

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург

СКРИНИНГ РАКА ЛЁГКОГО

Е.В. Левченко

*Полученные, порой
противоречивые, данные
не позволяют сделать
убедительные
выводы как о
целесообразности
проведения
скрининга РЛ, так и о его
неэффективности.*

На сегодняшний день рак легкого (РЛ) остается одним из наиболее распространенных в мировой популяции злокачественных новообразований и одной из самых значимых медицинских и социальных проблем. Ежегодно в мире регистрируется более 1,3 миллиона больных РЛ, что составляет 12% от всех случаев злокачественных новообразований. – Vol. при этом погибают от данного патологического состояния более 1,2 миллиона человек (18% всех смертей от рака и 2,2% общей смертности) [51]. В России ежегодно выявляется более 52000 новых случаев РЛ, при этом в первый год после установления диагноза от этого заболевания умирает более 54% больных [1, 2].

Наиболее важным фактором риска в развитии рака легкого является курение. Около 87% случаев развития рака легкого, бронхов и трахеи ассоциировано с вдыханием табачного дыма [45]. В последние годы развернута активная борьба с курением. – Vol. тем не менее на сегодняшний день в мире насчитывается около 1,25 млрд курильщиков (1 млрд мужчин и 250 млн женщин) [30]. Считается доказанным и тот факт, что риск развития РЛ не снижается в течение длительного времени после отказа от курения [9]. Известно, что «пассивное курение» также увеличивает риск развития рака легкого [16]. С одной стороны, известный фактор риска, с другой – нерешенность проблем курения свидетельствуют о том, что рак легкого еще длительное время будет оставаться одной из основных проблем здоровья населения планеты.

Рак легкого является фатальным в более чем 90% случаев. При этом 5-летняя выживаемость после лечения I стадии РЛ соответствует 70%, а IV стадии – менее 5%. Выявляемость же больных I-II стадии РЛ ограничивается 26,5% против III-IV – около 66,4% [2]. Очевидно, что пути улучшения результатов лечения данного патологического состояния лежат в профилактике, выявлении и хирургическом лечении ранних форм рака легкого.

Скрининг РЛ при помощи рентгенографии органов грудной клетки и цитологического исследования мокроты

Первые попытки организации скрининга рака легкого были предприняты в 50-е годы прошлого века с использованием рентгенологических методов. Пилотным считается проект, выполненный Philadelphia Neoplasm Research Project в 1951 году по анализу данных флюорографического обследования 6136 мужчин в возрасте старше 45 лет, в результате которого выявлено 84 больных раком легкого с резектабельностью в 35% [49]. Следующее исследование эффективности рентгенологического метода ± цитологическое исследование мокроты, проводимое Tokyo Metropolitan Government Study в течение 26 лет, было опубликовано в 1953 году [21]. Исследование с включением 1870000 мужчин и женщин различных возрастов позволило выявить 193 (0,01%) случая рака легкого с резектабельностью в 56% и 5-летней выживаемостью в 44%. Скрининг, предпринятый Veterans Administration Trial и опубликованный в 1958 году, включал рентгенологический контроль с исследованием мокроты у 141607 человек и выявил 73 (0,52%) случая РЛ с резектабельностью в 36% и 5-летней выживаемостью в 17% [3]. Исследование South London Cancer Study с рентгенографией органов грудной полости 67400 человек в возрасте старше 45 лет с интервалом в 6 месяцев, проанализированное в 1959 году [35], выявило 234 случая рака легкого при 4-летней выживаемости в 18% в скрининговой группе, по сравнению с 9% – в популяции.

После получения обнадеживающих результатов когортных исследований 50-х годов была начата серия 6 рандомизированных и одного нерандомизированного исследования эффективности скрининговых мероприятий, проводимых с целью выявления рака легкого с использованием рентгенологических методов и цитологических исследований мокроты (табл.1). В рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Великобритании Northwest London Mass Radiography Service Study, было включено более 55000 рабочих заводов и фабрик. Хотя в выводах авторы говорят о неоправданности подобных исследований, так как снижение смертности с 0,8 до 0,7 на 1000 исследованных оказалось статистически недостоверным, было отмечено увеличение числа операбельных случаев РЛ в группе скрининга с 29 до 43,6% [8].

