

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СКРИНИНГА РАКА ЛЁГКОГО

Костицын К.А.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Санкт-Петербург; 197758; п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; 8-921-943-33-51;

*ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»*

Санкт-Петербург; 197758; п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68А; 8-921-943-33-51;

Резюме. В проблемной статье обобщены литературные данные об эффективности скрининговых программ рака лёгкого, а также приводятся предварительные данные о первом этапе его скрининга в России у 324 участников. Утверждается, что наибольшим доказательным потенциалом обладают рандомизированные контролируемые исследования, конечной задачей которых является снижение непосредственной смертности от заболевания. Показано, что пока только в одном исследовании (NLST) удалось добиться относительного снижения смертности от РЛ на 20,0% (в целом на 6,7%). На основании собственных данных продемонстрировано, что важнейшее место при реализации скрининга занимает тщательный контроль качества проведения исследования - полностью удовлетворяли поставленным задачам лишь 64,7% КТ-исследований и только 75,9% обследованных соответствовали критериям включения. Тем не менее, обнадеживают результаты набора участников, а эффективность первого этапа скрининга подтверждается выявлением очаговых изменений в лёгких у 37,9% участников, из них 19,8% (n=64) имели диаметр более 10 мм. Предложена схема оптимизации дальнейшего диагностического алгоритма.

Ключевые слова: рак лёгкого, скрининг, низкодозная компьютерная томография, контроль качества исследования, лёгочные узлы.

PRESENT STATUS OF LUNG CANCER SCREENING

Kostitsin K.A. |

*«N.N. Petrov Research Institute of Oncology», Ministry of Healthcare of the Russia
Saint-Petersburg; 197758; Pesochny, Leningradskaya Str., 68; 8-921-943-33-51;
St. Petersburg Clinical Research Centre of special types of medical care (Oncology)
Saint-Petersburg; 68A, Leningradskaya Str., Pesochny, 197758, 8-921-943-33-51;
andrey.arseniev@mail.ru*

Summary. This paper summarizes the published data on the effectiveness of lung cancer screening programs and provides preliminary data on the first phase of the Russian trial with 324 participants. Paper outlines the necessity of randomized controlled trials, with the primary goal to estimate the mortality from the disease, to make evidence-based conclusions. It is shown that so far only one study (NLST) has achieved a relative reduction in mortality from lung cancer by 20.0% (overall reduction - 6.7%). On the basis of own data it is demonstrated that the implementation of screening should be done with thorough quality control - only 64.7% of CT scans fully satisfy the objectives and only 75.9% of the patients met the inclusion criteria. However, the promising results were shown with the enrollment of participants, and the screening efficiency of the first stage was confirmed by detection of lung lesions in 37.9% of the participants, of whom 19.8% (n=64) had lesions 10 mm or larger. A follow-up algorithm is proposed to further optimize lung cancer diagnostics.

Keywords: lung cancer, screening, low-dose computed tomography, quality assurance, lung nodules.

Введение. Во всём мире злокачественные новообразования (ЗН) остаются острой медико-социальной проблемой, а заболеваемость ими превышает 12 млн. человек [5, 6, 23]. Контингент больных со ЗН в России, составляет более 2,5 млн. человек, т.е. 1,7% населения страны [4], а в структуре смертности они занимают третье место, достигая 13,9% [5].

Ежегодно в мире регистрируется более 1 300 000, а в России – более 50 000 случаев рака лёгкого (РЛ), который является одним из наиболее часто встречающихся и характеризуется обычно неблагоприятным прогнозом онкологическим заболеванием. Соотношение мужчин и женщин составляет 4,6:1, а средний возраст заболевших – 65 лет [6,23]. Более 75% всех случаев РЛ составляет немелкоклеточный рак. В России РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Соотношение «заболеваемость - смертность» при РЛ самое неблагоприятное – рано или поздно умирают от этого заболевания 90-95% заболевших. Проблема РЛ перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено как уровнем заболеваемости, так и неудовлетворительными отдалёнными результатами лечения.

При этом ещё 150 лет назад РЛ практически не был известен, а в начале XX века описывался крайне редко. Первое упоминание о ЗН легких было сделано в середине 18 века известным итальянским ученым Д.Б. Морганьи [120]. Даже в конце XIX века частота РЛ оставалась очень низкой. Так, Рудольф Вирхов при описании более 3000 аутопсий, произведенных в 1852-1855 гг., упоминал только один случай РЛ (0,03%). Дальнейшие литературные данные описывают экспоненциальный рост частоты выявления РЛ при аутопсиях, которая к 1950 году превысила в некоторых странах 10% [14, 17].

Первое успешное хирургическое вмешательство по поводу РЛ выполнено в США Эвартом Грэмом (E. Graham) в 1933 году [20]. С тех пор при отсутствии генерализации опухолевого процесса радикальная операция считается стандартом и основным этапом лечения РЛ. В последующем свою эффективность продемонстрировали различные методы лучевой, цитостатической терапии, а также комбинированное и комплексное их использование. Однако, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения РЛ, пятилетняя выживаемость и в настоящее время сохраняется на уровне 70-х годов XX, не превышая 15% [19]. Во многом это связано с тем, что большинство больных РЛ (свыше 75%) поступают в онкологические стационары с III и IV стадиями заболевания, когда уже имеются регионарные или отдаленные метастазы. При этом

убедительно доказано, что пятилетняя выживаемость напрямую зависит от степени распространения РЛ, составляя при carcinoma in situ (CIS) более 90%, при I-II стадии - 60-70% и при III-IV менее 15% [4, 14].

