

Материал поступил в редакцию: 08-01-2015
 Материал принят к печати: 02-02-2015
 УДК 616-006; 615.849



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Early lung cancer: implementation of I-ELCAP diagnostics protocol in Kazakhstan

Gulziya Ismailova¹, Tairkhan Dautov², Mukhtar Tuleutayev³, Sergey Ushakov⁴, Yerbol Zhapparov⁵,
 Ainagul Zharipova⁶, Bakhyt Duysenbayeva², Bakhytzhан Bimbetov⁷, Sholpan Myrzakhmetova⁸

¹JSC National Scientific Medical Research Center, Department of Management Research, Astana, Kazakhstan

²JSC National Research Centre for Cardiac Surgery, Radiology department, Astana, Kazakhstan

³Oncology center Astana city, Administration, Astana, Kazakhstan

⁴Oncology center Astana city, Operating unit, Astana, Kazakhstan

⁵Oncology center Astana city, Outpatient department, Astana, Kazakhstan

⁶Oncology center Astana city, Department of pathomorphology, Astana, Kazakhstan

⁷JSC National Research Centre for Cardiac Surgery, Therapy department, Astana, Kazakhstan

⁸JSC National Research Centre for Cardiac Surgery, Department of Management Research, Astana, Kazakhstan

Abstract

Objective: To assess the possibility of low-dose computer tomography (LD-CT) in diagnosis of an early lung cancer in patients of risk group.

Methods: Patients concerning existence of risk factors were selected: age from 50 to 75 years, smoking anamnesis more than 35 packs/years and real smokers or patients with smoking cessation less than 15 years. Basic screening to 36 patients, aged from 57 till 71 year was done, average age was 63 years.

The number of male was 32 (88,9%) that prevailed over number of female 4 (11,1%). Researches were conducted on the computer Somatom Definition AS tomography, 64 cuts, and high resolution with a reformatting step 1,0 mm.

A number of patients with smoking experience more than 15 years had a proportion of 57,4%, average quantity of smoked packs is 23,26±3,9 per year. A percentage of people who gave up smoking was 26,1% and of current smokers was 63,1%.

Results: Symptoms of chronic bronchitis are revealed at all 29 patients, in 16 cases emphysema of lungs (55%) is diagnosed, bullous changes were revealed at 5 patients (17,2%), bronchiectasis are registered at 2 patients (6,9%), pneumofibrosis – at 9 patients (31%), at 2 patients the expressed residual fibrous and focal changes in lungs (6,9%) were revealed. Infiltrative tuberculosis of lungs is registered at 1 patient (3,5%). For 1 patient it was diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis (3,5%). With suspicion on a lung cyst 1 patient (3,5%), the accompanying mediastinal lymphadenopathy at 4 patients (14%), atherosclerosis of coronary arteries at 10 patients (35%).

Conclusions: By results of basic screening to 8 patients with symptoms of emphysema, pneumofibrosis and focal fibrous changes are made half- positive diagnosis and the repeated computer tomography in 3 months is recommended. One patient is sent to a TB dispensary for 3-fold bacterial crops on Koch's bacillus. Repeated LD-CT screening is recommended of 21 patients after 12 months.

Keywords: lung cancer - early diagnosis - risk factors – smoking.

J Clin Med Kaz 2015; 4(38):65-73

Автор для корреспонденции: Исмаилова Гульзия Нуртазаевна, Руководитель отдела менеджмента научных исследований АО ННМЦ. Тел.: +77018228188. E-mail: dr.ismailova@mail.ru.

ӨКПЕНІҢ ЕРТЕ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ: ҚАЗАҚСТАНДА I-ELCAP ДИАГНОСТИКА ХАТТАМАСЫН ЕНГІЗУ Исмаилова Г.Н.¹, Даутов Т.Б.², Төлеутаев М.Е.³, Ушаков С.А.⁴, Жаппаров Е.И.⁵, Жарипова А.А.⁶, Дүйсенбаева Б.С.², Бимбетов Б.Р.⁷, Мырзахметова Ш.⁸

¹«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Ғылыми зерттеулер менеджменті бөлімі, Астана, Қазақстан

²«Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ, Сәулелік диагностика бөлімі, Астана, Қазақстан

³Астана қаласы онкология орталығы, Әкімшілік, Астана, Қазақстан

⁴Астана қаласы онкология орталығы, Операциялық блок, Астана, Қазақстан

⁵Астана қаласы онкология орталығы, Емхана, Астана, Қазақстан

⁶Астана қаласы онкология орталығы, Патоморфология бөлімі, Астана, Қазақстан

⁷«Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ, Терапия бөлімі, Астана, Қазақстан

⁸«Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ, Ғылыми зерттеулер менеджменті бөлімі, Астана, Қазақстан

Тұжырымдама

Мақсаты: Қауіп-қатер тобындағы науқастарда өкпенің қатерлі ісігін ерте анықтау үшін төменгі мөлшерлі компьютерлі томографияны (ТД-КТ) қолдануды бағалау.

Материалдары мен әдістері: Қауіп-қатер тобы бойынша іріктеуден өткен 50-ден 75 жасқа дейінгі науқастар: шылым шегу анамнезі жылына 35 қорап, қазір де шылым шегетіндер немесе 15 жылдан кем емес уақыт бұрын тастағандар. Негізгі скрининг 357 – 71 жас аралығындағы 36 науқасқа жасалды, орташа жасы - 63.

Ер адамдардың саны - 32 (88,9%), бұл әйелдерден 4 адамға артық (11,1%). Зерттеу Somatom Definition AS компьютерлі томографында жүргізілді, күші 64 кесінді, қайта форматтау қадамы 1,0 мм.

Шылым шегу тарихы 15 жылдан асқан науқастар 57,4% құрады, жылына тартатын шылымның орташа көлемі 23,26±3,9 қорап/жыл. Сауалнама кезіндегі шылым шегушілердің пайызы - 63,1%, шылымды шегуді тастағандар - 26,1%.