В нерандомизированном исследовании с 1972 по 1977 гг., результаты которого опубликованы J.A.Wilde в 1989

году, было проведено изучение эффективности флюорографического скрининга в двух группах с интервалами и последующим наблюдением в течение 10 лет более 50000 человек [50]. В итоге отличий в показателях смертности от РЛ получено не было, хотя в группе интенсивного скрининга уровень выявляемости, резектабельности, 5- и 10-летней выживаемости был выше по сравнению с контрольной группой. Сходное контролируемое рандомизированное исследование рентгенографического и цитологического скрининга РЛ, проведенное в Чехословакии, не выявило разницы в показателях смертности как в течение первых 3-х лет, так и в последующие 15 лет наблюдения, хотя вновь в скрининговой группе отмечался более высокий уровень выявляемости, резектабельности и 3-летней выживаемости [28].

В США было проведено три рандомизированных исследования при поддержке Национального института рака. Два схожих по дизайну исследования сравнили еже-

Таблица 1.

Контролируемые рандомизированные исследования скрининга рака легкого

Исследование	Год	Состав	Дизайн исследования	Умерло от РЛ	Смертность на 1000
Northwest London Mass Radiography Service Study [8]	1960	Мужчины > 40 лет 19% бывшие курильщики 67% курильщики	29723 – РГК каждые 6 мес. в течение 3 лет	82	0,7
			25300 – РГК в начале исследования и через 3 года	68	0,8
Kaiser Permanente Study [17]	1964	10713 человек от 34-54 лет	5156 рекомендации ежегодного обследования	44	8,6
			5557 без рекомендаций	42	7,6
Memorial Sloan-Kettering Study [34]	1974	10040 мужчин >45 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 4968 – РГК + ЦИМ каждые 4 мес. 5-8 лет	115	2,7
			5072 – ежегодный РГК 5-8 лет	120	2,7
Johns Hopkins Study [18]	1973	10387 мужчин >45 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 5266 – РГК + ЦИМ каждые 4 мес. 5-8 лет	141	3,4
			5161 – ежегодный РГК 5-8 лет	173	3,8
Mayo Lung Project [15]	1971	10 933 мужчин > 45 лет курильщики	РГК + ЦИМ всем в начале исследования 4618 – РГК + ЦИМ каждые 4 мес. 6 лет	337	4,4
			РГК + ЦИМ всем в начале исследования 4593 – ежегодного РГК и ЦИМ	303	3,9
Chezh Study [28]	1975	6345 мужчин от 40-64 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 3171 – РГК каждые 6 мес. 3 года	247	7,8
			РГК всем в начале исследования 3174 без рекомендаций	216	6,8
Erfurt County**[50]	1972-1977	143880 человек 45-65 лет	41532 ФГ каждые 6 месяцев	351	0,8
			102348 ФГ каждые 12-24 месяца	626	0,6

* РГК – рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

ЦИМ – цитологическое исследование мокроты

ФГ – флюорография органов грудной клетки

** Нерандомизированное исследование.

годно проводимую рентгенографию с комбинацией рентгенографии и цитологического исследования мокроты [18, 34]. В исследовании The Memorial-Sloan Kettering приняло участие более 10000 человек. – Vol. за весь период с учетом 2 лет последующего наблюдения в обеих группах выявлено 144 случая РЛ, никаких статистических различий по выживаемости и смертности обнаружено не было [34]. Аналогичные результаты были и во втором исследовании, проводимом Johns Hopkins University, при котором было выявлено 194 и 204 случая РЛ в группе с двойным скринингом и группе с ежегодной рентгенографией соответственно [18]. Статистических различий в смертности между группами не получено. При этом смертность соответствовала таковой в популяции.

Наибольший интерес вызвало исследование Mayo Lung Cancer Project (1971-1983), целью которого была оценка скрининга РЛ с помощью рентгенографии органов грудной клетки и цитологического анализа мокроты каждые 4 месяца в течение 6 лет более чем у 9000 человек [15]. 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. Критики Mayo Lung Cancer Project отмечали относительность контрольной группы (более 30% случаев рака легкого в ней были выявлены в ходе скрининговых рентгенографических исследований, а 73% больных контрольной группы проводилась рентгенография грудной клетки в последние два года проекта), а также то, что только 75% участников скрининговой группы придерживались протокола исследования [15]. Результаты скрининговых исследований при РЛ несколько раз пересматривались. Так, в 1997 г. Strauss и соавторы [44] опубликовали предположение о большей значимости выживаемости, нежели смертности, что связывалось с непропорциональным распределением между группами. В 2000 г. Marcus и соавторы [32] представили работу, где период наблюдения Mayo Lung Cancer Project был продолжен до 20 лет, и по его результатам смертность в группе скрининга составила 4,4 на 1000 человек, а в контрольной группе 3,9 на 1000 человек. При этом выживаемость в скрининговой группе была выше в течение всего периода наблюдения. После детального изучения причин полученных результатов, включая и увеличение лучевой нагрузки в результате скрининговых мероприятий [12], основной причиной различий в выживаемости признана гипердиагностика.