Наиболее распространёнными методами визуализации ранних периферических клиничко-анатомических форм РЛ является рентгенологический, а ранних центральных – цитологическое исследование мокроты (ЦИМ) и бронхоскопия. Если центральный РЛ уже на ранней стадии может давать некоторые клинические манифестации (обычно кашель, умеренное кровохарканье, проявления пневмонии), то ранний периферический рак длительное время протекает бессимптомно и, как правило, клинически его распознают на поздних этапах.

В целом эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что РЛ и в XXI веке будет острой медицинской и социальной проблемой, одним из важнейших путей разрешения которой является улучшение ранней диагностики заболевания, в том числе на основе внедрения новых скрининговых методов [6, 12, 32].

Целью любого скрининга является выявление заболевания на стадии, когда возможно максимально эффективное воздействие на патологический процесс, в том числе полное излечение пациентов. После определения групп риска развития определённого заболевания включённый в них контингент обследуемых в отсутствии каких-либо симптомов проходит те или иные исследования. Если полученные результаты дают основание подозревать наличие патологического процесса, то пациент подвергается углубленному обследованию и при необходимости - лечению.

Соответственно, одной из характерных черт всякого скрининга является тот факт, что относительно небольшое число участников получает существенные преимущества для своего здоровья, в то время большинство подвергается небольшим неблагоприятным воздействиям. Важнейшим условием любой скрининговой программы является оптимальный баланс преимуществ и побочных неблагоприятных эффектов (как собственно медицинских, так и психологических, экономических, временных и т.д.).

В качестве критериев, свидетельствующих о целесообразности проведения скрининга РЛ можно определить 1) существенные ожидаемые положительные результаты в отношении здоровья, на основании доказанной эффективности низкодозной КТ; 2) минимальные неблагоприятные последствия определённые до начала скрининга; 3) разумное соотношение между затратами и полученными преимуществами. К побочным эффектам скрининга относятся: 1) значительная доля ложно-положительных результатов и, как следствие 2) гипердиагностика; 3) последующее проведение избыточных диагностических (в том числе инвазивных) диагностических мероприятий; 4) избыточное лечение; 6) побочные эффекты раннего начала лечения [15, 28, 34].

Цель исследования: провести анализ литературных данных, накопленных в отношении исследования эффективности скрининга рака лёгкого и показать практическую возможность организации скрининга рака легкого с помощью компьютерной томографии в рамках программ диагностики в России.

Материал и методы. Материалом для статьи послужили отечественные и зарубежные публикации разных лет, посвящённые изучению целесообразности реализации скрининговых программ РЛ, а также собственные данные о проведении первого этапа скрининга РЛ 324 участникам в возрасте от 55 до 75 лет с анамнезом курения более 30 лет и при отсутствии явных симптомов заболевания.

Изучение методологических аспектов исследований, связанных со скринингом, показало, что наиболее значимой конечной целью любого такого исследования является оценка смертности в сравниваемых группах. Существует целый ряд ошибок влияющих на оценку эффективности скрининга заболеваний, наиболее распространенными среди которых являются: систематическая ошибка опережения (lead-time bias), систематическая ошибка продолжительности (length-time bias), систематическая ошибка гипердиагностики (overdiagnosis bias), систематическая ошибка отбора (selection bias) и систематическая ошибка отклика (response bias). Систематическая ошибка опережения обусловлена тем, что заболевание выявляется раньше, но исход заболевания при этом не меняется. Таким образом, увеличивается время от момента обнаружения заболевания до смерти пациента за счет более ранней постановки диагноза, а не за счет раннего начала лечения. Систематическая ошибка продолжительности обусловлена выявлением при скрининге индолентных случаев, когда больные с более агрессивным течением заболевания в меньшей степени попадают в скрининговую группу, а пациенты с более благоприятными формами патологического процесса выявляются при скрининге чаще. Систематическую ошибку гипердиагностики можно рассматривать, как крайний случай ошибки продолжительности, когда в результате скрининга выявляются опухоли, которые в течение жизни человека никогда не манифестировали бы и не стали причиной смерти. Систематическая ошибка отбора и систематическая ошибка отклика обусловлены разницей по различным параметрам между пациентами участвующими в скрининге [1, 6]. Использование современных статистических методов с учётом всех возможных ошибок показывает, что наибольшим доказательным потенциалом обладают рандомизированные контролируемые исследования, конечной задачей которых является выявление разницы непосредственной смертности от заболевания.

