

# PLAUČIŲ VĖŽIO ATRANKINĖS PATIKROS PROGRAMOS: GALIMYBĖS, IŠŠŪKIAI IR SPRENDIMO BŪDAI

Violeta Labžentytė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Plaučių vėžys – dažniausia onkologinė liga Lietuvoje ir visame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2012 metais nuo plaučių vėžio mirė 1 589 925 žmonės. Deja, dauguma atvejų diagnozė nustatoma ligai jau išplitus, o penkerių metų išgyvenamumas siekia tik 18 proc. Seniai žinoma, kad efektyviausia plaučių vėžio prevencija yra metimas rūkyti, tačiau tik ankstyva piktybinio plaučių naviko diagnostika gali lemti sėkmingą gydymą.

Lietuvoje šiuo metu vykdomos 4 onkologinių ligų patikros programos (gimdos kaklelio, krūties vėžio, priešinės liaukos, storosios žarnos vėžio). Remiantis atliktais tyrimais manoma, kad atrankinės plaučių vėžio patikros programos taip pat galėtų padėti išaiškinti naujus ankstyvos ligos atvejus ir taip padėtų sumažinti asmenų, sergančių plaučių vėžiu, mirštamumą.

**Pirmieji bandymai.** Dar 1970 m. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute, NCI*) finansuotas tyrimas siekė įvertinti skreplių citologinių ir krūtinės ląstos rentgeninių tyrimų naudą, išaiškinant ankstyvus plaučių vėžio atvejus. Atliktame tyrime dalyvavo apie 30 000 suaugusių rūkalių vyrų. Pirmieji rezultatai parodė, kad atliekant krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą 1 kartą per metus, palyginti su tiriamųjų grupe, kuriai papildomai atliktas skreplių citologinis tyrimas kas 4 mėnesius, neturėjo reikšmės ligonių išgyvenamumui. Mayo klinikoje tyrimo metodas

šiek tiek skyrėsi. Čia kontrolinei grupei buvo atliekamas tik krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas 1 kartą per metus, o tiriamųjų grupei krūtinės ląstos rentgeninis ir skreplių citologinis tyrimai kartoti kas 4 mėnesius. Pirmieji rezultatai nudžiugino – po 6 metų nustatyta daugiau plaučių vėžio atvejų tiriamųjų grupėje, taip pat išaiškintos dažnesnės pradinės ligos stadijos (I ir II stadijos). Deja, mirštamumo tai nesumažino.

1993 metais NCI inicijavo prostatos, plaučių, storosios žarnos ir kiaušidžių (PLCO) vėžio patikros tyrimą, siekiant nustatyti, ar patikra gali sumažinti mirštamumą nuo šių keturių vėžio rūšių. Šis tyrimas išsiskyrė dideliu tiriamųjų skaičiumi (nuo 1993 iki 2001 m. 154 934 asmenys). Taip pat į tyrimą įtrauktos moterys ir niekada nerūkę asmenys. Visgi po 13 metų paskelbti duomenys nuvylė. Rezultatai parodė, kad žmonių mirštamumas nuo plaučių vėžio, kai krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas atliekamas 1 kartą per metus, nesumažėjo.

**Kompiuterinė tomografija.** Atsiradus naujoms technologijoms, dar 1990 m. Japonijoje ir JAV pradėti nauji ankstyvosios plaučių vėžio diagnostikos tyrimai naudojant mažų dozių kompiuterinę tomografiją (MDKT). 2002 m. pradėtas vienas didžiausių perspektyvinių atsitiktinių imčių tyrimų JAV – Nacionalinis plaučių vėžio atrankinės patikros tyrimas (angl. *The National Lung Screening Trial – NLST*). Jame dalyvavo 53 454 asmenys nuo 55 iki 74 m., rūkę  $\geq 30$  pakmečių, esan-

tys ar buvę rūkaliai per paskutinius 15 metų. 2011 m. NLST paskelbė, kad mirštamumas nuo plaučių vėžio sumažėjo 20 proc. tiriamųjų grupėje (MDKT 1 kartą per metus), palyginti su asmenimis, kuriems atliktas tik krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas (1 kartą per metus). Tai buvo pirmasis atsitiktinių imčių tyrimas, ne tik įrodęs MDKT naudą plaučių vėžio patikros programoms, bet ir bendrai plaučių vėžio diagnostikai.