В последующем в Японии с 1992 по 2001 гг. проведено пять скрининговых исследований «случай-контроль» по оценке рентгенологических и цитологических методов активного наблюдения [37, 38]. Группы были подобраны по возрасту, полу и сопутствующей патологии, некоторые исследования включали соответствие географического проживания, число предыдущих обследований и

стаж курильщиков. Исследования выявили снижение относительного риска смерти от РЛ в скрининговых группах с 0,72 до 0,40. В четырех исследованиях различия были статистически достоверны. Скрининг РЛ с помощью рентгенографии органов грудной полости в течение 3 лет курильщикам и 2 лет некурящим, проведенный Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial с набором пациентов в 1992-2001 гг. и окончанием периода скрининга в 2006 г., ($N > 150000$) выявил 126 случаев РЛ. – Vol. из них 44% на первой стадии заболелания [39].

Таким образом, несмотря на противоречивые результаты первых исследований, их аргументированный анализ и критика позволили отойти от мнения о бесперспективности скрининга РЛ.

Скрининг РЛ при помощи компьютерной томографии органов грудной клетки

Очевидно, что широкое внедрение в медицинскую практику компьютерной томографии (КТ) в 90-е годы XX века не могло не привлечь внимание ученых, занимающихся проблемой скрининга РЛ. К концу 2003 года была выполнена серия работ, позволяющая оценить эффективность скрининга РЛ с помощью КТ (табл.2).

В период с 1995 по 1999 гг. в Германии в скрининговом исследовании РЛ приняло участие более 800 бессимптомных курильщиков старше 40 лет. По его результатам выполнено 269 компьютерных томографий высокого разрешения без контрастирования и выявлено 12 случаев РЛ: 7(58%) – в I, 2 – во II и 3 – в III стадии [13].

Исследование the Early Lung Cancer Project (ELCAP), проведенное в 1993-1999 гг., включило данные скрининга РЛ у 1000 добровольцев-курильщиков старше 60 лет с никотиновой нагрузкой более 45 пачек в год. Участникам на первом этапе выполнялась базовая рентгенография и КТ органов грудной клетки [22]. Всего было выявлено 38 больных РЛ, из них 27 случаев – с помощью низкодозной КТ, причем у 23 из них была I стадия. Дальнейший скрининг выявил еще 9 случаев РЛ (6 в I стадии). Исследование было продолжено и на следующем этапе приобрело международный статус (International ELCAP), включая к 2008 г. более 30000 тысяч человек. В 2006 г. в ходе I-ELCAP было описано 484 случая РЛ, выявленных с помощью низкодозной КТ, из них 412 (85%) в I стадии [23].

В последующем у 411 больных выполнено хирургическое вмешательство, 57 пациентам проведено консервативное лечение (лучевая и/или химиотерапия), 16 больных по разным причинам остались без лечения. На основании 40 месяцев наблюдения была смоделирована 10-летняя выживаемость, которая составила 80% среди всех больных и 88% – при I стадии опухолевого процесса.

Три японских исследования, включавшие более 15000 человек в возрасте старше сорока лет, были проведены с использованием КТ, рентгенографии и цитологического исследования мокроты. После 15050 базовых скрининговых тестов было выявлено 993 случая с подозрением на РЛ, которым для уточнения диагноза потребовалось выполнение КТ высокого разрешения. В результате

Таблица 2.
Исследование эффективности скрининга РЛ с помощью КТ

Исследование	Интервал скрининга (мес.)	Тип скрининга	Количество тестов	Положительный результат	Рак легкого	1 стадия, %
Diederich et al., 2002 [13]		Первичная КТ	817	350 (43%)	11(1,3 %)	58
Henschke et al., 1999, 2001 (ELCAP) [22,23]	6-18	Первичная КТ	1000	237 (24%)	31 (3,1%)	85
		Последующие	1184	40	9 (0,9%)	67
Nawa et al., 2002 [36]	12	Первичная КТ	7956	2099 (26,4%)	36 (0,5%)	86
		Последующие	5568	Не сообщено	4 (0,1%)	100
Sone et al., 2001 [43]	12	Первичная КТ	5483	219 (5,1%)	22 (0,4%)	100
		Последующие	8303	309	37 (0,6%)	86
Sobue et al., 2002 [42]	6	Первичная КТ	1611	186 (11,5%)	13(0,8%)	77
		Последующие	7891	721	19(0,2%)	79
Swensen et al., 2002, 2003 (Mayo Clinic) [46,47]	12	Первичная КТ	1520	782 (51,4%)	27 (1,8%)	Не сообщено
		Последующие	2916	336	11 (0,7%)	66