Нәтижесі: Созылмалы бронхит белгілері барлық 29 науқаста табылды, 16 жағдайда өкпе эмфиземасы (55%), буллезді өзгерістер 5 науқаста (17,2%), бронхоэктаздар 2 науқаста (6,9%), пневмофиброз 9 науқаста (31%), 2 науқаста қалдық фиброзды-ошақтық өзгерістер анықталды (6,9%). Инфильтративті туберкулез 1 науқаста (3,5%) анықталды. Тағы бір науқаста идиопатиялық фиброздаушы альвеолит

(3,5%) табылды. Өкпе кистасына күдік 1 науқаста (3,5%), қосымша медиастиналды лимфоаденопатия 4 науқаста (14%), тәжді артериялардың атеросклерозы 10 науқаста (35%) анықталды.

Қорытынды: Негізгі скринингтің нәтижесі бойынша 8 науқаста эмфизема, пневмосклероз, фиброзды-ошақты белгілер бойынша жарытай анықталған диагноз қойылды. Оларға 3 айдан соң қайта тексеру тағайындалды. Бір науқас туберкулезге қарсы диспансерге жіберілді. Барлық қалған науқастарға келесі 12 айдан кейін скрининг қайта тағайындалады.

Маңызды сөздер: өкпенің қатерлі ісігі – ерте диагностика – қауіп-қатер факторы – шылым шегу.

РАННИЙ РАК ЛЕГКОГО: ВНЕДРЕНИЕ I-ELCAP ПРОТОКОЛА ДИАГНОСТИКИ В КАЗАХСТАНЕ

Исмаилова Г.Н.¹, Даутов Т.Б.², Тулеутаев М.Е.³, Ушаков С.А.⁴, Жаппаров Е.И.⁵, Жарипова А.А.⁶, Дүйсенбаева Б.С.², Бимбетов Б.Р.⁷, Мырзахметова Ш.⁸

¹ АО «Национальный научный медицинский центр», Отдел менеджмента научных исследований, Астана, Казахстан

² АО «Национальный научный кардиохирургический центр», Отдел лучевой диагностики, Астана, Казахстан

³ Онкологический центр г.Астаны, Администрация, Астана, Казахстан

⁴ Онкологический центр г.Астаны, Операционный блок, Астана, Казахстан

⁵ Онкологический центр г.Астаны, Поликлиника, Астана, Казахстан

⁶ Онкологический центр г.Астаны, Отделение патоморфологии, Астана, Казахстан

⁷ АО «Национальный научный кардиохирургический центр», Отдел терапии, Астана, Казахстан

⁸ АО «Национальный научный кардиохирургический центр», Отдел менеджмента научных исследований, Астана, Казахстан

Резюме

Цель: Оценка возможности низко-дозной компьютерной томографии (НД-КТ) в диагностике раннего рака легкого (РРЛ) у пациентов из группы риска.

Материалы и методы: Отбор пациентов относительно факторов риска: возраст от 50 до 75 лет, анамнез курения более 35 пачка/лет настоящие курящие или бросившие курить менее 15 лет. Базовый скрининг выполнен 36 пациентам, в возрасте от 57 до 71 года, средний возраст составил 63 года.

Количество мужчин составило 32 (88,9%), что преобладало над количеством женщин – 4 человека (11,1%). Исследования проводились на компьютерном томографе Somatom Definition AS, мощностью 64 среза, высокого разрешения с шагом переформатирования 1,0мм.

Пациентов со стажем курения более 15 лет составило 57,4%, среднее количество выкуриваемых 23,26±3,9 пачка/год. Процент курящих на момент опроса составил 63,1%, а бросивших курить в течение последних 15 лет составил 26,1%.

Результаты: Признаки хронического бронхита выявлены у всех 29 пациентов, в 16 случаях диагностирована эмфизема легких (55%), буллезные изменения были выявлены у 5 пациентов (17,2%), бронхоэктазы зарегистрированы у 2 пациентов (6,9%), пневмофиброз у 9 пациентов (31%), у 2 пациентов были выявлены выраженные остаточные фиброзно-очаговые изменения в легких (6,9%). Инфильтративный туберкулез легких зарегистрирован у 1 пациента (3,5%). У 1 пациента был диагностирован идиопатический фиброзирующий альвеолит (3,5%). С подозрением на кисту легкого у 1 пациент (3,5%), сопутствующая медиастиальная лимфоаденопатия у 4 пациентов (14%), атеросклероз коронарных артерий у 10 пациентов (35%).

Заключение: По результатам базового скрининга 8 пациентам с признаками эмфиземы, пневмофиброзом и фиброзно-очаговыми изменениями поставлен полу-положительный диагноз и рекомендована повторная компьютерная томография через 3 месяца. Один пациент направлен в противотуберкулезный диспансер для 3-х кратного бактериального посева на микобактерии туберкулеза. Всем остальным повторный НД-КТ скрининг рекомендован через 12 месяцев.

Ключевые слова: рак легкого - ранняя диагностика - факторы риска – курение.

Введение

Рак легкого (РЛ) - главная причина смертности от рака во всем мире. Нехватка клинических признаков болезни на ранней стадии часто приводит к диагностике рака на поздней стадии и низкой 5-летней выживаемости (15%).

подавляющее большинство случаев рака легкого связаны с курением и отказ от курения является самым эффективным способом снижения заболеваемости и смертности от рака легкого. Другим важным мероприятием, по снижению смертности от рака легкого является диагностика рака легкого на ранней стадии в рамках скрининговых программ методом низко-дозной компьютерной томографии (НД-КТ) [1,2,3,4].

Цель: Выявление целевой популяции и внедрение диагностики раннего рака легкого в целевой популяции методом НД-КТ грудной клетки с анализом процента роста легочного узла, согласно протоколу International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP).

Эпидемиология рака легкого. В Казахстане смертность от рака легкого занимает первое место (16,86%), после рака желудка (12,59%) в 2014 году. В динамике с 2009 по 2014 годы показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями увеличился на 18,2% в Республике Казахстан.

Удельный вес смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) в структуре смертности от всех причин составляет 12,1%. Снижение показателя смертности связано, в первую очередь, с улучшением диагностики

злокачественных новообразований на ранних стадиях и эффективностью результатов лечения.

