis [1; 17; 18]. Lung cancer-specific mortality, rather than survival, is an endpoint that circumvents screening biases. Lung cancer-specific mortality provides a definitive measure of benefit when assessed in a prospective, randomized controlled trial that enables the comparison of mortality rates between screened individuals and a control group that does not undergo the screening intervention.

CHEST X-RAY SCREENING

In the 1970s, the U.S. National Cancer Institute (NCI) sponsored 3 randomized controlled trials of chest x-rays for lung cancer screening in male smokers [2—4; 12; 13; 22], and results have also reported from a Czech study [10; 11]. There was no decrease in lung cancer mortality rates in the screened arm of these studies. The Mayo Lung Pro-

кого исследования скрининга рака легкого [10; 11]. Показано, что скрининг не снижает смертность от рака легкого. В Программе по выявлению рака легкого клиники Мейо (Mayo Lung Project, MLP) изучалась эффективность комбинации скрининговых исследований. В основной группе рентгенографию грудной клетки и цитологическое исследование мокроты проводили каждые 4 мес, в контрольной — ежегодно. Пятилетняя выживаемость в основной группе (33%) оказалась выше, чем в контрольной (15%), однако это не привело к снижению смертности.

В 1992 г. Национальный институт рака начал Исследование скрининга рака предстательной железы, легкого, толстой кишки и яичников (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, PLCO). Это крупное рандомизированное исследование, цель которого — изучить влияние комплексной программы скрининга на смертность от злокачественных опухолей. В рамках этого исследования в основной группе ежегодно выполняли рентгенографию грудной клетки в передней прямой проекции, а в контрольной — это исследование не проводили [5]. В исследование PLCO включены 155 000 мужчин и женщин в возрасте 55—74 лет. Они случайным образом разделены на две группы. Это исследование пока не закончено. Его участники будут наблюдаться в течение по крайней мере 12 лет.

КТ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Интерес к скринингу рака легкого возобновился недавно в связи с появлением КТ с высоким разрешением. Наиболее совершенной является спиральная КТ. Современные компьютерные томографы обладают высокой скоростью сканирования, высоким пространственным разрешением и возможностью реконструировать изображения многочисленных срезов из данных, полученных при однократной задержке дыхания. Быстрое внедрение спиральной КТ в клиническую практику за последнее десятилетие сделало это исследование доступным во многих странах мира и потенциальным методом скрининга рака легкого. КТ имеет целый ряд преимуществ перед рентгенографией грудной клетки при выявлении объемных образований легких, поскольку позволяет получать горизонтальные срезы грудной клетки и устранять наложение теней костных и мягкотканых структур на тени объемных образований.

Опубликованы результаты ряда пилотных исследований скрининга рака легкого с помощью КТ. В эти исследования обычно включают лиц, у которых повышен риск рака легкого. Обычно это лица, которые курят в настоящее время или курили в прошлом. КТ для скрининга рака легкого начали широко применять в Японии. Уже опубликованы результаты нескольких проспективных неконтролируемых исследований [15; 19; 20]. В США интерес к КТ как к скрининговому исследованию возник после публикации результатов проспективного неконтролируемого исследования в 1999 г. [6]. Затем были опубликованы результаты аналогичных исследований, проведенных в клинике Мейо (США), Германии и Италии. Частота выявления объемных образований легких при КТ составляет 5,1—51,4%, или 2,5—13% в год. Столь разные результаты объясняются разными диагностическими критериями, использованными в этих исследованиях. В целом 48—85% случаев рака легкого, выявленных при первом обследовании, и 60—100% случаев, выявленных при последующих ежегодных исследованиях, ока-

ject (MLP) examined the effects of intense chest x-ray screening. The intervention arm underwent chest x-ray and sputum cytology examination at 4 month intervals; individuals in the control arm underwent annual chest x-ray and sputum cytology examination. Five-year survival was greater in the screened arm (33%) than in the control arm (15%), yet this did not translate into a mortality benefit from screening.

In 1992, the NCI began the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, a large randomized controlled trial to assess the ability of multiple screening modalities to reduce site-specific cancer mortality. Included was an assessment of annual posteroanterior view chest x-ray screening versus no screening for lung cancer mortality [5]. PLCO has enrolled 155,000 men and women aged 55 to 74 years, who were randomized to screening or usual medical care. This trial is still in progress; participants will be followed for a minimum of 12 years.

COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) SCREENING

Recently, the possibility of early detection of lung cancer with high-resolution CT has renewed interest in lung cancer screening. Multi-detector helical computed tomography is a major advance in cross-sectional imaging. Modern CT scanners have high scan speed, improved z-axis spatial resolution, and the capacity to reconstruct multiple image slices from data acquired during a single breath-hold. The rapid diffusion of helical CT into medical imaging over the past decade has made it widely available in many countries and practical as a potential screening tool for early lung cancer detection. Computed tomography has many advantages over chest x-ray for nodule detection, due primarily to its cross-sectional perspective and the minimization of overlying structures that can obscure lung nodules.

A number of pilot studies of CT screening have been reported. These studies have generally involved groups that are at increased risk for lung cancer, including current and former smokers. The use of CT for lung cancer screening was first popularized in Japan, and the results of several single-arm prospective series have been published [15; 19; 20]. Interest in CT screening became strong in the United States following the publication of a single-arm prospective study in 1999 [6]. Subsequent single-arm studies from the Mayo Clinic (USA), Germany and Italy have also been published. Nodule detection rates (positive screens) on CT vary from 5.1% to 51.4% at prevalence and 2.5% to 13% at incidence. The wide range is in large part due to differences in size criteria for a positive result. Overall, 48 to 85 percent of cancers that are detected in baseline scans and 60 to 100 percent of cancers that are detected by CT in annual follow-up scans are stage 1. In contrast, only 16 percent of cancers that are diagnosed in the course of routine clinical care in the United States are stage 1.

Lung cancers appear on spiral CT as noncalcified nodules, but only a small fraction of noncalcified nodules that are detected by CT screening are lung cancers. Approximately 90% of screen-detected nodules are ultimately found to be benign. Most CT-detected lung cancers are adenocarcinomas.

зываются опухолями I стадии. Напротив, опухолями I стадии оказываются только 16% случаев рака легкого, диагностированных в США при стандартном обследовании.

При спиральной КТ рак легкого визуализируется как необызвестленный узел, однако только небольшая часть необызвестленных узлов, определяемых при КТ, оказываются раком легкого. Примерно 90% объемных образований, выявленных при скрининге, являются доброкачественными. В большинстве случаев рак легкого, выявленный при КТ, оказывается аденокарциномой.

Проведение скрининга нередко сопровождается тревогой у обследуемых. Она обусловлена выявлением изменений, трудностями при проведении исследования и его значительной стоимостью. Выявление патологии при КТ может потребовать выполнения хирургического вмешательства [21], а это сопряжено с риском осложнений и летального исхода. Это бросает тень на скрининг, поэтому необходимы рандомизированные исследования, в которых будут оценены его польза и риск.

Национальное исследование скрининга рака легкого (National Lung Screening Trial, NLST) — это кооперированное рандомизированное исследование, проводимое в США. В нем сравнивается эффективность рентгенографии и КТ грудной клетки в рамках скрининга рака легкого. Сегодня это крупнейшее такое исследование. Оно началось в августе 2002 г. Участников исследования (53 476 чел., курящих сейчас или куривших в прошлом) случайным образом распределяют на две группы. Обследование проводят при включении в исследование и еще дважды с интервалом в год. В исследовании участвуют как мужчины, так и женщины в возрасте 55—74 лет, у которых вследствие курения повышен риск рака легкого и отсутствуют тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут нивелировать пользу скрининга.

Некоторые характеристики объемных образований при КТ позволяют судить об их характере — доброкачественное или злокачественное, однако они не являются определяющими при постановке диагноза [7]. О характере образования можно судить по скорости его роста [8]. Для этого при выявлении необызвестленного образования диаметром менее 1 см КТ с высоким разрешением повторяют через 3 мес. Чтобы оценить характер выявленного образования, можно также провести позитронно-эмиссионную томографию с фтордезоксиглюкозой [16] или трансторакальную биопсию легкого. Чтобы сравнить пользу и риск трансторакальной биопсии и позитронно-эмиссионной томографии, необходимы дополнительные исследования. Высокая стоимость и малая доступность ограничивают их применение.

В настоящее время в мире проводятся несколько рандомизированных исследований эффективности скрининга рака легкого. Исследование NELSON проходит в Нидерландах, Бельгии и Дании. Его организаторы надеются включить в него примерно 18 000 чел. К концу 2005 г. в исследовании участвовали уже 16 000 чел. Во Франции и в Италии проводятся пилотные исследования.

Польза скрининга рака легкого пока не доказана. Он сопряжен с определенными финансовыми затратами и имеет некоторые отрицательные последствия. Лучший способ определить соотношение пользы и риска и помочь населению принять информированное решение об участии в скрининге — проведение рандомизированных исследований.

Screening may subject persons who do not have lung cancer to risks that include anxiety associated with abnormal findings, procedural complications, and substantial costs. Diagnostic procedures that follow positive CT results may entail invasive surgery [21], and resultant morbidity and mortality might undermine potential benefits associated with diagnosing cancers at an earlier stage. Data from randomized controlled trials are needed to weigh the benefits versus the harms.