выявлен 71 больной РЛ, из них 63 (89%) в I стадии опухолевого процесса. В ходе повторных 21762 скрининговых тестов было выявлено еще 60 больных РЛ (2,76 на 1000), из них 45 – с I стадией опухолевого процесса [36, 42, 43].

При первичном скрининге, проведенном Mayo Clinic с использованием КТ и включившем 1520 курильщиков старше 50 лет, было выявлено 782 пациента, требующих углубленного обследования, при котором у 26 пациентов обнаружен РЛ [46]. Повторные скрининговые исследования позволили установить диагноз РЛ еще у 10 больных, причем у 66% больных РЛ выявлен в I стадии опухолевого процесса. В последующем 31 больному выполнено радикальное оперативное вмешательство. По результатам этого исследования McMahon et al. в 2008 г. смоделировали сравнение с контрольной группой, выявив следующие возможные показатели: в перспективе 6 лет наблюдения в скрининговой группе смертность от РЛ снижалась на 28%, а в перспективе 15 лет – на 15%, при этом общая смертность снижалась на 4% и 2% соответственно, что связано с другими заболеваниями, индуцированными курением [33]. Иная модель была использована Bach et al. в 2007 г. [6], в результате чего предполагалось повышение выявляемости (144 против 44,5 случаев РЛ) и резектабельности, но отсутствие снижения смертности.

Таким образом, три разных исследования, моделировавшие скрининг РЛ с помощью КТ, показали три степени оценки уже имеющихся результатов: весьма оптими-

стичную (I-ELCAP), сдержанную (McMahon et al.) и негативную (Bach et al.) [6, 23, 33]. В 2008 году скандал, связанный с финансированием программы табачными компаниями, по мнению некоторых ученых, бросил тень на результаты I-ELCAP [11].

В 2000 году в шести центрах PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial) начато рандомизированное исследование LSS (Lung Screening Study) по изучению преимуществ низкодозной спиральной компьютерной томографии перед рентгенографией органов грудной клетки в скрининге рака легкого. В исследование включено 3318 курильщиков с длительным стажем курения. В течение одного года выявлено при помощи КТ 30 больных РЛ (1,9%) против 7 (0,45%) в группе с рентгенографией грудной клетки [19].

Тактика при выявлении некальцинированных образований в легких

Широкое внедрение низкодозной КТ в протоколы скрининга РЛ позволило выявлять в легких некальцинированные очаги небольшого диаметра. Так, из 1520 участников исследования Mayo Clinic [47] очаговые изменения в легких выявлены у 758(51%): 307 (39%) <4 мм. – Vol. 391 (50%) 4-7 мм. – Vol. 76 (10%) 8-20 мм. – Vol. 8 (1%) 20 мм. Всего было выявлено 2053 образования. Анализ динамики роста выявляемых образований H.McMahon et al. 2005 [31] позволил сделать следующие выводы:

1. У половины курильщиков старше 50 лет имеется узел минимальных размеров на этапе начала скринингования. Еще примерно у 10% участников скрининга развивается новый узел в течение одного года [46].

2. Узлы менее 4 мм, даже у курильщиков, приводят к летальному исходу чрезвычайно редко – <1%, тогда как узлы > 8 мм в 10-20% случаев являются фатальными [22, 47].

3. Курение значительно увеличивает риск летального исхода при развитии РЛ, и опухолевые узлы курильщиков увеличиваются значительно быстрее, чем у некурильщиков [20, 24]. Риск развития рака легкого у курильщиков увеличивается пропорционально длительности и количеству выкуриваемых сигарет [5].

4. КТ-характеристики узла коррелируют с вероятностью малигнизации, клеточным составом и скоростью роста. К примеру, малое образование типа «матового стекла» (несолидное) злокачественного характера обладает медленным ростом с периодом удвоения около двух лет [20]. Солидные опухоли, наоборот, имеют тенденцию к быстрому росту с периодом удвоения объема 6 мес. Темпы роста частично солидных опухолей отличаются промежуточным положением между этими двумя крайностями, являясь определенным шаблоном морфологически высококодифференцированной аденокарциномы [4, 23, Yankelevitz D.F.].