В структуре заболеваемости среди мужчин лидирующие места занимают: опухоли трахеи, бронхов, легкого - 20,4%; желудка - 12,0%; кожи - 9,6%.

В структуре онкологической смертности РК лидирующие места занимают новообразования: трахеи, бронхов, легкого – 16,86%; желудка – 12,59%; молочной железы – 8,29%.

Годичная и 5 летняя выживаемости обратно пропорциональны стадии заболевания: чем выше стадия рака, тем ниже выживаемость. Самые высокие показатели заболеваемости раком легкого в Соединенных Штатах – 214,226, а показатель смертности составляет 167,000 ежегодно [5,6].

Таким образом, рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в РК.

Прогностические факторы. Большинство случаев РЛ связаны с фактором курения, тогда как прекращение курения является наиболее эффективным способом предотвращения смертности от рака легкого. Смертность от РЛ связанная с курением составляет 90% среди мужчин и 80% среди женщин. Болезнь можно вылечить, особенно если она выявлена на ранней стадии. Свыше 85% случаев РЛ выявленных в ходе скрининга достигают 5-летней выживаемости, в то время как, РЛ выявленный на более поздних стадиях, неизменно приводит к смертности в

течение двух лет [2,3,7].

Прогнозируемая GLOBOCAN 2012 The International Agency for Research on Cancer (IARC) заболеваемость РЛ, в Республике Казахстан к 2015 году может составить 4922 на 100 000 населения, а к 2020 году с учетом демографического роста населения, заболеваемость составит 5468 на 100 000 населения [8].

Результаты многолетнего крупномасштабного исследования Prabhath Jha et al, вероятной выживаемости, в зависимости от прекращения курения выполнены согласно шкале обследования Национальной системы здравоохранения США, для определения частоты случаев смертности от всех причин, с учетом возрастных различий, уровня образования, количества потребляемого алкоголя и степени избыточного веса [9].

Согласно результатам Prabhath Jha et al, вероятная выживаемость в курящей и некурящей популяции одинаковая в возрасте до 40-45 лет: 99% среди женщин и 96-98% среди мужчин. После 45 лет, разница в вероятной выживаемости снижается в популяции курящих. Вероятность дожить до 60 лет у курящих женщин составляет 85%, и у никогда не куривших женщин 95%. Вероятность дожить до 60 лет у курящих мужчин составляет 77%, а у никогда не куривших 92%. Только 38% курящих женщин и 26% курящих мужчин могут дожить до 80 лет. Среди никогда не куривших до 80 лет могут дожить 70% женщин и 61% мужчин [9].

Ожидаемая продолжительность жизни среди курящих может возрасти от 4 до 10 лет в зависимости от возраста прекращения курения [9].

Хотя ожирение имеет прямую взаимосвязь с развитием некоторых форм рака, но эпидемиологические исследования показали, что индекс массы тела - BMI, как суррогатный маркер ожирения, имеет обратную связь с риском развития рака легкого. Анализ результатов проспективного исследования Национального Института Рака и Национального Института Здоровья США среди 448 732 мужчин и женщин в возрасте 50-71 лет показал, обратную связь BMI с риском рака легкого среди мужчин и женщин BMI ≥ 35 кг/м² и 22.5-24.99 кг/м² соответственно; OR 0,81, где CI95% (0,70;0,94) и OR 0,73, где CI95% (0,61;0,87) соответственно [10].

Объяснение общепринятому мнению, почему низкий индекс BMI связан с повышенным риском развития рака легкого, связан с избыточным весом, имеющим место с более раннего возраста. Если избыточный вес имеет место последние несколько лет жизни, риск возрастает: OR = 0.69, CI95% (0.50-0.95), чем избыточный вес приобретенный относительно недавно: OR=2.30, CI95% (1.30-4.10) [10,11,12].

Злоупотребление алкоголем усиливает суммарный неблагоприятный эффект у курящих и способствует риску развития рака легких, подчеркивая необходимость профилактических мер. В целом непьющие OR=1,42, CI95% (1,03; 2,01) и очень тяжело пьющие ≥ 60 г/сутки, OR=1,44, CI95% (1,01; 2,07) имеют более высокий риск развития РЛ, чем очень мало пьющие (0,1-4,9г/день). Эффект воздействия алкоголя меняется в зависимости от курения, но не превышает риск среди никогда не куривших [13]. Большой риск развития рака легкого связан с употреблением алкоголя ≥ 30 г/сут и более, чем совсем не употреблявшие алкоголь. Потребление алкоголя тесно связано с большим риском у никогда не куривших мужчин [14].

Таким образом, курение является основным фактором риска развития рака, способствуя этому также приобретенный избыточный вес тела и тяжелое или очень частое употребление алкоголя. Участие в скрининге способствует прекращению курения, тем самым способствуя увеличению вероятности выживания.

Низко-дозная компьютерная томография.

Американская Ассоциация Торакальных Хирургов и Американская Противораковая Ассоциация рекомендуют ежегодный скрининг НД-КТ курящим в настоящее время и бывшие курильщикам в течение последних 15 лет в возрасте 55-80 лет, с анамнезом курения 30 пачка/год. Ежегодный скрининг, также рекомендуется проводить, пациентам, в возрасте 50-79 лет, с анамнезом курения 20 пачка/год, если имеют место дополнительные сопутствующие факторы риска. Кроме того, рекомендуют ежегодный скрининг в возрасте 55-79 лет для длительно живущих пациентов с установленным диагнозом рак легкого [4,15].

Метод НД-КТ грудной клетки, рекомендуется в нескольких клинических руководствах, как первый диагностический метод РЛ и лежит в основе Национального скринингового исследования легких в США. Критериями включения являются: возраст 55-74 лет; анамнез курения ≥ 30 пачка/год; давность прекращения употребления табака в течение предыдущих 15 лет для бывших курильщиков [1-4,7,15].