**Hiperdiagnostika** yra viena didžiausių šiuolaikinių problemų ne tik Vakarų pasaulyje, bet ir daugelyje kitų išsivysčiusių Europos šalių. O tai sukelia nemažai neigiamų pasekmių, tokių kaip operacija ar brangūs papildomi diagnostiniai tyrimai, su tuo susijusios komplikacijos, didžiulė psichologinė ir (ar) fizinė trauma, gydymo įstaigų perkrova, ekonominė našta šaliai ir sveikatos priežiūros sistemai. Taigi, net ir įrodžius KT naudą ankstyvam plaučių vėžio išaiškinimui, reikėtų nepamiršti, kad tai nėra „absoliutus“ tyrimas. Paskelbus NLST rezultatus paaiškėjo, kad židiniai plaučiuose nustatyti 24,2 proc. asmenų MDKT grupėje ir 6,9 proc. krūtinės ląstos rentgeninių tyrimų grupėje. Klaidingai teigiami buvo net 96 proc. tyrimų (KT tyrimas buvo vertinamas kaip teigiamas, kai mazgelio vidutinis dydis siekė  $\geq 4$  mm). Taikant 6 mm ribą, buvo išvengta 37 proc. klaidingai teigiamų atsakymų, tačiau uždelsyta plaučių vėžio diagnozė būtų nustatyta 3 proc. tiriamųjų. Tokių klaidingai teigiamų atvejų sumažėja atliekant tūrinę plaučių mazgelių analizę. Taip pat NLST tyrimas parodė, kad norint išvengti vienos mirties nuo plaučių vėžio, reikia ištirti 320 didelės rizikos grupės asmenų. Taigi, radus pokyčių KT tyrimo metu, tolesnę stebėjimo ar papildomo ištyrimo taktiką turėtų numatyti specialistų komanda: pulmonologas, krūtinės chirurgas ir radiologas. Taip išvengiama papildomų invazinių ar operacinių procedūrų ligoniams, esant nepiktybiniais plaučių audinio pokyčiams.

Kitas mažesnis neigiamas poveikis asmenims siejamas su ilgalaikiu ligonių stebėjimu, o tai dažnai sukelia didelį pacientų susirūpinimą ir nerimą dėl įtariamo vėžio. Reikėtų nepamiršti, kad dažni radiologiniai tyrimai taip pat didina onkologinių ligų, tarp jų ir plaučių vėžio, riziką.

Vertinant NLST ir PLCO tyrimų duomenis, H.J. de Koning ir bendraautorai, naudodamiesi kompiuterinio modeliavimo sistema, įvertino naudą (vertinant išvengtų mirčių nuo plaučių vėžio skaičių, papildomai išgyventus metus) ir žalą (KT tyrimai, klaidingai teigiami atsakymai, su spinduliuote susijusios mirtys), siekiant nustatyti tinkamumo kriterijus ir ištyrimo intervalus atrankos programoms. Tyrėjų duomenimis, didžiausią naudą parodė MDKT tyrimas, atliekamas 1 kartą per metus asmenims, kurių amžius svyravo nuo 55 iki 80 metų, rūkiesiems ne mažiau kaip 30 pakmečių, esantiems ar buvusiems rūkaliams per paskutinius 15 metų.