В задачи собственного исследования входит: 1) оценить возможности проведения начального обследования пациентов с высоким риском развития РЛ, способов их рекрутирования, оценки результатов исследования; 2) оценить долю больных РЛ,

выявляемых в помощью скрининга низкодозной компьютерной томографией, их распределение по стадиям, гистологическим типам, а также резектабельность в данной группе; 3) выявить эффективность алгоритма обследования больных с периферическими образованиями легких в зависимости от их размера и динамики роста; 4) выявить возможность ежегодного скрининга рака легкого с помощью компьютерной томографии; 5) оценить частоту нежелательных явлений, как в ходе скрининга, так и в результате дополнительного обследования; 6) оценить качество жизни пациентов до скрининга и после его проведения.

Для решения поставленных задач в настоящее время НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Фондом профилактики рака проводится когортное исследование с применением низкодозной компьютерной томографии (КТ) и сбором анамнестических данных (демографические сведения, анамнез курения, факторы риска) для выявления раннего РЛ у бессимптомных пациентов с высоким риском его развития.

Первый этап исследования проведён в Самарской области с ноября по декабрь 2012 г. Всего выполнено 324 КТ исследования на 16-срезовом томографе «GE BrightSpeed Elite» с шириной среза не более 1,25 мм (120-140kVp и 30-100mAs, при обязательном выполнении трехмерной реконструкции). Эффективная доза в ходе одного исследования не превышала 2mSv. Большинство вошедших в исследование были мужчинами (70,1%), а распределение по возрасту соответствовало нормальному. Значительная часть вошедших в исследование людей относилась к категории заядлых курильщиков (таб. 1). На момент выполнения КТ курило 69,4% обследованных. При этом в большинстве случаев стаж курения превышал 30 лет, как и индекс pack-years.

Тактика ведения участников скрининга определяется одним из трёх вариантов ответа в зависимости от диаметра и объема выявленных очагов: 1) положительный результат - интрабронхиальные очаги, очаги более 10 мм; 2) результат, требующий дальнейшего дообследования или наблюдения (узлы от 4 до 9.9 мм); 3) отрицательный результат (отсутствие очагов, очаги менее 4 мм).

При получении положительного результата проводится стандартный диагностический и лечебный протокол на базе специализированных онкологических учреждений. При получении результата, требующего дополнительного обследования или наблюдения проводится повторное исследование в течение 3 месяцев для оценки динамики процесса. И при отрицательном результате проводятся КТ органов грудной полости каждые 12 месяцев. В последующем планируется наблюдение всех участников в течение 10 лет.

В окончательном анализе планируется оценить качество жизни на фоне скрининга, эффективность модели оценки риска развития РЛ, общую и специфическую выживаемость при РЛ.

Результаты. Первые попытки скрининга РЛ были предприняты ещё в середине XX века на основе массового применения рентгенографии органов грудной клетки (РГК), флюорографии (ФГ) и цитологического исследования мокроты (ЦИМ). В 1959 году в Великобритании проведён анализ данных рентгенологического обследования 67 400 человек в возрасте старше 45 лет с интервалом в 6 месяцев (South London Cancer Study) [25]. В ходе исследования было выявлено 234 случая рака легкого, а 4-х летняя выживаемость составила 18% в скрининговой группе, по сравнению с 9% в популяции. Предметом другого исследования Tokyo Metropolitan Government Study [15] были данные скрининговых рентгенологических обследований более 1 870 000 человек, проводившихся в течение 26 лет. Отмечено увеличение выживаемости для резектабельных опухолей с 20 до 44%. В тоже время в двух американских исследованиях, насчитывавших около 20000 участников, каких-либо преимуществ рентгенологического скрининга РЛ выявлено не было [9, 34].

В последующие годы было проведено 5 крупных рандомизированных, контролируемых исследований эффективности скрининга РЛ (таб. 1).

Большой интерес вызвали три исследования, проведенные при поддержке Национального института рака в США [13]. Два схожих по дизайну исследования (The Memorial-Sloan Kettering и Johns Hopkins University) сравнили эффективность ежегодно проводимой РГК с эффективностью комбинации рентгенографии и цитологического исследования мокроты. Однако, наибольший научный резонанс получили результаты исследования Mayo Lung Cancer Project (1971-1983), целью которого была оценка результатов скрининга РЛ с помощью РГК и цитологического анализа мокроты каждые 4 месяца в течение 6 лет более чем у 9000 человек [13]. Основным выводом проекта было признание неэффективности скрининга, поскольку в итоге не было показано уменьшения смертности от РЛ в скрининговой группе - 3,2 на 1000 человек против 3,0 на 1000 человек в контрольной группе. Хотя при этом, как и в предыдущих исследованиях, отмечалось повышение выявляемости, резектабельности и выживаемости в скрининговой группе. Неэффективность связывали с такими факторами, как высокий темп роста РЛ, низкая чувствительность предлагаемых тестов и недостаточный размер выборки.