Результаты The National Lung Screening Trial (NLST) США, показали, что скрининг на основе NLST критериев может упустить значительное количество - до 39% случаев РЛ. Сочетание NLST критериев и КТ-признаков эмфиземы, позволяют повысить выявляемость РЛ до 95% и уменьшить количество упущенных случаев РЛ [16].

Анализ результатов многочисленных исследований по выявлению раннего РЛ подтверждает рентабельность затрат на скрининг методом НД-КТ повторным ежегодным обследованием пациентов в группе высокого риска в возрасте 50-64 лет. Установлено, что предлагаемые меры по прекращению курения в рамках скрининговой программы улучшают экономическую эффективность скрининга рака легких от 20% до 45% [17,18].

Протоколы I-ELCAP и NLST, США основаны на методе НД-КТ. Частота выявляемости РЛ на I стадии согласно I-ELCAP составляет 82%, против NLST 67% ($p < 0,0001$); частота хирургических резекций опухоли составляет 86% согласно I-ELCAP и 76% при NLST ($p < 0,0001$) и более маленький размер опухоли, который приводит к значительно более высокой 5-летней выживаемости в I-ELCAP составляет 83%, а в NLST 62% ($p < 0,0001$). Эти различия убедительно поддерживают важность специфического режима скрининга рака легкого методом НД-КТ [19].

Переход от NLST скрининга (1993-2005 годы) к I-ELCAP скринингу (2006-2011 годы) в США позволил свести к минимуму частоту и степень хирургических вмешательств по поводу незлокачественных заболеваний. Обеспечена высокая скорость излечения пациентов с диагнозом РЛ подвергшихся хирургической резекции методами видео-ассистирующей торакоскопией и сублобарной резекцией от 10% до 34% ($P < 0,0001$) и от 22% до 34% ($P = 0,01$) соответственно [18,20].

Биопсия легочного узла в рамках скрининга I-ELCAP рекомендуется, в зависимости от размера и процента роста узла, что позволяет обнаружить и дифференцировать подозрительные легочные узлы и снизить на 16% частоту вмешательств на доброкачественных образованиях [21].

Таким образом, протокола I-ELCAP позволит снизить процент ложно-положительных результатов, избежав не нужные оперативные вмешательства на доброкачественных образованиях, а также процент ложно-отрицательных случаев уменьшив число упущенных случаев рака.

Материалы и методы исследования

Представлены данные кросс-секционного анализа за 2015 год продолжающегося проспективного исследования. Исследование посвящено диагностике раннего рака легкого в популяции высокого риска городских поликлиник г.Астаны. Проведена кластерная стратификация: 4

Таблица 1 Характеристика населения городских поликлиник

ГП на ПХВ	Население	Возраст 50-75 лет	Мужчин	Женщин
	(человек)			
ГП 1	71860	8184	3323	4861
ГП 2	47824	11435	5305	6132
ГП 6	88180	12 636	4991	7645
ГП 7	81810	11175	4593	6582

городских поликлиник г.Астана на основании материала РГП на ПХВ «Республиканский центр электронного здравоохранения». Методом анкетирования выполнена стратификация относительно возраста (от 50 лет до 75 лет), анамнеза курения (курящие на данный момент 20-35 пачка/год или бывшие курившие в течение последних 15 лет), а также частоты употребления алкоголя и индекса массы тела.

Протокол исследования и форма анкеты рассмотрены и одобрены локальной комиссией по биоэтике.

Характеристика целевой популяции (таблица 2) показал средний возраст респондентов $58,9 \pm 4,2$ лет, из них мужчин 1529 (76,2%) и женщин 478 (23,8%). Суммарный средний показатель индекса массы тела $26,63 \pm 1,1$ кг/м², что выше верхнего предела нормы. Избыточный вес с ВМІ $29,47 \pm 0,5$ кг/м² у 51,6% стратифицированных пациентов. Дефицит веса легкой степени ВМІ $18,37 \pm 0,2$ кг/м² обнаружен у 1,9% пациентов.

Таблица 2 Характеристика пациентов относительно ВМІ

ГП на ПХВ	Кол-во (чел.)	Возраст (лет)	Пол		ВМІ		
			муж (%)	жен кг/м ²	средний	высокий	низкий
№1	502	$53,3 \pm 13,2$	79,2	20,8	$25,94 \pm 4,9$	$29,32 \pm 4,0$	0
№2	503	$61,4 \pm 12,6$	60,4	39,6	$26,48 \pm 5,2$	$29,54 \pm 5,3$	$18,37 \pm 0,2$
№6	500	$59,8 \pm 10,2$	42,9	57,1	$29,46 \pm 4,7$	$30,10 \pm 5,8$	0
№7	502	$61,2 \pm 4,53$	91,5	8,5	$25,97 \pm 4,6$	$28,92 \pm 3,6$	0

Анализ частоты употребления алкоголя, показал, что 501 (24,9%) принимают алкоголь часто (ежемесячно), из них доля мужчин 80,9% и женщин 19,1%. Среди них,

иногда пьющих (легко) 85,4% и часто пьющих 14,6%. Очень много пьющих (еженедельно и чаще) среди анкетированных респондентов не выявлено (таблица 3).

Таблица 3 Стратификация целевой популяции по возрасту и употреблению алкоголя

ГП на ПХВ	Алкоголь (человек)	Пол		Употребление	
		муж (%)	жен	иногда	часто
№1	163(32,5%)	88,2	11,8	26,8	5,7
№2	83(16,5%)	73,1	29,9	15,3	1,3
№6	38(7,6%)	83,3	16,7	7,6	3,3
№7	217(43,2%)	77,9	22,1	35,7	3,6
Всего	501(24,9%)	80,9	19,1	85,4	14,6

В таблице 4 представлены данные анамнеза курения пациентов. Пациентов со стажем курения более 15 лет составило 57,4%, среднее количество выкуриваемых

$23,26 \pm 3,9$ пачка/год. Процент курящих на момент опроса составил 63,1%, а бросивших курить в течение последних 15 лет составил 26,1%.

