
Стручни и научни радови

Скрининг канцера плућа данас

В. Дреџун,¹ М. Бабић²

Screening of Ca Pulmo Today

Drećun, V., M.D., PhD, Prof; Babic, M., M.D., PhD., Prof.

Сажетак. Каниер плућа представља велики проблем медицинске науке и праксе у читавом свету. Он је велики проблем због укупног броја оболелих, због броја новооболелих који се значајно повећава у већини земаља света и због тога што се петогодишње преживљавање од момента постављања дијагнозе не повећава у последње три-четири деценије. У овом саопштењу даје приказ развоја скрининга каниера плућа од раних деведесетих година прошлог века до данас. Критички су процењени бенефити и штете који настају применом овог скрининга. Даје приказ званичних ставова о скринингу каниера плућа бројних светских асоцијација и организација које се баве дијагностиком и лечењем каниера плућа. На основу тога аутори су закључили да се постипојетим методологијама скрининга каниера плућа не постиже смањивање специфичног морталиитета од каниера плућа и да треба наставити са изражењем бољих превентивних мера као и метода скрининга каниера плућа које ће довести до значајнијег смањења специфичног морталиитета.

Summary. The cancer of the lungs represents a huge problem of the medical science and practice around the world. It is the big problem because the overall number of the diseased persons, because the number of newly diseased which is significantly increasing in the majority of countries in the world and because that five-year survival rates from the moment of establishing diagnosis haven't been increasing in the last 3-4th decades. In this report is given review of development of screening for the Cancer of the lungs since early 50's last century until today. There have been critically estimated benefits and detriments from this screening. It is given review of official stands about screening for the Cancer of the lungs of the numerous world's Associations and Organizations which are involved in diagnostics and treatment of the Cancer of the lung. On the basis of this, authors have concluded that with current methodologies of screening for the Cancer of the lungs, there is no achievement in reduction of specific mortality of the Cancer of the lungs and it should continue in searching for the better preventive measures as well as methods of screening for the Cancer of the lungs which will bring to significant decline of specific mortality.

Увод

У медицинској пракси најважнија су два основна принципа спречити да болест

настане, а ако то није могуће, открити болест у њеној најранијој фази, када су резултати лечења најбољи. Када се ради о канце-

¹Проф. др Василије Дреџун, КБЦ Ђежанијска косаѐ, Београд.

²Проф. др Момчило Бабић, КБЦ Ђежанијска косаѐ, Београд.

ру плућа, данас не постоје сигурни начини да се спречи његова појава. Наравно постоје мере превенције које се огледају у уклањању познатих штетних агенаса из човекове околине, али, нажалост, ове мере нису довољне да се потпуно спречи појава канцера плућа. Када је пак у питању рано откривање канцера плућа и евентуалне користи од тога, и данас постоје многе контроверзе.

Канцер плућа спада у водеће малигноме човека како по укупном броју оболелих, тако и по броју новооболелих и броју смрти које изазива. Упркос значајном свеукупном напретку на пољу дијагностике и лечења ових тумора, проценат укупног петогодишњег преживљавања од постављања дијагнозе није се повећао за последње три-четири деценије. Ово је један од разлога што су рано препознати проблеми које канцер плућа ствара и што се дуже од 60 година улажу напори медицинских стручњака да се пронађе начин његовог раног откривања, с циљем да се побољша проценат преживљавања након постављања дијагнозе и лечења.

Радиографија плућа и цитолошки преглед спутума у скринингу канцера плућа

Раних педесетих година прошлог века изведене су у свету четири скрининг студије канцера плућа које су биле нерандомизоване и неконтролисане. Две од ових студија изведене су у Сједињеним Америчким Државама (скринингом је било обухваћено више од 20.000 особа са ризиком да оболе од канцера плућа), једна у Јапану и Јужнолондонска студија скрининга канцера плућа. Разматрана је корист од скрининга канцера плућа помоћу рендгенског снимка плућа и цитолошког прегледа спутума рађених једном годишње. Резултати су показали да се у скрининг групи открива већи број тумора плућа који су били ресектабилни, али сумарно гледано није доказана редукација mortalитета од канцера плућа болесника у групи која је била подвргнута скрининг процедурама у односу на болеснике из групе ко-