Naudodami penkis atskirus modelius, P.M. McMahon ir bendraautorai taip pat paskelbė labai panašius atrankos kriterijus: nuo 55 iki 80 arba 85 metų rūkaliai, rūkę  $\geq 27$  pakmečius, esantys ar buvę rūkaliai per paskutinius 20 metų. Šie autoriai įrodė, kad vyresnio amžiaus žmonių įtraukimas į tyrimą, priešingai nei jaunesnių asmenų (nuo 45 metų), ilgina išgyvenamumą, tačiau didesnis pakmečių skaičius (pvz., 40) ryškios naudos neparodė. Šiuo metu rekomenduojami atrankinių patikros programų įtraukimo kriterijai nurodyti 1 lentelėje.

1 lentelė. Plaučių vėžio atrankinių patikros programų įtraukimo kriterijai.

Gairės ar rekomendacijos	Atrankos kriterijai
Prancūzijos ir prancūziškai kalbančių ekspertų rekomendacijos (angl. <i>The French Intergroup – IFCT and the Groupe d’Oncologie de Langue Française GOLF</i> ), 2013 m.	Nuo 55 iki 74 m. asmenys, rūkę $\geq 30$ pakmečių.
Amerikos krūtinės chirurgų draugija (angl. <i>American Association for Thoracic Surgery</i> ), 2012 m.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nuo 55 iki 79 m. asmenys, rūkę <math>\geq 30</math> pakmečių.</li> <li>2. Pacientai, sirgę plaučių vėžiu ir stebėti 4 metus be ligos atsinaujinimo, esant gerai funkicinei klasei (galintys toleruoti plaučių vėžio gydymą po patikros, siekiant nustatyti antrą plaučių vėžį iki 79 metų amžiaus).</li> <li>3. Nuo 50 iki 79 m. asmenys, rūkę <math>\geq 20</math> pakmečių, esant kitai ligai, didinančiai plaučių vėžio riziką <math>\geq 5</math> proc. per penkerius metus.</li> </ol>
Amerikos vėžio asociacija (angl. <i>American Cancer Society</i> ), 2015 m.	Nuo 55 iki 74 m. asmenys, rūkę $\geq 30$ pakmečių, esantys ar buvę rūkaliai per paskutinius 15 metų, pakankamai geros sveikatos.
Amerikos krūtinės ląstos gydytojų kolegija (angl. <i>American College of Chest Physicians</i> ), 2013 m.	Nuo 55 iki 74 m. asmenys, rūkę $\geq 30$ pakmečių, esantys ar buvę rūkaliai per paskutinius 15 metų.
Amerikos krūtinės ląstos gydytojų kolegija (angl. <i>American College of Chest Physicians</i> ) ir Amerikos klinikinės onkologijos draugija (angl. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ), 2012 m.	Nuo 55 iki 74 m. asmenys, rūkę $\geq 30$ pakmečių, esantys ar buvę rūkaliai per paskutinius 15 metų.
Amerikos plaučių (ligų) asociacija (angl. <i>American Lung Association</i> ), 2012 m.	Nuo 55 iki 74 m. asmenys, rūkę $\geq 30$ pakmečių, anksčiau nesirgę plaučių vėžiu
Sveikatos draudimo ir „Medicaid“ paslaugų centras (angl. <i>The Centers for Medicare and Medicaid services</i> ), 2015 m.	Nuo 55 iki 77 m. asmenys, rūkę $\geq 30$ pakmečių, esantys ar buvę rūkaliai per paskutinius 15 metų.
JAV nacionalinis pagrindinis vėžio tinklas (angl. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ), 2015 m	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nuo 55 iki 74 m. asmenys, rūkę <math>\geq 30</math> pakmečių, esantys ar buvę rūkaliai per paskutinius 15 metų.</li> <li>2. <math>\geq 50</math> m. asmenys, rūkę <math>\geq 20</math> pakmečių, esant 1 papildomam rizikos veiksniai (LOPL, plaučių fibrozė, radono poveikis, žalingi profesiniai veiksniai – silicis, kadmis, asbestas, arsenas, berilis, chromas, nikelis, dyzelinių degalų garai, genetinis polinkis ir kt.).</li> </ol>
JAV nepriklausoma ekspertų grupė ligų prevencijos klausimais (angl. <i>US Preventive Services Task Force – USPSTF</i> ), 2013 m.	Nuo 55 iki 80 m. asmenys, rūkę $\geq 30$ pakmečių, esantys ar buvę rūkaliai per paskutinius 15 metų.