Таблица 1. Контролируемые рандомизированные исследования скрининга РЛ

Исследование	Год	Состав	Дизайн исследования	Тип	Смертность на 1000
North London Mass Radiography Service Study	1960	мужчины старше 40 лет 19% бывшие курильщики 67% курильщики	29723 - РГК каждые 6 мес. в течение 3 лет 25300 - РГК в начале исследования и через 3 года	скрининг	0.7
				контроль	0.8
Kaiser Permanente Study	1964	10713 человек от 34 до 54 лет.	5156 ежегодный РГК 5557 без рекомендаций	скрининг	8.6
				контроль	7.6

Memorial Sloan-Kettering Study	1974	10040 мужчин старше 45 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 4968 – РГК + ЦИМ каждые 4 мес. 5-8 лет 5072 – ежегодный РГК 5-8 лет	скрининг	2.7
				контроль	2.7
Johns Hopkins Study	1973	10387 мужчин старше 45 лет курильщики	5266 / 5161 (тот же дизайн)	скрининг	3.4
				контроль	3.8
Mayo Lung Project	1971	10 933 мужчин > 45 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 4618 – РГК + ЦИМ каждые 4 мес. 6 лет; 4593 ежегодный РГК и ЦИМ	скрининг	4.4
				контроль	3.9
Chezh Study	1975	6345 мужчин от 40-64 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 3171 – РГК каждые 6 мес. 3 года 3174 без рекомендаций	скрининг	7.8
				контроль	6.8
Erfurt County (Wilde) -	1972-1977	143880 человек 45-65 лет	41532 флюорография каждые 6 месяцев 102348 флюорография каждые 12-24 месяца	скрининг	0.8
				контроль	0.6

На международной конференции по предупреждению и ранней диагностике РЛ в Varese (Италия, 1998 г.), учитывая противоречивые результаты первых исследований, были сделаны выводы о недостаточности доказательной базы по скринингу РЛ и целесообразности внедрения новых методов [11], в том числе компьютерной томографии (КТ).

К концу 2003 года была выполнена целая серия работ, позволяющая оценить эффективность скрининга РЛ с помощью низкодозной КТ (таб. 2). Так три японских исследования включили более 15 000 человек в возрасте старше сорока лет. При скрининге было выявлено 993 пациента с подозрением на РЛ, которым для уточнения диагноза потребовалось выполнение КТ высокого разрешения. Данный алгоритм позволил уже на первом этапе установить диагноз РЛ у 71 больного (из них 89%; n=63 пришлось на I стадию), а при повторных исследованиях - еще 60 пациентов (из них 75%; n=45 с I стадией) [29].

В 1995-1999 гг. в Германии в скрининговом исследовании РЛ приняло участие 817 курильщиков старше 40 лет. По его результатам выполнено 269 компьютерных томографий высокого разрешения и выявлено 11 случаев РЛ, у 58% из них была I стадия [12]. В Mayo Clinic был проведён скрининг РЛ, включивший 1520 курильщиков старше 50 лет. В 66% случаев РЛ обнаружен на I стадии, в последующем 31 больному выполнена радикальная операция [30].

Исследование the Early Lung Cancer Project (ELCAP), проведённое в 1993–1999 гг., включило в себя данные скрининга РЛ у 1000 курильщиков старше 60 лет, которым

выполнялась рентгенография и КТ. Всего было выявлено 38 больных с РЛ (из них 27 с помощью низкодозной КТ), причём у 60,5% (n=23) была I стадия. Исследование было продолжено и на следующем этапе приобрело международный статус (International ELCAP), включая к 2008 г. более 30 000 тысяч человек. В 2006 г. в ходе I-ELCAP было описано 484 случая РЛ, диагностированных с помощью низкодозной КТ, из них 412 (85%) с I стадией. В последующем у 411 больных выполнены хирургические вмешательства. На основании 40 месяцев наблюдения была смоделирована 10-летняя выживаемость, которая составила 80% среди всех больных и 88% - при I стадии опухолевого процесса [16].

Таблица 2. Исследования эффективности скрининга РЛ с помощью КТ

Исследование	Тип скрининга	n	Положительный результат	Рак легкого	I стадия, %
Diedrich S. et al. 2002 (Германия)	Первичная КТ	817	350 (43%)	11 (1,3 %)	58
Henschke C.I. et al. 2001 (ELCAP, США)	Первичная КТ	1000	237 (24%)	31 (3,1%)	85
	Последующие	1184	40	9 (0,9%)	67
Nawa T. et al., 2002 (Япония)	Первичная КТ	7956	2099 (26,4%)	36 (0,5%)	86
	Последующие	5568	не сообщено	4 (0,1%)	100
Sone S. et al., 2001 (Япония)	Первичная КТ	5483	219 (5,1 %)	22 (0,4%)	100
	Последующие	8303	309	37 (0,6%)	86
Sobue T. et al. I, 2002 (Япония)	Первичная КТ	1611	186 (11,5 %)	13 (0,8 %)	77
	Последующие	7891	721	19 (0,2 %)	79
Swensen S.I. et al., 2003 (Mayo Clinic, США)	Первичная КТ	1520	782 (51,4 %)	27 (1,8%)	-
	Последующие	2916	336	11 (0,7%)	66

Несмотря на представленные положительные результаты ряда исследований, многие авторы до настоящего времени критически относятся к возможностям скрининга с помощью КТ в снижении смертности пациентов исследуемой группы [30].