The National Lung Screening Trial (NLST) is a randomized, multi-center study in the U.S. comparing CT to chest x-ray in screening for lung cancer. The study is the largest randomized study of lung cancer screening to date. It began in August 2002 and has enrolled 53,476 current or former smokers. Each NLST participant is randomized to either CT or chest x-ray and undergoes a baseline and two subsequent annual screens. Subjects are men and women aged 55 to 74, who are at elevated risk for lung cancer because of current or former smoking, but who are healthy enough to benefit from effective screening.

Features of nodules may help to discriminate benign from malignant processes, but often the visual criteria are not definitive [7]. One strategy is to determine the rate of growth of nodules [8]. For noncalcified nodules that are less than a centimeter in diameter, high-resolution CT scanning can be repeated at three months and nodules can be evaluated for a change in size. Another strategy is to use positron emission tomography (PET) with fluorodeoxyglucose to further evaluate suspicious nodules [16]. An alternative diagnostic approach is to use transthoracic needle biopsy in all patients with positive results on CT screening. Further research is needed to compare the relative benefits and risks of transthoracic needle biopsy and PET scanning; costs and availability may be limiting factors.

There are a few other randomized trials in progress around the world. The largest of these is the NELSON trial, conducted in the Netherlands, Belgium and Denmark. The NELSON investigators hope to enroll approximately 18,000 participants. 16,000 have been recruited as of the end of 2005. Pilot studies are also being conducted in France and Italy.

Lung cancer screening is still of unproven benefit and is associated with costs and harms. The best way to determine the balance of benefit vs. harm and to help the public make an informed personal decision about lung cancer screening is through results from randomized controlled trials.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Black W., Welch H. Screening for disease // A.J.R. — 1997. — Vol. 168. — P. 3—11.
2. Flehinger B., Melamed M., Zaman M. et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study // Am. Rev. Respir. Dis. — 1984. — Vol. 130. — P. 555—560.
3. Fontana R., Sanderson D., Woolner L. et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project // Cancer. — 1991. — Vol. 67. — P. 1155—1164.
4. Frost J., Ball W., Jr, Levin M. et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study // Am. Rev. Respir. Dis. — 1984. — Vol. 130. — P. 549—554.
5. Gohagan J., Levin D., Prorok P. et al. The Prostate, Lung, Colo-

rectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial // Controlled Clin. Trials. — 2000. — Vol. 21. — P. 249S—400S.

6. Henschke C., McCauley D., Yankelevitz D. et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening // Lancet. — 1999. — Vol. 354. — P. 99—105.

7. Henschke C., Yankelevitz D., Naidich D. et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans // Radiology. — 2004. — Vol. 231. — P. 164—168.

8. Henschke C., Yankelevitz D., Smith J. et al. CT screening for lung cancer: assessing a regimen's diagnostic performance // Clin. Imaging. — 2004. — Vol. 28. — P. 317—321.

9. Jett J. Current treatment of unresectable lung cancer // Mayo Clin. Proc. — 1993. — Vol. 68. — P. 603—611.

10. Kubik A., Parkin D., Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrolment // Cancer. — 2000. — Vol. 89. — P. 2362—2368.

11. Kubik A., Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia // Cancer. — 1986. — Vol. 57. — P. 2427—2437.

12. Marcus P., Bergstralh E., Fagerstrom R. et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up // J. Natl. Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92. — P. 1308—1316.

13. Melamed M. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute: New York study // Cancer. — 2000. — Vol. 89. — P. 2356—2362.

14. Mountain C. Revisions in the International System for Staging Lung

Cancer // Chest. — 1997. — Vol. 111. — P. 1710—1717.

15. Nawa T., Nakagawa T., Kusano S. et al. Lung cancer screening using low dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 15—20.

16. Pastorino U., Bellomi M., Landoni C. et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 593—597.

17. Patz E., Jr., Black W., Goodman P. CT screening for lung cancer: not ready for routine practice // Radiology. — 2001. — Vol. 221. — P. 587—591.

18. Patz E., Jr., Goodman P., Bepler G. Screening for lung cancer // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343, N 22. — P. 1627—1633.

19. Sobue T., Moriyama N., Kaneko M. et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 911—920.

20. Sone S., Li F., Yang Z.-G. et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 84. — P. 25—32.

21. Swensen S., Jett J., Midthun D. et al. Computer tomographic screening for lung cancer: home run or foul ball? // Mayo Clin. Proc. — 2003. — Vol. 78. — P. 1187—1188.

22. Tockman M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: The Johns Hopkins study // Chest. — 1986. — Vol. 57. — P. 44—53.