ја није пролазила скрининг процедуре, те је закључено да скрининг канцера плућа помоћу годишњег рендгенолошког прегледа плућа и прегледом спутума не представља корист за болеснике, те га стога не треба примењивати.^{1,2,3}

Овим студијама следе Севернолондонска студија (1959. године) и студија изведена у Ерфурту 1972. године. Као средство скрининга коришћена је радиографија плућа и цитолошки преглед спутума у различитим временским интервалима, како у експерименталној групи, тако и у контролној групи. У обе студије нађен је нешто већи број канцера плућа нижег клиничког стадијума, проценат ресектабилности нађених тумора био је већи него код болесника контролне групе, али, нажалост, поређењем исхода болести код оболелих није нађено смањење mortalитета у експерименталној групи у односу на болеснике из контролне групе^{2, 4}.

Раних седамдесетих година изведене су четири рандомизоване, контролисане студије скрининга канцера плућа помоћу радиографије плућа и цитолошког испитивања спутума, мушкараца старијих од 45 година, пушача, са високим ризиком за оболевање од канцера плућа. Анализе резултата ових студија показале су да се открива већи број тумора плућа у ранијим клиничким стадијумима, да је проценат ресектабилности тих тумора већи и да је проценат петогодишњег преживљавања ових болесника са оперисаним туморима плућа већи у испитиваној него у контролној групи. Даља анализа ових резултата показала је да не постоји статистички значајна разлика између броја умрлих од канцера плућа у експерименталној групи у односу на контролну групу болесника, па је закључак био да скрининг и лечење засновано на његовим резултатима не утиче на исход ове болести.

Компјутеризована шомографија у скринингу канцера плућа

У разматрању узрока који су довели до негативних резултата примене скрининга канце-

ра плућа на стопу морталитета од овог малигнитета дошло се до закључка да је (поред других разлога) за ово одговорна примена технологија које немају потребну сензитивност, где се посебно мисли на радиографију плућа као метод скрининга. Стога је у следеће две велике студије скрининга за откривање тумора у плућима примењено снимање помоћу компјутеризованог томографа који користи мале дозе рендгенског зрачења (LDCT) и анализа спутума испитиваног сакупљања током три узастопна дана. Ове две скрининг студије изведене су у Јапану, а резултати су објављени 1996. и 1998. године. Трећа студија изведена под називом Early Lung Cancer Action Project обухватала је 1.000 особа, страсних пушача, старости више од 60 година, а примењивано је рендгенско снимање плућа и LDCT. Анализа резултата добијених овим трима студијама показала је врло сличну појаву, као и претходно извођене студија скрининга, па се напори да се пронађе ефикасна методологија скрининга канцера плућа настављају. Тако, тренутно је у току неколико студија скрининга канцера плућа, за које постоје само неки плериминарни резултати. Треба поменути најважније од свих студија. Студија Мауо клинике 1.520 испитаника (започета 1999. године), Минхенска студија која има 919 испитаника, две студије Националног института за канцер (УСА), од којих прву изводи кооперативна група америчких колеџа радиолога (укључује 7.000 испитаника), и велика студија овог института са 88.000 испитаника.

Детаљном анализом је нађено да је од 1988. до 2002. године објављено 208 саопштења на тему скрининга канцера плућа помоћу компјутеризованог томографа (СТ), а на основу саопштених резултата наметнули су се следећи закључци: спирални СТ скрининг асимптоматских особа открива три пута више канцера плућа него радиографија плућа; СТ скрининг је сензитиван за откривање аденокарцинома плућа, док за сквамозноцелуларне и ситноћелијске канцере плућа није довољно сензитиван; повећање броја новооткривених случајева са иноперабилним стадијумима канцера плућа.^{5,6,7,8}

У вези са применом СТ, LDCT, мулти-слајских компјутеризованих томографија у скринингу канцера плућа треба имати на уму следеће чињенице:

- нема довољно података добијених рандомизованим студијама које говоре у прилог примене ових технологија,
- резултати опсервационих студија СТ скрининга код високо ризичних особа показују да се овим путем открива већи проценат особа с канцером плућа у нижем клиничком стадијуму, дакле, када су погоднији за одговарајуће лечење,
- СТ открива бројне некалцификоване нодусе од којих су неки малигноми,
- за евалуацију тако откривених нодуса могу бити потребне инвазивне, скупе и ризичне процедуре,
- ту евалуацију треба да раде врло искусни дијагностичари,
- исход болести зависи од тога да ли обраду врше искусни стручњаци који познају патологију, пулмологију и торакалну хирургију, и
- код болесника оперисаних од канцера плућа постоји велики ризик од настанка новог тумора и морају бити под сталном контролом.

Скрининг канцера плућа другим методама

Већ дуже времена се покушава да се у процес скрининга канцера плућа, поред имџинг техника (RTG и СТ), укључе разни прегледи као што су: преглед спутума, преглед бронхоалвеоларног лавата (течност добијена испарењем бронхијалног стабла), узроци бронхијалног ткива добијени биопсијом (обичном или аутофлуоресцентном бронхоскопијом) у циљу доказивања њихове повезаности са малигнитетом, а на основу доказивања патолошког имунолошког бојења, малигно измењених ћелија, генетских мутација (посебно у p53 и K-ras), измењене теломеразне активности, микросателитске нестабилности и поремећене метилације ДНА. Ове студије нису изведене на великом броју испитаника под строго контролисаним и дефинисаним протоколима, па је и снага добијених ре-

зултата мала. Ипак, закључено је да је сензитивност и специфичност ових тестова у ратном откривању канцера плућа недовољна. Други закључак ових студија био је да треба наставити са даљим напорима у изналажењу сензитивних и специфичних тестова скрининга канцера плућа чији ће се јасан позитиван ефекат доказати у рандомизованим, контролисаним студијама изведеним на великом броју испитаника, и које ће недвосмислено доказати ефекат на смањењу специфичног морталитета од канцера плућа код болесника који су били подвргнути скрининг тестовима.^{2,7}

Позитрон-емисиона томографија у скринингу канцера плућа

Позитрон-емисиона томографија (PET) представља имицинг технику која је сензитивнија и специфичнија од СТ и снимања помоћу магнетне резонанце (MRI) у откривању канцера код човека. Пошло се од претпоставке да ће PET-снимање бити знатно сензитивније и специфичније у откривању канцера плућа, па се покушало да се докаже вредност овог снимања у раној детекцији канцера плућа, тј. да се испита да ли је PET метода боља у скринингу канцера плућа од до тада примењиваних имицинг техника. До сада добијени резултати, нажалост, не доказују предности ове методе у скринингу канцера плућа. А када се узме у обзир да је на свету мали број апарата за PET скенирање, да је цена прегледа висока и да су предности које пружа у односу на друге имицинг технике недовољно доказане у овој индикацији, закључено је да ова метода прегледа нема своје место у скринингу канцера плућа, док се њена примена препоручује у праћењу одабраних група болесника с канцером који треба да се лече или су већ лечени, да би се проценили и пратили резултати тог лечења.¹⁰

Зашто се скрининг канцера плућа данас не препоручује?

Главни разлог за то јесте што досадашње методе скрининга канцера плућа нису дове-

ле до смањења специфичног морталитета од ове болести. Зашто је то тако ако се зна да се скринингом откривају тумори плућа у својим нижим стадијумима, што би требало да значи да у стадијуму када су могућности лечења веће, успеси лечења бољи, преживљавање лечених дуже, па би требало очекивати да се смањи специфични морталитет. Као објашњење за ову појаву наводе се следеће могућности:¹¹