Необходимо учитывать, что значительная часть некальцинированных очагов небольшого диаметра, выявляемых при КТ, имеет неопухолевую природу. По данным Pastorino U. и соавт. (2003 г.) их доля достигала (21%) [28]. Хотя для решения проблемы гипердиагностики РЛ предложены различные алгоритмы наблюдения и диагностики в зависимости от размера узлов в лёгких и степени риска развития опухоли, тем не менее, единых критериев, позволяющих утверждать о высокой вероятности наличия периферической опухоли в лёгких, не существует. Так в исследовании NLST позитивными считались очаги размером более 4 мм, в ELCAP – более 9 мм, а в NELSON учитывали как объем узла, так и время удвоения.

Следует признать, что обнадеживающие результаты в отношении снижения смертности от РЛ были получены только в одном, но самом крупном (53000 человек) из завершённых, американском исследовании - The National Lung Screening Trial (NLST). Все обследованные были рандомизированы в две группы, в которых в течение двух лет проводился рентгенографический и КТ-скрининг. В скрининговой группе, где

использовалась низкодозная КТ зафиксировано 247 смертей от РЛ, а в группе РГК – 309. Таким образом удалось добиться относительного снижения смертности от РЛ на 20,0% (95%CI; 6.8-26.7; $p=0.004$). А уровень смертности в целом (от любых причин) сократился в группе низкодозной КТ по сравнению с РГК на 6,7% (95%CI, 1.2-13.6; $p= 0.02$) [31].

Для оценки эффективности скрининга с использованием низкодозной КТ в настоящее время продолжается несколько крупных рандомизированных исследований, начатых в 2005-2009 гг. – LSS (2005г.), DepIscan (2007г.), NELSON (2009г.), ITALUNG (2009г.), DLCST (2012г.), в которые уже вошло 32 000 человек (150 000 человеко-лет). Так, в частности, Европейское исследование Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) проводится в Нидерландах, Бельгии и Дании и включает более 20000 человек [32]. Результаты этих исследований, окончание которых планируется к 2016г., с нетерпением ожидают онкологами всего мира.

В связи с возможным включением низкодозной КТ в программы скрининга РЛ продолжается дискуссия о вероятном радиационном риске. Так в 2004 г. D. Brenner предположил, что если скрининг будет выполняться более чем у 50% курящего или курившего в прошлом населения США, то, по его мнению, он станет причиной 36000 новых случаев РЛ [9]. Следует упомянуть также проблему достаточно высокой стоимости скрининга РЛ с использованием КТ. В различных работах стоимость одного года жизни составляет от 2500\$ (per LYG) до 116000\$ (per QALY), а для пациентов с низким риском РЛ превышает 2 000 000\$ [33].

Помимо рентгенологических изучается возможность использования и других скрининговых методов. Так к нелучевым методам ранней диагностики, можно отнести стандартное ЦИМ [2]. Этот метод имеет высокую специфичность, достигающую 98%, но отличается весьма низкой чувствительностью, не превышающей 5-15%, причём чаще выявляются опухоли центральной локализации, особенно при плоскоклеточном РЛ [1,3].

Впервые возможность использования цитологического исследования мокроты в качестве скрининга РЛ была описана в 1960-х годах. Однако 3 крупных исследования не показали эффективность ЦИМ при скрининге РЛ, а частота обнаружения преинвазивного (carcinoma in situ – CIS) и микроинвазивного рака в этих исследованиях не превышала 0,1% [1,3]. В 50-е годы был представлен первый компьютеризированный микроскоп, а в 70-х годах были предложены новые автоматизированные методы для обработки материала [2, 7]. В 80-х годах прошлого века появилась новые методы цитометрии, позволявшие получать изображения клеток высокого разрешения. Так, новая методика изучения клеточного материала была предложена учеными Вашингтонского университета. Авторы разработали систему клеточной компьютерной томографии (Cell-CT), позволяющую реконструировать пространственные изображения исследуемых клеток. В результате удалось получить

двухмерные и трехмерные изображения нормальных и раковых клеток. При этом исследователи показали, что наличие раковых клеток в образце мокроты больного обеспечивает чувствительность до 90%, при специфичности практически 100%. В исследовании приняло участие 444 больных РЛ. В итоге предопухолевые изменения были выявлены в образцах мокроты от 74,6% пациентов, опухолевые - в 48,7%. Высокий уровень опухолевых клеток в образцах мокроты можно объяснить современными методиками, использованными авторами и более тщательным подходом к изучению образцов. В настоящее время продолжаются испытания этой перспективной системы [24, 26].

Совершенствование методов цитологической диагностики привело к появлению принципиально новых подходов к анализу клеточного материала. В этом плане обращает на себя внимание работа В. Palcic с соавторами [27], в 1999 году завершивших исследование компьютеризированной микроскопии с помощью полуавтоматического цитометра при выявлении РЛ на ранних стадиях. Исследователи продемонстрировали семикратное увеличение чувствительности метода при выявлении РЛ по сравнению с традиционным ЦИ мокроты при незначительном снижении специфичности. В результате дальнейших исследований был разработан метод полностью автоматизированной количественной цитометрии, точкой приложения которого стал поиск опухолеассоциированных изменений (malignancy-associated changes - MAC)[7, 27]. В исследовании А.А. Барчука и соавт. (2011 г.) было показано, что метод автоматизированной количественной цитометрии образцов мокроты (n=268) продемонстрировал более высокую чувствительность (p=0,003) по сравнению со стандартным цитологическим исследованием - 36,6% (95%CI:22%-53%) против 13,3% (95%CI:4%-32%), с допустимым снижением специфичности - 93,7% (95%CI:89%-96%) против 100% (95%CI:96%-100%), при существенно меньшем количестве неинформативного материала - 12,9% против 37,5% (p=0,0002) [2].