Таблица 4 Стратификация целевой популяции по анамнезу курения

РГП на ПХВ	Курение пачка/год	Курение		Стаж курения (лет)			
		настоящие (%)	бывшие	до 5	до 10	до 15	более 15
№1	$22,3 \pm 7,1$	33,6	66,7	17,7	14,6	41,7	19,8
№2	$22,9 \pm 7,3$	12,9	87,1	20,8	43,7	12,5	22,9
№6	$25,2 \pm 6,7$	11,4	83,6	42,9	28,6	0	28,6
№7	$25,7 \pm 9,6$	68,7	31,3	8,5	28,3	2,8	57,4

Базовый НД-КТ скрининг выполнен 36 пациентам высокого риска, повторный НД-КТ скрининг выполнен 8(22,2%) пациентам, из них 5(13,9%) женщин и 31 (86,1%)

мужчин. Процент европейцев составил 15(41,7%) и азиатов 20(55,5%) (таблица 5).

Таблица 5 Характеристика пациентов подвергшихся НД-КТ скринингу

Ед.	КТ сканирование		Пол		Раса		
	базовый	повторный	женщин	мужчин	европейская	азиатская	смешанная
	n = 36						
n	36	8	5	31	15	20	1
%	100%	22.2%	13.9%	86.1%	41.7%	55.5%	2.8%

Анкетирование и определение Индекса массы тела (кг/м²) рассчитывается по формуле (1):

$$BMI = \frac{m}{h^2}$$

где: m - масса тела в килограммах; h - рост в метрах.

ВОЗ рекомендует, следующую интерпретацию показателей BMI [12] согласно Международной классификации ожирения, избыточного и дефицита веса тела относительно BMI: недостаточный вес - <18.50; выраженный дефицит веса - <16.00; средний дефицит веса - 16.00 - 16.99; легкий дефицит веса- 17.00 - 18.49; нормальный вес - 18.50 - 24.99; избыточный вес - ≥25.00; пред-ожирение - 25.00 - 29.99; ожирение первой степени - 30.00 - 34.99; ожирение второй степени - 35.00 - 39.99; ожирение третьей степени - ≥40.00.

Ежегодное сканирование грудной клетки методом НД-КТ системой Aquilion 64 Toshiba с 16 срезовым мультитадчиком. Режимы базового и повторного НД-КТ одинаковые, без контрастирования, реконструктивная толщина среза 1.25 мм или меньше.

Протокол НД-КТ - использует параметры просмотра с пиковым напряжением в рентгеновской трубке 120 kVp и ниже, при силе тока 40 mAs и ниже.

Лучевая нагрузка от однократного ежегодной НД-КТ грудной клетки составляет 0,6-0,78 mSv, после повторного НД-КТ через 1 или 3 месяца лучевая нагрузка увеличивается до 1,6-1,75 mSv, что не превышает годовую эффективную дозу от профилактических рентгенологических исследований.

Чтение КТ изображения во всех случаях базового и повторного скрининга сначала оценивают изображения относительно изображения первичной НД-КТ, для идентификации всех видимых не-кальцифицированных узлов.

Центральный непрозрачный узел нелинейного характера, может быть солидным, частично солидным, или несоллидным (последние два имеют прозрачность «матового стекла»), располагаются в паренхиме или эндобронхиальной области.

Узел классифицируется не-кальцифицированный, если он не соответствует обычным критериям кальцифицированного доброкачественного узла.

Узел, меньше чем 5 мм в диаметре является не-кальцифицированным, если его плотность меньше плотности ребра.

Узел 5-20 мм в диаметре является не-кальцифицированным, если большая его часть не-кальцифицирована и/или кальцифицирована, но не

соответствуют классической картине кальцифицированного доброкачественного образования, и/или имеют «иглочатые» края.

Узел, более чем 20 мм в диаметре является не-кальцифицированным, если какая-либо часть не-кальцифицирована (критериями выше).

Диаметром узла считается средний размер длины и ширины. Длина измеряется на одном КТ изображении, где определяется максимальная длина узла; ширина, определяется как самый длинный перпендикуляр к длине узла, измеренная на том же самом КТ изображении.

Документируются также изменения в других органах грудной клетке, включая средостение, сердце, мягкие ткани и кости.

Опухоли средостения, могут исходить из средостения, включая тимус, сердце и пищевод, а также опухольми щитовидной железы, которые могут простираются в средостение. Опухоли средостения и мягких тканей регистрируются относительно местоположения и размера. Радиолог также документирует визуализацию верхнего отдела живота относительно местоположения и размера.

Протокол включает идентификацию степень эмфиземы и идентифицируется и классифицируется как отсутствие эмфиземы, минимальная, умеренная или выраженная, каждому присваивается градация от 0 до 3, соответственно.

Диагноз рак легкого классифицируется основанный на скрининг-диагностике, если получены положительные результаты на базовом КТ, независимо от того, когда фактический диагноз был поставлен.

Диагноз классифицируется как рак легкого, в случае если базовый скрининг определил «полу-положительный» результат, а повторный КТ спустя 12 месяцев выявил по крайней мере один не-кальцифицированный узел.

Если результат первоначального КТ скрининга отрицательные, но диагностические исследования вызывают подозрения до запланированного базового ежегодного скрининга, диагноз классифицируется, как временный диагноз РЛ.

КТ положительным и КТ сомнительным пациентам рекомендуется исследование крови на опухолевые маркеры NSE и CYFRA21-1; результаты иммунохемиолуминисцентного анализа будут считать положительными, если их уровень будет выше в сыворотке 3,33 нг/мл для HCE и 16,30 нг/мл для CYFRA 21-1. Определение онкомаркеров HCE и CYFRA 21-1 проводится иммунохемиолуминисцентным методом.

Статистический анализ среднее значение и стандартное отклонение, Z статистический, Pvalue и доверительный интервал программой статистической обработки.