**Paiškinimai.** 1 pakmetis – kai surūkoma po 20 cigarečių per dieną kiekvieną dieną per vienus metus. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

**Ateities galimybės.** Pozitronų emisijos tomografija (PET) – branduolinės medicinos radiologinis tyrimas, 2001 m. pradėtas naudoti pasaulyje, o Lietuvoje atliekamas nuo 2012 m. Šiuo metu atlikti bent du tyrimai, įrodantys PET/KT naudą ankstyvo plaučių vėžio patikros programoms. Deja, tyrimas yra labai brangus dėl sudėtingos radioaktyvaus preparato gamybos ir transportavimo. Tyrime naudojamas fluoro 18F izotopas (fluor-2-deoksi-2-[18]fluor-D gliukozė (18F-FDG)), kurio pusinės eliminacijos laikas tik 110 minučių. Didėjant įvairių molekulinėms ir genetinėms tyrimų galimybėms, ieškoma naujų plaučių vėžio biologinių žymenų, kurie būtų nustatomi ne tik invaziniais būdais (pačiame navike), bet ir kituose audiniuose, kraujyje, bronchoalveolinio lavažo skystyje ir kt. Šiuo metu žinomi kraujo žymenys nėra labai paplitę klinikinėje praktikoje dėl nepakankamo jautrumo ir specifškumo. Iš visų kraujo žymenų didžiausiu diagnostiniu jautrumu nesmulkiašteliui plaučių vėžiui (NSLPV) nustatyti pasižymi citokeratino 19 fragmentas 21-1 (angl. *cytokeratin fragment 21-1* (CY-

FRA 21-1)). Jo koncentracija koreliuoja su plaučių vėžio išplitimu, mažėja, kai chemoterapija veiksminga. Šiuo metu aktyviai tiriami dar trijų su NSLPV susijusių antigenų (SP17, AKAP4, PTTG1) kraujyje reikšmė.

**Apibendrinimas.** Plaučių vėžio patikros programos – plačiai diskutuojamas klausimas visame pasaulyje. Siekiant teigiamo patikros naudos ir žalos santykio norima aiškiai apibrėžti atrankos kriterijus rizikos grupės asmenims. Remiantis pirmųjų tyrimų duomenimis, krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas, atliekamas 1 kartą per metus, ir (ar) citologinis skreplių tyrimas neįrodė mirštamumo sumažėjimo, todėl atrankinės plaučių vėžio programos, atliekant tik šiuos tyrimus, nerekomenduojamos. Atsiradus kompiuterinei tomografijai JAV gydytojų organizacijos pateikė savo rekomendacijas. Deja, kol kas nėra vieningos plaučių vėžio patikros programos Europos šalyse. Šiuo metu atliekami 7 atsitiktinių imčių tyrimai (*NELSON, DANTE, DLCS, MILD, ITALUNG, LUSI, UKLS*). Manoma, kad šių tyrimų rezultatai ne tik įrodys mažų dozių KT tyrimo naudą atliekant atrankinius tyrimus, bet ir labiau apibrėš atrankos kriterijus didelės rizikos asmenims.

## Literatūra

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5–29.
2. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, et al. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). *Early lung cancer detection: Introduction. Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 545–549.
3. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, 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; 130: 555–560.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 561–565.
5. Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, 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; 130: 549–554.
6. Hocking WG, Hu P, Oken MM, et al. Lung cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 722–731.
7. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1865–1873.
8. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
9. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395.

10. Gierada DS, Pinsky P, Nath H, et al. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
11. Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160: 311–320.
12. McMahon PM, Meza R, Plevritis SK, et al. Comparing benefits from many possible computed tomography lung cancer screening programs: extrapolating from the National Lung Screening Trial using comparative modeling. *PLoS One* 2014; 9: e99978.
13. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013; 108: 280.