В настоящее время решающая роль в распознавании ранних форм центрального рака отводится бронхоскопическому методу и его последним высокотехнологичным инновациям - аутофлуоресцентной бронхоскопии и спектроскопии. Первая флуоресцентная система для бронхоскопии была представлена в 1978 году в клинике Mayo (J. Kinsey, D. Cortese). Kennedy et al. (2000 г.) в своём исследовании показали, что чувствительность при выявлении предопухолевых состояний с помощью флуоресцентной спектроскопии составляет 73,1%, а при обычной бронхоскопии - 18%, со снижением специфичности до 46% против 78% [21]. Hirsch et al. (2001 г.) отметили, что чувствительность при флуоресцентной бронхоскопии составила 68,8%, при

специфичности 69,6%, а чувствительность и специфичность обычной бронхоскопии были 21,9% и 78,3% соответственно [18].

Системой последнего поколения, стала разработка ученых Противоракового Агентства Британской Колумбии совместно с компанией «Perceptronix Medical Inc.» (Канада), позволяющая выполнять комбинированное эндоскопическое исследование, включающее бронхоскопию и спектрометрию в отражённом и аутофлуоресцентном режимах [1,3]. В исследовании А.А. Барчука и соавт. (2011 г.) было показано, что эндоскопическая диагностика центрального РЛ, в том числе его ранних форм, с использованием аутофлуоресцентной бронхоскопии и спектрометрии продемонстрировала высокую чувствительность - 94,74% (95%CI:80,9%-99%), при достаточной специфичности - 79,95% (95%CI:75,8%-83,6%). Сравнительный анализ спектральных данных, полученных в обычном и аутофлуоресцентном режимах показал статистически значимые различия ($p < 0,0001$) спектрометрических коэффициентов между группами с опухолевыми изменениями в бронхах и без них (максимальная площадь под характеристической кривой $AUC=0,89$; $CI_{99\%}:0,83-0,95$). Авторы заключили, что возможность обработки большого объема цитологического материала в короткие сроки при автоматизированной количественной цитометрии образцов мокроты с последующим проведением у пациентов с выявленными опухоль ассоциированными изменениями углублённого обследования, включающего комбинированную аутофлуоресцентную бронхоскопию со спектрометрией позволяет рекомендовать эти методы в качестве этапов возможных программ по изучению эффективности скрининга рака лёгкого [3].

Помимо этого в настоящий момент ведется целая серия исследований по применению новых высокотехнологичных методов для раннего выявления РЛ. Так, в 2009 году W. Rom с соавторами с помощью масс-спектрометрии разработали панель из 9 маркеров крови, позволяющую выявлять РЛ с чувствительностью 82% и специфичностью 92% [7]. С. Planque с соавторами в 2009 году выявили 5 новых потенциальных биомаркеров РЛ (ADAM-17, Osteoprotegerin, Pentraxin 3, Follistatin, sTNF RI), позволяющих диагностировать опухоли лёгких на ранних стадиях. Определенный интерес представляют данные E. Thunnissen с соавторами, представленные в 2009 года. В качестве маркера РЛ ретроспективно ученые рассматривают явление гиперметиляции в клеточных образцах мокроты. Было проанализировано три маркера метилирования - RASSF1A, cytoglobin и APC - на общем материале из 570 образцов мокроты. В результате чувствительность метода составила 61% при специфичности 90%. При использовании только одного маркера - RASSF1A - чувствительность составила 41,0%, а при комбинации с цитологическим исследованием - 54,1%, при специфичности 98-99% [29].

Следует отметить разработку метода иммуноцитологического исследования мокроты с использованием моноклональных антител у пациентов с высоким риском РЛ [35]. С помощью данного метода возможно выявление повышенной экспрессии РНК-связывающего белка hnRNP A2/B1, который является маркером раннего РЛ. Группа корейских ученых представила работу по ранней диагностике РЛ путем выявления в мокроте подтипов генов MAGE A1-6 [22]. По их данным в группе здоровых людей положительный уровень экспрессии этих генов в мокроте был менее 2,1%, в то время как у больных РЛ он достигал 54,3% [15].