Результаты исследования

I-ELCAP скрининг. Предварительный осмотр терапевтом до выполнения НД-КТ сканирования. Осмотренные 36 пациентов не предъявляли жалоб характерных для рака легкого: снижение веса, недомогание, кровохарканье. Предварительные результаты сканирования грудной клетки согласно алгоритма диагностики раннего рака легкого I-ELCAP, методом НД-КТ показали специфичность и чувствительность диагностического протокола раннего рака легкого с анализом роста размера легочного узла в динамике. Полу-положительные результаты солидных и частично-солидных узлов не-кальцифицированных диаметром <6,0 мм, определен у 3 (8,3%) пациентов с диаметром узла $3,7 \pm 0,5$ мм (рисунок 1).

Базовый КТ скрининг у 8 (22,2%) пациентов выявил КТ-признаки фиброзно-очаговых изменений легкого, хронического бронхита, эмфиземы легких, атеросклеротических изменений коронарных артерий, а также участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», неправильной формы, без четких контуров, размером; в сегментах легкого определялись тонкостенные воздушные полости, округло-овальных форм.

Полу-положительные результаты солидных и частично-солидных не-кальцифицированных узлов размером 6,0-14,0 мм, определены у 3 (8,3%) пациентов с диаметром узлов $12,0 \pm 1,4$ мм (рисунок 2).

Полу-положительные результаты солидных и частично-солидных не-кальцифицированных узлов ≥ 15 мм, обнаружены у 5 (13,9%) пациентов с диаметром узла $24,8 \pm 8,3$ мм (рисунок 3).

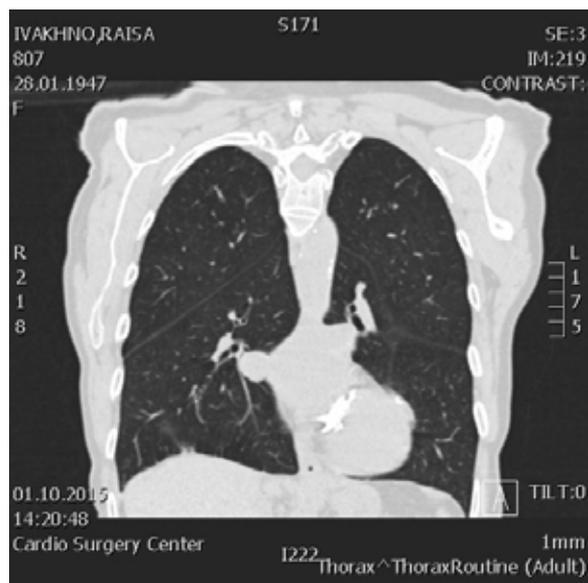


Рисунок 1 - Пациент №088-1, 1947 года рождения. «Полу-положительный» диагноз рак легкого. В проекции правой молочной железы и в VII-сегменте печени определяются узлы, округло-овальных форм, размерами до 0,3x0,2см

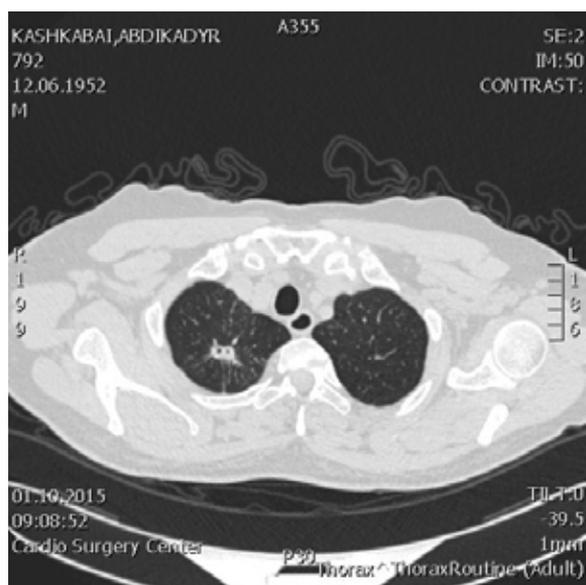


Рисунок 2 - Пациент №058-7, 1952 года рождения. «Полу-положительный» диагноз рак легкого. В I-, II-сегментах правого легкого определяются очаги уплотнения, плотностью +55ед.Н., неправильных форм, размерами до 0,8x0,7 см, неоднородной структуры с фиброзными тяжами вокруг. В IV-сегменте левого легкого отмечаются фиброзные тяжи, линейных форм. В III-, IV-, VI-сегментах правого легкого визуализируются очаги уплотнения легочной паренхимы, округло-овальных форм, с четкими контурами, размерами до 0,3x0,2см



Рисунок 3 - Пациент №047-7, 1949 года рождения. «Полу-положительный» диагноз рак легкого. В I-II-сегментах правого и в I-II сегментах левого легких определяются очаги уплотнения, плотностью до +66ед.Н., неправильных форм, размерами до 3,6x3,0 см, неоднородной структуры, с видимыми просветами расширенных субсегментарных бронхов цилиндрически, с утолщенными стенками, с фиброзными тяжами вокруг. В III- сегменте левого легкого отмечаются расширенные сегментарные бронхи, мешотчатых форм, с утолщенными стенками. В паренхиме обоих легких визуализируются тонкостенные воздушные полости, округло-овальных форм, размерами до 1,1x8,0мм. Междолевая плевра слева утолщена

28 (77,8%) пациентам с КТ отрицательными результатами рекомендован ежегодный скрининг через 12 месяцев.

Всем 8 (22,2%) пациентам с «полу-положительным» диагнозом рак легкого, рекомендован повторный НД-КТ скрининг через 3 месяца. Из них у 1 (2,8%) пациента КТ признаки туберкулеза легких. Повторный скрининг через 3 месяца, после консультации фтизиатра, пульмонолога и онколога. (Рисунок 4).