- **прејерана дијагностика или прерани скрининг** помоћу СТ-прегледа откривају се тумори који су мањи и расту спорије од тумора откривених мање осетљивим методама прегледа или откривених код особа са симптомима болести. Неки од овако откривених тумора никада неће дати симптоме док особа не умре од неког другог узрока (коронарна болест срца, хронична опструктивна болест плућа и др.) који су доста чести код пушача.
- **закаснили скрининг** канцер се већ проширио и дао метастазе у време скрининг прегледа (тумор величине 10 милиметара у пречнику има око милијарду ћелија).
- **правовремени скрининг канцера плућа** али хируршка интервенција носи ризике од озбиљних компликација или смрти.
- **око 12 процената лажно позитивних резултата** скенерски налаз позитиван, а даљим дијагностичким поступцима се не докаже постојање канцера.

Такође постоје одређени проблеми у вези с могућношћу настанка статистичких грешака као што су:

- **одсујање због (моментна) времена извођења скрининга** (lead time bias) настаје због тога што се путем скрининга болест открије у њеном асимптоматском периоду који је различит за разне врсте тумора, па ако се мери просечно преживљавање од дијагнозе, онда се добије погрешан резултат да особе које су подвргнуте скринингу живе дуже од особа чија је дијагноза болести постављена због појаве симптома болести, а, у ствари, то није тачно.
- **одсујање због израјања скрининга** (length bias) настаје као последица раз-

личитог трајања, тј. различите агресивности тумора и различитог времена трајања асимптоматског периода болести за одређени тумор. Код канцера који имају кратак асимптоматски период (код скрининга где се прегледи изводе једном годишње) постоји шанса да се скринингом дијагностикује само око 50 одсто оболелих, а код канцера са спорим током и дугим асимптоматским периодом постоји шанса да се сви ови болесници детектују током скрининга. Тако, имамо ситуацију да брзо растући тумори чешће припадају групи болесника који се дијагностикују због симптома болести и имају, наравно због природног тока болести, лошију прогнозу, док ће особе са споро растућим туморима чинити већину у групи болесника који су подвргнути скринингу, и они ће имати значајно дуже преживљавање, али не због тога што су скринингом откривени, већ због тога што имају мање агресивну болест. Поређењем ове две групе болесника добиће се погрешна слика да је скрининг код болесника (са споро растућим туморима) довео до значајног продужетка живота, а у ствари то је последица природе тумора и његовог природног тока.

- **одсјуйање (грешка) избог избора особа које се подврђавају скрининг шесшовима** (selection bias) волонтери који учествују у скрининг студијама по правилу су склонии да буду здравији од других учесника у скринингу, па се могу добити резултати који указују на корист од скрининг процедура, а разлика у морталитету је заправо последица што су особе укључене у скрининг биле здравије.

Карактеристике доброг скрининг шесша

Скрининг (за било коју болест) може се дефинисати као примена одређених дијагностичких тестова и поступака код особа без симптома болести са циљем да се болест открије (или искључи), а да се тада примени одговарајуће лечење од кога ће та особа имати користи (дуже преживљавање после

постављене дијагнозе болести, бољи квалитет живота и сл.). Скрининг програм би требало тако планирати да тај програм испуни следеће предуслове: а) да болест (која се тражи скринингом) има велики значај за здравље заједнице, да болест има асимптоматски период у току ког се може поставити дијагноза, и да се исход болести значајно поправља лечењем у асимптоматском периоду; б) да тестови који се примењују у скринингу имају потребну сензитивност за откривање болести у асимптоматском периоду, и да тестови буду прихватљиви за испитанике; в) да преваленца испитиване болести буде довољно велика да би оправдала скрининг, да постоји одговарајућа медицинска потпора, и да су процене дијагностике које ће се примењивати и евентуално будуће лечење прихватљиви за болесника.¹¹

Сада важеће препоруке у вези са скринингом канцера плућа

Ако се посматрају резултати до сада објављених студија које су се бавиле испитивањем свих аспеката (разноврсни тестови, имидинг технике, лабораторијске технике и друго) скрининга канцера плућа, види се да до данас нема одговарајуће технике скрининга за ове болести плућа која је показала поузданост и оправданост примене, јер ни у једној досадашњој студији није доказано да су особе код којих су откривене малигне промене плућа током скрининг прегледа имале користи у смислу значајног побољшања исхода своје болести, а, на генералном плану гледано, није дошло до смањивања специфичног морталитета. Са жељом да читаоцу представи данашњи однос према до сада примењиваним техникама скрининга канцера плућа, наводимо ставове и препоруке неколко професионалних удружења и организација:

1. American Cancer Society (ACS) не препоручује скрининг канцера плућа за асимптоматске особе са ризиком да оболе од њега. Међутим, у појединачном случају лекар и пацијент могу одлучити да ли постоји довољно разлога да се примене

скрининг тестови (укључујући радиографију плућа, LDCT, цитологију спутума или тестове молекуларног скрининга).

2. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) у најкраћем констатује да досадашњи подаци не подржавају извођење скрининга канцера плућа било којом методом које се користе до данас, а да се очекује више користи од резултата студија скрининга које су у току.
3. American College of Chest Physicians (ACCP) закључује: Сва особе без симптома или података о малигну не препоручује се једнократна или серијска примена LDCT у циљу откривања канцера плућа. Особе са ризиком од канцера плућа када покажу жељу да LDCT скринингом могу се укључити у неку од бројних високо квалитетних студија које се баве испитивањем примене ових високих технологија у скринингу канцера плућа.
4. The Canadian Coordination Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) у вези с применом мултислајсног СТ у скринингу канцера плућа износи следеће закључке:
 - У поређењу са радиографијом плућа, мултислајсни СТ открива мање канцере плућа који су у нижем клиничком стадијуму.
 - Коришћењем ове технологије открива се висок број бенигну чворова у плућима. Лажно позитивни резултати изазивају непотребан страх испитаника као и непотребна опсежна допунска испитивања.
 - До данас нема сигурних доказа који потврђују да рано откривање канцера плућа смањује морталитет.
 - Данас се сматра да је скрининг канцера плућа помоћу LDCT или мултислајсног СТ неоправдан.

Међутим, већина стручњака која се бавила питањима скрининга канцера плућа има став да је неопходно да се наставе даљи напори на изналажењу скрининг тестова чија примена ће бити оправдана у смислу како је то већ наведено.

Овим ставовима придружују се и аутори овог саопштења.

Литература

1. Guide to Clinical Preventive Services, Second Edition, U.S. Preventive Services Task Force: *Recommendation Statement: Lung Cancer Screening*, 1996.
2. Дреџун В., Пономарев Д., Ђорђевић М., Ковчин В. и Бабић М.: *Скрининг канцера плућа у Скрининг у Медицини*, Бабић М. Београд, 2001; 223–256.
3. Patz EF, Goodman PC and Bepler G: *Screening for lung cancer*, New Eng. Jour. of Medicine, Nov. 2000., No. 22, Vol. 343:1627–1633.
4. *Will screening for lung cancer save lives?*, Medical Services, Mayo Clinic, September 2003.
5. Humphrey LL, Teutsch S. and Johnson MS: *Lung Cancer Screening with Sputum Cytologic Examination, Chest Radiography, and Computed Tomography-Update for the U.S. Preventive Services Task Force*, Ann. Intern. Med. 2004; 140:740–53.
6. National Cancer Institute, Med. News: *Screening for Lung Cancer*, 02.20.2007.
7. National Cancer Institute, *Lung Cancer (PDQ): Screening*, Modified 02.20.2007.
8. Bach PB, Jett RJ, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ and Begg CB: *Computed Tomography Screening and Lung Cancer Outcomes*, JAMA, 2007; 297:953–961.
9. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE and al: *Screening for Lung Cancer: Five-year Prospective experience*, Radiology 2005; 235:259–65.
10. Schoder H, Gonen M.: *Screening for Cancer with PET and PET/CT: Potential and Limitations*, Jorun. of Nuclear Medicine, 2007. Vol. 48, No. 1 (suppl) 4S–18S.
11. Gates TJ: *Screening for Cancer: Evaluating the Evidence*, Am Fam Physician 2001; 63:513–22.