А. Meert с соавторами в 2007 году представили интересные данные о возможности использования оценки уровня экспрессии рецептора эпидермального фактора роста при развитии раннего рака легкого [24]. Заслуживают внимания работы по изучению состава выдыхаемого пациентами воздуха. Так, М. Phillips с соавторами в 2003 году с помощью газовой хроматографии и масс-спектрологии оценивали количество и состав C4-C20 алкенов и монометилированных алкенов в выдыхаемом воздухе, количество которых может быть увеличено благодаря полиморфизму CYP ферментов у больных РЛ. Чувствительность этого метода оказалась более 85%, а специфичность составила 80%. G. Sagrabano и соавторы сообщают об обнаружении в конденсате выдыхаемого воздуха больных РЛ белков: эндотелина-1 и интерлейкина-6 [10]. А. Vajtarevic и соавторы в 2009 году использовали сразу два этих метода для оценки концентрации веществ у больных РЛ и здоровых пациентов. По результатам исследования чувствительность комбинации двух методов доходила до 52% и 71%, при специфичности 100% [8].

Обсуждение. Предварительные собственные результаты подтверждают мнение о том, что выполнение скрининговых обследований всегда связано с большим потоком пациентов, что требует тщательного контроля качества проведения исследования. Одним из наиболее важных требований при выполнении низкодозной КТ был захват угла нижней челюсти и синусов с обеих сторон. Только часть исследований соответствовала этим критериям. Полный брак, то есть невозможность интерпретации полученных данных, был зафиксирован у 11 из 324 обследованных (3,3%), а частичный - у 104 (32%), соответственно полностью удовлетворяли поставленным задачам 64,7% исследований. При этом любое уменьшение зоны сканирования неизбежно сопровождалось снижением информативности и риском пропуска очаговых образований.

Другой важный аспект – соответствие критериям включения и исключения. Крайне важно отбирать кандидатов на проведение скрининга из числа входящих в группы риска в отношении РЛ, при отсутствии других онкологических заболеваний. Соответственно, вовлечение в исследование людей не соответствующих этим критериям может быть сопряжено с нежелательными явлениями, как психологическими, физическими

(связанными с выполнением диагностических манипуляций), так и материальными. Только 246 из 324 обследованных полностью соответствовали критериям включения (75,9%). Во многом это было связано со сжатыми сроками проведения исследования и так называемой ошибкой отбора когортного исследования, когда пациенты с канцерофобией или с наличием онкологических заболеваний в анамнезе стремятся выполнить обследование, при отсутствии показаний.

У большинства вошедших в исследование (59%; n=191), определялись неспецифические и клинически не значимые жалобы, характерные для многих патологических процессов в лёгких, а лидирующие позиции занимали кашель (57,1%) и одышка (19,8%).

Таблица 3. Распределение очаговых образований в исследовании по максимальному диаметру

Очаги	n	% от общего числа (n=324)	% от позитивных (n=123)
Всего	123	37,96%	100%
Менее 5 мм	25	7,7%	20,3%
5,0-9,9 мм	34	10,5%	27,6%
10 мм-19,9 мм	64	19,75%	52,0%
20 мм и более	23	7,0%	18,8%

В ходе исследования очаговые изменения в лёгких были выявлены у 37,96% участников (таб. 3), а значительная их доля (19,75%; n=64) имела максимальный диаметр более 10 мм. Среди них было обнаружено 12 кальцинированных узлов, что косвенно свидетельствовало о высокой вероятности посттуберкулёзных и метатуберкулёзных изменений. Количество некальцинированных очагов, особенно диаметром более 10 мм, напрямую зависело от статуса курильщика, и было существенно выше в группе заядлых курильщиков. Тем не менее, на момент обследования достоверно установить природу большинства очаговых образований не представляется возможным и лишь динамическое наблюдение узлов позволит установить их истинный характер.

В целом в проведённом предварительном этапе исследования обнадеживают вполне оптимистичные результаты набора участников. Однако следует признать, что современная диагностическая база в большинстве регионов России не готова к обработке и обследованию значительных контингентов населения, соответствующих критериям включения в группу риска. Одной из задач данного исследования была именно попытка выявить возможные сложности и недостатки на этом пути, чтобы своевременно их исправить и подготовиться к вероятному внедрению скрининга РЛ.

Следует признать, что наибольшей проблемой в проведённом исследовании и его слабым местом является отсутствие динамического наблюдения за выявленными очаговыми изменениями. Оптимизация диагностического алгоритма путём определения и стандартизации этапов дополнительного обследования участников скрининга в зависимости от полученных предварительных данных позволит медицинским

учреждениям выйти на новый этап своего развития. На рисунке 1 представлен предлагаемый алгоритм наблюдения обследованных лиц, у которых были выявлены очаговые изменения в лёгких.

Рисунок 1. Алгоритм динамической оценки очаговых образований выявленных при скрининге рака лёгкого



Выводы. На сегодняшний день проблема скрининга РЛ является одной из самых обсуждаемых в современной онкологии. Приведённые в обзоре подчас противоречивые данные не позволяют сделать убедительных выводов как о целесообразности проведения скрининга РЛ, так и о его неэффективности. Несомненно, что для принятия конкретных решений требуется завершение и анализ ныне проводимых скрининговых проектов и реализация новых рандомизированных исследований с использованием современных высокотехнологичных диагностических алгоритмов, отвечающих требованиям безопасности, доступности, экономической приемлемости и отличающихся высокой чувствительностью и специфичностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. Скрининг рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2009. № 1. – С. 7-14.
2. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. и соавт. Автоматизированная количественная цитометрия в диагностике рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2011. т. 57, № 1. – С. 36-42.
3. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. и соавт. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2011. т. 57, № 4. – С. 448-454.
4. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2008 году (заболеваемость, смертность, выживаемость). Ежегодник Популяционного ракового регистра // СПб. - 2009. – 240 с. ISBN 978-5-91258-113-7.
5. Российский статистический ежегодник. 2009. // Статистический сборник М., Росстат, 2009, 795 с.