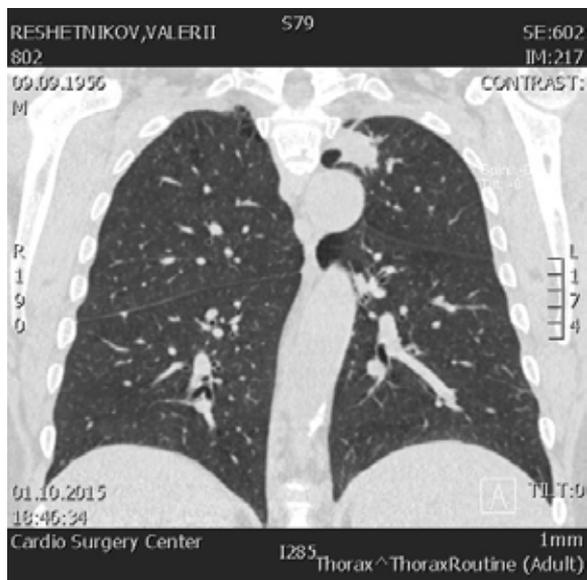


Рисунок 4 - Пациент №007-2, 1956 года рождения «Полу-положительный» диагноз рак легкого.

Туберкулез легкого?

На серии томограмм в I/II-, VI-сегментах левого легких визуализируются участки повышенной плотности (+30 ед.Н.), неправильных форм, с четкими контурами, размерами до 3,1x3,0x2,9 см, с фиброзными тяжами вокруг. В VI-сегменте правого легкого определяется очаг жидкостной плотности (+10 ед.Н), округлой формы, с четким ровным контуром, диаметром 0,8 см. В верхних долях обоих легких отмечаются тонкостенные воздушные полости, округлых форм, диаметрами до 0,5 см.

Лимфатические узлы средостения (паратрахеальные, бронхопульмональные) увеличены до 1,6x1,3см

Повторный НД-КТ скрининг через 3 месяца, не выявил рост узлов более 20%. Всем 8 (22,2%) пациентам рекомендован ежегодный скрининг через 12 месяцев.

По результатам базового скрининга, пропорции мужчин с полу-положительным результатом составила $p=0,22$, а женщин $p=0,2$. Соотношение шансов заболеть раком легкого относительно гендерного фактора среди курящих, показала прямую связь смежных факторов с результатами скрининга $OR=1.16$, $P=0,02$ 95%ДИ(0,03;0,001), $Pvalue<0,05$.

Анализ онкомаркеров крови. Усовершенствовать диагностический протокол раннего рака легкого онкологическими биомаркерами крови: нейро-специфическая энолаза и CYFRA 21-1.

Всем 8 (22,2%) пациентам с «полу-положительным» диагнозом рак легкого выполнен анализ на онкомаркеры. Результаты иммунохемилюминисцентного исследования

показали, уровень НСЕ и CYFRA 21-1 не превысил установленной нормы. Средний показатель НСЕ $2,48\pm 0,22$ нг/мл и CYFRA 21-1 – $14,77\pm 0,83$ нг/мл.

Обсуждение

Внедрение диагностики раннего рака легкого в целевой популяции методом сканирования грудной клетки низко-дозной компьютерной томографии и анализом процента роста легочного узла позволят повысить выявляемость раннего рака легкого.

Усовершенствование протокола раннего рака легкого онкологическими биомаркерами: нейро-специфической энолазой и фрагментами цитокератина-19 или CYFRA 21-1, позволит повысить чувствительность метода диагностики раннего рака легкого на доклинической стадии и рассмотреть способ для массового выявления раннего рака легкого в курящей популяции Казахстана.

Метод диагностики раннего рака легкого востребован в регионах Республики Казахстан, с высокой онкологической заболеваемостью и смертностью.

Международная Программа действия для раннего рака легких (I-ELCAP) нацелена на продвижение знаний по ранней диагностике и лечению рака легкого [3,18,-21].

Участники программы I-ELCAP должны выполнить первичный и по крайней мере один повторный скрининг, а также продолжающийся наблюдения по крайней мере 10 последующих лет для всех диагностированных случаев РЛ. Для большей достоверности, I-ELCAP формирует базу данных, каждой организации участнице, которая необходима, чтобы полностью задокументировать базовый и все последующие результаты скрининга. Также, очень важно идентифицировать и зарегистрировать все случаи временного диагноза рак легкого, у всех подвергшихся скринингу, с указанием причины, в случае прекращения скрининга [18-21].

ELCAP проводит усовершенствование протокола больше десяти лет, и модернизация протокола проводится в рамках Международных конференций, которые организуются группой ELCAP 2 раза в год ежегодно. Программа исследований I-ELCAP управляется общим протоколом, и его подход направлен на долгосрочную перспективу продолжающегося скрининга. Последняя обновленная версия протокола описана выше и разработана с пониманием, всех аспектов заболевания [22,23].

В структуре протокола I-ELCAP есть возможность для проведения взаимосвязанных вспомогательных исследований: включающие различные не КТ исследования (например, слюны, крови, мочи) тесты могут быть развернуты параллельно с НД-КТ. Это обеспечивает возможность для изучения их относительных достоинств и стоимости скрининга: стоимости отдельно КТ исследования и в сочетании с дополнительными методами исследования [24,25].

Полученные данные показали применимость протокола I-ELCAP в клинической практике и модернизация протокола позволила более массово применять данный протокол рентгено-радиологами РК.

Выводы

Анализ целевой популяции по раку легкого относительно факторов риска: возраста, курения, веса и употребления алкоголя показало высокий суммарный усредненный показатель BMI, что превышает верхней

предел нормы ВОЗ.

Полученные предварительные результаты применения протокола диагностики раннего рака легкого I-ELCAP позволил исключить ложноположительные результаты.

Введение в алгоритм диагностики рака легкого онкомаркеров крови, позволило обосновано рекомендовать повторное НД-КТ исследование через 12 месяцев.