5. Увеличение возраста пациента коррелирует с увеличением вероятности малигнизации выявленного образования. Развитие рака легкого редко наблюдается моложе 40 лет и чрезвычайно редко моложе 35 лет.

С целью унификации подхода к выявленным на КТ некальцинированным образованиям в 2003 г. были предложены алгоритмы наблюдения и диагностики РЛ в зависимости от размера выявленных узлов в легких, а также степени риска развития опухоли (табл. 3) [31].

Для оценки эффективности скрининга с использованием низкодозной КТ в настоящее время проходят два контролируемых рандомизированных исследования.

В американском исследовании The National Lung Screening Trial (NLST) участвует более 53000 человек, рандомизированных в две группы, которым в течение двух лет проводится рентгенографический и КТ-скрининг: – Vol. первые результаты ожидаются в 2010 году. Европейское исследование Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) проводится в Нидерландах, Бельгии и Дании, включает более 20000 человек, и первые его результаты ожидаются после 2010 года [26].

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, станет причиной 36000 новых случаев РЛ [7]. Следует упомянуть также проблему достаточно высокой стоимости скрининга РЛ с использованием КТ. В различных работах стоимость одного года жизни составляет от 2,500\$ (per LYG) до 116,000\$ (per QALY), а для пациентов с низким риском РЛ превышает 2000000\$ [48].

Нелучевые методы скрининга рака легкого

К нелучевым методам ранней диагностики, которые можно использовать при скрининге РЛ, в первую очередь относится цитологическое исследование мокроты. Этот метод имеет высокую специфичность, достигающую 98%, но отличается весьма низкой чувствительностью, не превышающей 5-15%, причем чаще выявляются опухоли центральной локализации, особенно при плоскоклеточном РЛ [25]. В последнее время продолжается разработка метода иммуноцитологического исследования мокроты с использованием моноклональных антител, позволяющего выявлять повышенную экспрессию РНК-связывающего белка hnRNP A2/B1 [52].

Таблица 3.
Рекомендации по наблюдению за узлами менее 8 мм, выявленными при КТ

*Размер узла (мм)	**Пациенты с низким риском	***Пациенты с высоким риском
≤4	Не требует наблюдения	КТ- контроль ч/з 12 мес., при отсутствии динамики – не требует дальнейшего наблюдения
>4-6	КТ-контроль ч/з 12 мес., при отсутствии динамики – не требует дальнейшего наблюдения ****	КТ-контроль ч/з 6-12 мес., затем при отсутствии динамики – ч/з 18-24 мес. ****
>6-8	КТ-контроль ч/з 6-12 мес., затем при отсутствии динамики – ч/з 18-24 мес.	КТ-контроль ч/з 3-6 мес., затем при отсутствии динамики – ч/з 9-12 и-24 мес.
>8	КТ-контроль через 3, 9 и 24 мес., КТ с контрастированием, ПЭТ и/или биопсия	КТ-контроль через 3, 9 и 24 мес., КТ с контрастированием, ПЭТ и/или биопсия

Примечание: вновь выявленные узлы неясной этиологии у лиц 35 лет и старше.

* Средняя величина от длины и ширины.

** Минимум или отсутствие стажа курильщика или других известных факторов риска.

*** Курильщики или другие факторы риска.

**** При типе «матового стекла» или частично-солидном характере образования может потребоваться более длительное наблюдение для исключения индолентной аденокарциномы.

Dikmen et al. в 2003 году [14] при изучении с помощью полимеразной цепной реакции теломеразной активности в бронхиальном лаваже больных РЛ и здоровых людей показал, что чувствительность и специфичность этого метода составили 72,7% и 85,7% соответственно, а при использовании его вместе с цитологическим исследованием чувствительность превышала 80%, что было значительно выше чувствительности только цитологического метода (54,5%). Группа корейских ученых представила работу по ранней диагностике РЛ путем выявления в мокроте с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени подтипов MAGE A1-6 генов [27]. По их данным в мокроте здоровых людей положительный уровень экспрессии этих генов был менее 2,1%, в то время как в мокроте больных РЛ достигал 54,3%.