6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010.– 256 с.: ил. ISBN 5-85502-024-X
7. Abdel-Salam M., Mayall B. H., Chew, K. et al. Prediction of malignant transformation in oral epithelial lesions by image cytometry // *Cancer*. 1988. - 62. – P. 1981–1987.
8. Bajtarevic A., Ager C., Pienz M. et al. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath // *BMC Cancer*. – 2009. - 29; 9. - P. 348-351.
9. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer // *Radiology*. 2004. - 231(2). – P. 440-445.
10. Carpagnano G.E., Foschino-Barbaro M.P., Resta O. Endothelin-1 is increased in the breath condensate of patients with non-small-cell lung cancer // *Oncology*. – 2004. - 66(3). – P. 180-184.
11. Consensus statements on prevention and early diagnosis of lung cancer. Varese, Italy, December, 1998 // *Oncology (Williston Park)*. – 1999. - 13(3). – P. 298.
12. Diederich S., Wormanns D., Semik M. et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers // *Radiology*.–2002.–222.–P. 773-781.
13. Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B. et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project // *Cancer*. – 1991. – 67. – P. 1155-1164.
14. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks // Geneva, World Health Organization, 2009. - ISBN 978 92 4 156387 1.
15. Hayata Y., Funatsu H., Kato H. et al. Results of lung cancer screening programs in Japan. Recent Results // *Cancer Res*. 1982. – 82. – P. 163-173.
16. Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M. et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening // *N. Engl. J. Med*. – 2006. - 355(17). – P. 1763-1771.
17. Hill G., Millar W., Connelly J. "The great debate" 1: Smoking, lung cancer, and cancer epidemiology // *Can Bull Med Hist*. 2003. – 20(2). – P. 367-386.
18. Hirsch F.R., Prindiville S.A., Miller Y.E. et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study // *J. Natl. Cancer Inst*. – 2001. - 93(18). – P. 1385-1391.
19. Holmberg L., Sandin F., Bray F. et al. National comparisons of lung cancer survival in England, Norway and Sweden 2001-2004: differences occur early in follow-up // *Thorax*. - 2010. - 65(5). – P. 436-441.
20. Horn L., Johnson D.H. Evarts A. Graham and the first pneumonectomy for lung cancer // *J. Clin. Oncol*. – 2008. - 26(19). – P. 3268–3275.
21. Kennedy T.C., Hirsch F.R., Miller Y. et al. A randomized study of fluorescence bronchoscopy versus white light bronchoscopy for early detection of lung cancer in high risk patients // *Lung Cancer*. – 2000. – 29. – P. 244-247.
22. Jheon S., Hyun D.S., Lee S.C. et al. Lung cancer detection by a RT-nested PCR using MAGE A1--6 common primers // *Lung Cancer*. – 2004. - 43(1). – P. 29-37.
23. Mathers C., Boerma T., Ma Fat D. The global burden of disease: 2004 update // Geneva, World Health Organization, 2008. - ISBN 978 92 4 156371 0.
24. Meert A.P., Feoli F., Martin B. et al. Angiogenesis in preinvasive, early invasive bronchial lesions and micropapillomatosis and correlation with EGFR expression // *Histopathology*. - 2007. - 50(3). – P. 311-317.
25. Nash F.A., Morgan J.M., Tomkins J.G. South London Lung Cancer Study // *Br. Med. J*. – 1968. - 22; 2(5607). – P. 715-721.
26. Neumann T., Miao Q., Yu J. et al. Simultaneous 3D imaging of morphology and nanoparticle distribution in single cells with the Cell-CT technology // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*. – 2008. – P. 379-381.
27. Palcic B., Garner D.M., Beveridge J. et al. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results // *Cytometry*. – 2002. - 50(3). – P. 168-176.

28. 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. – 362. – P. 593–597.
29. 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. – 20. – P. 911-920.
30. Swensen S.J., Jett J.R., Hartman T.E. et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience // *Radiology*. – 2003. – 226. – P. 756-61.
31. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, No. 5. – P. 395-409.
32. Van der Aalst C.M., van den Bergh K.A., Willemsen M.C. et al. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial // *Thorax*. – 2010. - 65(7). – P. 600-605.
33. Waugh N., Black C., Walker S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review // *Health Technol. Assess.* – 2006. - 10(39). – P. 1-41
34. Weiss W., Seidman H., Boucot K.R. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project. Symptoms in occult lung cancer // *Chest*. – 1978. - 73(1). – P. 57-61.
35. Zech V.F., Dlaska M., Tzankov A. Prognostic and diagnostic relevance of hnRNP A2/B1, hnRNP B1 and S100 A2 in non-small cell lung cancer // *Cancer Detect Prev.* – 2006. - 30(5). – P. 395-402.