Литература

1. Sagawa M, Usuda K, Aikawa H, Tanaka M, Machida Y, Ueno M, Sakuma T. Screening for lung cancer: present and future *Gan To Kagaku Ryoho*, 2012 Jan, No.39(1), pp.19-22.
2. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X, Judy PF, Cody DD. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 2011, Nov, No.197(5), pp.1165-9.
3. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*, 2006, No.355, pp.1763-1771
4. G.Ismailova, R.Rakhimzhanova Screening for early lung cancer detection with the low-dose computer tomography *J Clin Med Kaz*, 2014, No.2(32), pp.21-25.
5. ISD Scotland. Information and Statistics. Lung cancer and mesothelioma. Available from: <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Cancer-Statistics/Lung-Cancer-and-Mesothelioma/>
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013, No.63, pp.11-30.
7. Rak legkogo: mery preduprezhdenija i ranee vyjavlenie I Evrazijskij s#ezd gerontologov, Astana. *Vestnik Medicinskogo centra Upravdelami Prezidenta RK*. 2015, No.(58), p.210
8. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>
9. PrabhatJha, ChinthanieRamasundarahettige, Victoria Landsman, Brian Rostron, Michael Thun, Robert N. Anderson, Tim McAfee, and Richard Peto 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States *N Engl J Med* 2013, No.368, pp.341-350.
10. Llewellyn Smith, Louise A. Brinton, Margaret R. Spitz, Tram Kim Lam, Yikyung Park, Albert R. Hollenbeck, Neal D. Freedman, and Gretchen L. Gierach Body Mass Index and Risk of Lung Cancer Among Never, Former, and Current Smokers *J Natl Cancer Inst*. 2012, No. 104(10), pp.778-789.
11. El-Zein M, Parent ME, Nicolau B, Koushik A, Siemiatycki J, Rousseau MC. Body mass index, lifetime smoking intensity and lung cancer risk. *Int J Cancer*. 2013 No.133(7), pp.1721-31.
12. Thomas W. Winkler, Anne E. Justice, Mariaelisa Graff, LlildaBarata, Mary F. Feitosa, Su Chu, Jacek Czajkowski, TõnuEsko et al. The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: *A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study PLoS Genet*. 2015, No.11(10), p.1005378.
13. Vincenzo Bagnardi, Giorgia Randi, Jay Lubin, Dario Consonni, Tram Kim Lam, Amy F. Subar, Alisa M. Goldstein, SholomWacholder, Andrew W. Bergen, Margaret A. Tucker, Adriano Decarli, Neil E. Caporaso, Pier Alberto Bertazzi and Maria Teresa Landi Alcohol Consumption and Lung Cancer Risk in the Environment and Genetics in Lung Cancer Etiology (EAGLE) Study *Am. J. Epidemiol.*(2010), No.171 (1), pp.36-44. doi: 10.1093/aje/kwp332
14. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA, Colditz G, Feskanich D, Goldbohm RA, Harnack L, Miller AB, Rimm E, Rohan TE, Sellers TA, Virtamo J, Willett WC, Hunter DJ. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2005, No.82(3), pp.657-67.
15. Michael T. Jaklitsch, Francine L. Jacobson, John H. M. Austin, John K. Field, James R. Jett, ShafKeshavjee, Heber MacMahon, James L. Mulshine, Reginald F. Munden, Ravi Salgia, Gary M. Strauss, Scott J. Swanson, William D. Travis, and David J. Sugarbaker, The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, No.144, pp.33-8.
16. Sanchez-Salcedo P, Wilson DO, de-Torres JP, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, Alcaide AB, Pueyo J, Bastarrika G, Seijo LM, Pajares MJ, Pio R, Montuenga LM, Zulueta JJ. Improving selection criteria for lung cancerscreening.The potential role of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015, No.191(8), pp.924-31. doi: 10.1164/rccm.201410-1848OC.
17. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoSOne*. 2013, No.8(8), e71379. doi: 10.1371.
18. Henschke CI, Boffetta P, Yankelevitz DF, Altorki N. Computed tomography screening: the international earlylungcanceractionprogram experience. *ThoracSurgClin*. 2015, No.25(2), pp. 129-43. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.12.001.
19. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Boffetta P, Smith JP; International Early Lung Cancer Investigators. The impact of the regimen of screening on lung cancer cure: a comparison of I-ELCAP and NLST. *Eur J Cancer Prev*. 2015, No.24(3), pp.201-8. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000065.
20. Flores R, Bauer T, Aye R, Andaz S, Kohman L, Sheppard B, Mayfield W, Thurer R, Smith M, Korst R, Straznicka M, Grannis F, Pass H, Connery C, Yip R, Smith JP, Yankelevitz D, Henschke C, Altorki N; I-ELCAP Investigators. Balancing curability and unnecessary surgery in the context of computed tomography screening for lung cancer. *J ThoracCardiovasc Surg*. 2014, No.147(5), pp.1619-26. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.11.001. Epub 2013 Dec 9.
21. Wagnetz U, Menezes RJ, Boerner S, Paul NS, Wagnetz D, Keshavjee S, Roberts HC. CT screening for lung cancer: implication of lung biopsy recommendations. *AJR Am J Roentgenol*. 2012, No.198(2), pp.351-8. doi: 10.2214/AJR.11.6726.
22. Xu DM, Lee IJ, Zhao S, Rowena Y, Farooqi A, Cheung EH, Connery CP, Frumiento C, Glassberg RM, Herzog G, Peeke J, Scheinberg P, Shah P, Taylor J, Welch L, Widmann M, Yoder M, Yankelevitz DF, Henschke CI. CT screening for lung cancer: value of expert review of initial baseline screenings. *AJR Am J Roentgenol*. 2015, No.204(2), pp.281-6. doi: 10.2214/

AJR.14.12526. Epub 2014 Oct 28.

23. Indranath Ghosh, Debojyoti Bhattacharjee, Anjan Kumar Das, Goutam Chakrabarti, Anindya Dasgupta, Subir Kumar Dey Diagnostic Role of Tumour Markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in Lung Cancer, 2013, Vol.28, Issue 1, pp. 24-29.
24. Zhi XY, Wu YL, Bu H, Cheng G, Cheng Y, Du X, Han BH, Jiang GN, Jiao SC, Liu DR, Liu LX, Lu Y, Ma SL, Shi YK, Wang CL, Wang J, Wang TY, Yang Y, Zhou QH Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2011) *J Thorac Dis.* 2012, No.4(1), pp.88–101.
25. Pang L, Wang J, Jiang Y, Chen L. Decreased levels of serum cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 predict objective response to chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med.* 2013, No.6(2), pp.355-360.