Определенный интерес для скрининговых исследований при РЛ представляет изучение состава выдыхаемого воздуха. Так, Phillip et al. с помощью газовой хроматографии и масс-спектропии оценивали количество и состав C4-C20 алкенов и монометилированных алкенов в выдыхаемом воздухе, количество которых может быть увеличено благодаря полиморфизму CYP-ферментов у пациентов, страдающих РЛ [41]. Чувствительность этого метода оказалась более 85%, а специфичность составила 80%, что позволило авторам рекомендовать его в качестве скринингового. Carpanano et al. сообщают об обнаружении в конденсате выдыхаемого воздуха больных РЛ белков: эндотелина-1 и интерлейкина-6 [10].

Заслуживает внимания метод автоматизированной количественной цитометрии (Automated Quantitative Cytology – AQC), разработанный Perceptronix Medical в Канаде. Метод основан на системной оценке ядерных характеристик клеток, полученных из образцов мокроты пациентов и поиске опухоль-ассоциированных изменений (MAC) [40]. Метод апробирован в нескольких клинических центрах в мире, в том числе и в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова в Санкт-Петербурге, где в исследовании участвовало 268 человек. Общая чувствительность метода составила 58%, при ранних стадиях достигала 56%, при специфичности 77%. Методика оказалась наиболее чувствительной (67%) при выявлении плоскоклеточного рака легкого.

Одним из перспективных направлений в последние годы, несомненно, является использование в составе скрининговых методик современных эндоскопических разработок, таких как вынужденная флуоресценция, аутофлуоресценция и спектроскопия. В ранних работах, посвященных изучению эффективности флуоресцентной бронхоскопии, не удалось добиться существенного

повышения чувствительности при диагностике ранних опухолевых и предопухолевых изменений по сравнению с обычной бронхоскопией (89% против 79%) [58]. В последующем Kusunoki et al. было показано, что нормальные участки стенок бронхов имеют спектральные характеристики, отличающие их от предопухолевых и опухолевых, а совместное использование флуоресцентной бронхоскопии и спектроскопии позволяет повысить чувствительность исследования до 86% при специфичности 81% [29].

В клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в сотрудничестве с Противораковым Агентством Британской Колумбии и Канадской компанией Perceptronix Medical Inc. исследовались возможности системы ClearVu Elite, способной производить спектральные измерения при флуоресцентной и обычной бронхоскопии [60]. Комбинированные бронхоскопические исследования были выполнены более чем 100 больным. При патологических изменениях в бронхах наблюдалось снижение интенсивности излучения по сравнению с нормальной тканью по всему исследуемому спектру. В случае предопухолевых изменений интенсивность снижалась на 5-50%, при опухолевых на 40-80%. Наибольшей информативностью обладало соотношение интенсивности излучения в зеленом и красном диапазоне (green red ratio – GRR): при предопухолевых изменениях отношение в 94% не превышало 2,0 (среднее значение GRR $1,3 \pm 0,5$). При инвазивных формах опухоли во всех случаях интенсивность в красном диапазоне превышала интенсивность в зеленом (GRR менее 1, среднее значение $0,6 \pm 0,3$). Для нормальной ткани среднее значение GRR было $3,4 \pm 0,9$.

Выводы

1. Проблема скрининга РЛ является одной из самых обсуждаемых проблем современной онкологии.

2. Полученные, порой противоречивые, данные не позволяют сделать убедительные выводы как о целесообразности проведения скрининга РЛ, так и о его неэффективности.

3. Несомненно, что для принятия конкретных практических решений потребуются завершение и анализ ныне проводящихся скрининговых проектов, осуществление новых рандомизированных исследований с использованием современных высокотехнологичных диагностических алгоритмов, отвечающих требованиям безопасности, доступности, экономической приемлемости и отличающихся высокой чувствительностью и специфичностью.

Литература

1. Мерабшвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2007 году. – СПб. – 2008. – 243 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». – 2010. – 196 с.
3. An evaluation of radiologic and cytologic screening for the early detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. Cancer Res. – 1966. – Vol.26. – P2083-2121. [PMID: 5922259]

4. Aoki T, Nakata H, Watanabe H. *et al.* Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time // AJR Am. J. Roentgenol. – 2000. – Vol.174. – P.763-768.
5. Bach P.B., Kattan M., Thornquist M.D. *et al.* Variations in lung cancer risk among smokers // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol.95(6). – P.470-478.
6. Bach P.B., Jett J.R., Pastorino U., Tockman M.S., Swensen S.J., Begg C.B. Computed tomography screening and lung cancer outcomes // JAMA. – 2007, Mar. 7. – Vol.297(9). – P.953-961.
7. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer // Radiology. – 2004, May. – Vol.231(2). – P.440-445.
8. Brett G.Z. Earlier diagnosis and survival in lung cancer // Brit. Med. J. – 1969, November 1. – Vol.4(5678). – P.260-262.
9. Burns D.M. Primary prevention, smoking, and smoking cessation: implications for future trends in lung cancer prevention // Cancer. – 2000. – Vol.89. – P.2506-2509.
10. Carpagnano G.E., Foschino-Barbaro M.P., Resta O., Gramiccioni E., Carpagnano F. Endothelin-1 is increased in the breath condensate of patients with non-small-cell lung cancer // Oncology. – 2004. – Vol.66(3). – P.180-184.
11. Chabner B.A. Smoke, then Fire: Lung Cancer Screening Studies Under Further Scrutiny // Oncologist. – 2008, Apr. – Vol.13(4). – P.348-349.
12. Diederich S., Lenzen H. Radiation exposure associated with imaging of the chest: comparison of different radiographic and computed tomography techniques // Cancer. – 2000. – Vol.89. – P.2457-2460. [PMID: 11147626]
13. Diederich S., Wormanns D., Semik M., Thomas M., Lenzen H., Roos N. *et al.* Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers // Radiology. – 2002. – Vol.222. – P.773-781.
14. Dikmen E., Kara M., Dikmen G., Cakmak H., Dogan P. Detection of telomerase activity in bronchial lavage as an adjunct to cytological diagnosis in lung cancer // Europ. J. Cardiothorac. Surg. – 2003, Feb. – Vol.23(2). – P.194-199. – Vol. discussion 199-220.
15. Fontana R.S., Sanderson D.R., Taylor W.F., Woolner L.B., Miller W.E., Mubm J.R. *et al.* Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1984. – Vol.130. – P.561-565.
16. Fontbom E.T., Correa P., Reynolds P., Wu-Williams A., Buffler P.A., Greenberg R.S. *et al.* Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study // JAMA. – 1994. – Vol.271. – P.1752-1759.
17. Friedman G.D., Collen M.F., Fireman B.H. Multiphasic Health Checkup Evaluation: a 16-year follow-up // J. Chronic. Dis. – 1986. – Vol.39. – P.453-463.
18. Frost J.K., Ball W.C.Jr., Levin M.L., Tockman M.S., Baker R.R., Carter D. *et al.* Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1984. – Vol.130.
19. Gobagan J., Marcus P., Fagerstrom R., Pinsky P., Kramer B., Prorok P. – Vol. Writing Committee, Lung Screening Study Research Group. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute // Chest. – 2004, Jul. – Vol.126(1). – P.114-121.
20. Hasegawa M., Sone S., Takashima S. *et al.* Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening // Brit. J. Radiol. – 2000. – Vol.73. – P.1252-1259.
21. Hayata Y., Funatsu H., Kato H., Saito Y., Sawamura K., Furose K. Results of lung cancer screening programs in Japan // Recent Results Cancer Res. – 1982. – Vol.82. – P.163-173.
22. Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M., McCauley D., Pasmantier M., Altorki N.K. *et al.* Early lung cancer action project: annual screening using singleslice helical CT // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001. – Vol.952. – P.124-134.
23. Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M., Pasmantier M.W., Smith J.P., Miettinen O.S. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening // N. Engl. J. Med. – 2006. – Oct.26. – Vol.355(17). – P.1763-1771.
24. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan // Brit. Med. J. (Clin Res Ed). – 1981. – Vol.282(6259). – P.183-185.
25. Ikeda N., Hayashi A., Miura Y., Okunaka T., Okuzawa K., Tsuboi M., Kato Y., Suga Y., Kato H. Present strategy of lung cancer screening and surgical management // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005, Dec. – Vol.11(6). – P.363-366.
26. Jett J.R., Midtun D.E. Commentary: CT Screening for Lung Cancer-Caveat Emptor // Oncologist. – 2008, Apr. – Vol.13(4). – P.439-444.
27. Jheon S., Hyun D.S., Lee S.C., Yoon G.S., Jeon C.H., Park J.W., Park C.K., Jung M.H., Lee K.D., Chang H.K. Lung cancer detection by a RT-nested PCR using MAGE A1-6 common primers // Lung Cancer. – 2004, Jan. – Vol.43(1). – P.29-37.
28. Kubik A., Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia // Cancer. – 1986. – Vol.57. – P.2427-2437.
29. Kusunoki Y., Imamura F., Uda H., Mano M., Horai T. Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscopy and spectrofluorometry // Chest. – 2000, Dec. – Vol.118(6). – P.1776-1782.
30. Mackay J., Eriksen M., Shafey O. The tobacco atlas. 2nd ed. Atlanta, GA // American Cancer Society. – Vol. 2006.
31. MacMahon H., Austin J.H., Gamsu G. *et al.* Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: A statement from the Fleischner Society // Radiology. – 2005. – Vol.237. – P.395-400.

32. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis // J. Natl. Cancer. Inst. – 2006, Jun 7. – Vol.98(11). – P.748-756.
33. McMabon PM, Kong C.Y., Johnson B.E., Weinstein M.C., Weeks J.C., Kuntz K.M., Shepard JA, Swensen S.J., Gazelle G.S. Estimating Long-term Effectiveness of Lung Cancer Screening in the Mayo CT Screening Study // Radiology. – 2008, May 5. – Epub.
34. Melamed M.R., Flehinger B.J., Zaman M.B., Heelan R.T., Perchick W.A., Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York // Chest. – 1984. – Vol.86. – P.44-53.
35. Nash FA, Morgan J.M., Tomkins J.G. South London Lung Cancer Study // Brit. Med. J. – 1968, Jun 22. – Vol.2(5607). – P.715-721.
36. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies // Chest. – 2002. – Vol.122. – P.15-20.
37. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, Kodani T, Tabata M, Shibayama T. et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan // Lung. Cancer. – 2001. – Vol.34. – P.325-32. [PMID: 11714529]
38. Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, Gotob T, Hagiwara S, Sekimoto M. et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan // Lung Cancer. – 1999. – Vol.25. – P.77-85. [PMID: 10470841]
39. Oken M.M., Marcus P.M., Hu P., Beck T.M., Hocking W., Kvale P.A., Cordes J., Riley T.L., Winslow S.D., Peace S., Levin D.L., Prorok P.C., Gohagan J.K. Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005, Dec. 21. – Vol.97(24). – P.1832-1839.
40. Palcic B, Garner D.M., Beveridge J, Sun X.R., Doudkine A, MacAulay C, Lam S, Payne P.W. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results // Cytometry. – 2002, Jun 15. – Vol.50(3). – P.168-176.
41. Phillips M, Cataneo R.N., Cummin A.R., Gagliardi A.J., Gleason K, Greenberg J, Maxfield R.A., Rom W.N. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath // Chest. – 2003, Jun. – Vol.123(6). – P.2115-2123.
42. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R. 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.
43. Sone S, Li F, Yang Z.G., Honda T, Maruyama Y, Takashima S. et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner // Brit. J. Cancer. – 2001. – Vol.84. – P.25-32.
44. Strauss G.M., Gleason R.E., Sugarbaker D.J. Screening for lung cancer. Another look. – Vol. a different view // Chest. – 1997, Mar. – Vol.111(3). – P.754-768. Review.
45. Strauss G.M. Bronchiogenic carcinoma. In: Textbook of Pulmonary Diseases. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. – Vol.1998.
46. Swensen S.J. CT. Screening for lung cancer // AJR Amer. J. Roentgenol. – 2002. – Vol.179. – P.833-836.
47. Swensen S.J., Jett J.R., Hartman T.E., Midtbun D.E., Sloan J.A., Sykes A.M. et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience // Radiology. – 2003. – Vol.226. – P.756-761.
48. Waugh N, Black C, Walker S, McIntyre L, Cummins E, Hillis G. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review // Health. Technol. Assess. – 2006, Oct. – Vol.10(39). – iii-iv, ix-x, 1-41.
49. Weiss W, Boucot K.R., Cooper D.A. The Philadelphia pulmonary neoplasm research project. Survival factors in bronchogenic carcinoma // JAMA. – 1971. – Vol.216. – P.2119-2123.
50. Wilde J.A. 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR // Europ. Respir. J. – 1989, Jul. – Vol.2(7). – P.656-662.
51. Youlden D.R. – Vol. Cramb, S.M. – Vol. Baade, P.D. The International Epidemiology of Lung Cancer // Geographical Distribution and Secular Trends Journal of Thoracic Oncology. – Vol.3(8). – P.819-831, August 2008.
52. Zech V.F., Dlaska M., Tzankov A., Hilbe W. Prognostic and diagnostic relevance of hnRNP A2/B1, hnRNP B1 and S100 A2 in non-small cell lung cancer // Cancer Detect Prev. – 2006. – Vol.30(5). – P.395-402.