

A tüdőrák szűrése

Barta Péter dr. ■ Losonczy György dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A szerzők áttekintést adnak a tüdőrák szűrésének aktuális helyzetéről, bemutatják a paradigmaváltást jelentő legújabb eredményeket. Bemutatják a régebbi, illetve a tüdőrákszűrés kérdését ismét a nemzetközi érdeklődés célkeresztjébe helyező legújabb eredményeket.

Orv. Hetil., 2012, 153, 904–907.

Kulcsszavak: tüdőrák, szűrés, CT, biomarker, halálozás, túlélés, költséghatékonyság

Screening for lung cancer

The authors give an overview about the novel results and shifting paradigm of lung cancer screening. They also summarize the results of previous and most recent clinical trials, which re-directed the international interest on lung cancer screening. Orv. Hetil., 2012, 153, 904–907.

Keywords: lung cancer, screening, CT, biomarker, mortality, survival, cost effectiveness

(Beérkezett: 2012. április 4.; elfogadva: 2012. április 26.)

Rövidítések

ACS = American Cancer Society; BAC = bronchioloalveolaris carcinoma; DLCST = Danish Lung Cancer Screening Trial; ELCAP = Early Lung Cancer Action Project; LDCT = low-dose CT; MILD = Multicentric Italian Lung Detection; MLP = Mayo Lung Project; NELSON = Dutch-Belgian Randomised Lung Cancer Screening Trial; NLST = National Lung Screening Trial; PLCO = Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian trial; VDT = volumen doubling time

Hazánk tüdőrák-mortalitási és -incidencia mutatói alapján a világsők között van, a férfiak tüdőlaphám-carcinómáját tekintve abszolút világsők vagyunk [1]. A betegek több mint kétharmada alarmírozó tünetek hiányában későn kerül felfedezésre, amely esetben kuratív műtét lehetősége már kizárt. A betegség előrehaladott formájában szenvedő, inoperábilis betegek számára a kemoterápiás, sugárterápiás és újabban elérhető célzott molekuláris terápiák, illetve ezek kombinációja egyre hosszabb túlélést biztosítanak, de definitív gyógyulás esélyéről ma is majdnem kizárólag a korai stádiumban felfedezett, műtéten vagy irradiáción átesett betegek esetén beszélhetünk. Mindez a tüdőrákszűrés kérdésének óriási jelentőséget kölcsönöz. Egy hatékony szűrési módszer tehát nemcsak a túlélési időt növelné, hanem a tüdőrák okozta halálozás csökkentése terén is elhozná a várt áttörést.

Előzmények:

Mellkasröntgen-alapú szűrési próbálkozások

1951 és 1975 között tíz prospektív mellkasröntgen-alapú tüdőrákszűrési vizsgálat történt [1]. Az MLP egy randomizált, kontrollált vizsgálat volt, amelybe 1971 és 1983 között 9211 férfi dohányost vontak be. A betegek egy része négyhavonta röntgen- és köpetcitológiai vizsgálaton esett át, míg a kontrollcsoport részére ugyan-ezen szűrést csak javasolták. Az MLP és egy hasonló, nagy esetszámú csehszlovák vizsgálat eredményei alapján a röntgen- (és köpetcitológiai) szűrés a tüdőrák-mortalitást nem csökkentette, habár a szűrési csoportban korábbi stádiumban fedezték fel az eseteket. Következésképpen az ACS ajánlása a röntgenszűrés mint másodlagos prevenció helyett az elsődleges prevencióra (elsődlegesen dohányzásleszoktatásra) helyezte a hangsúlyt. Az Amerikai Egyesült Államokban és Nyugat-Európában megindult sikeres dohányzásleszoktató kampányok hatására a tüdőrák-halálozás ma már évek óta csökkenőben van.

Később utólagos statisztikai elemzéssel mutattak rá az MLP és a korábban említett csehszlovák vizsgálat komoly hiányosságaira [2]. Megfelelő statisztikai erő hiánya mellett a fenti vizsgálatokban a kontrollcsoportban nagyszámú, vizsgálaton kívüli röntgenvizsgálat tör-

tént. Másfelől megkérdőjelezhető a röntgenvizsgálat mint módszer érzékenysége, hiszen a korai tüdőrák észlelése 1 cm átmérőnél kisebb elváltozások esetén majdnem lehetetlen feladat. Kijavított statisztikai tervezés mellett a PLCO rákszűrési vizsgálat indult, amelyben évenkénti öt elvégzett röntgenvizsgálatnak a tüdőrák-mortalitásra gyakorolt hatását vizsgálják. A PLCO teljes eredménye 2015-re várható. A statisztikai erő növeléséhez az MLP utánkövetési idejét utólag meghosszabbították, majd 20,5 év után, 1996-ban – meglepő módon – *magasabb* tüdőrák-mortalitást igazoltak a szűrte, mint a nem szűrte csoportban (4,4 ezrelék vs. 3,9 ezrelék) [3]. Eközben a szűrte csoportban a kezdetibb stádiumú tüdőrákok predominanciája, illetve átlagos 16 éves betegségtúlélés volt megfigyelhető, a nem szűrte csoportban tapasztalt ötéves túléléssel szemben. A szűrés hatására tehát lényegesen jobb túlélési mutatók ellenére rosszabb specifikus halálozást észleltek. A látszólagos ellentmondás feloldására több magyarázat is lehetséges. Az egyik – részben máig vitatott, de legfontosabb – a szűrési csoport túldiagnosztizáltsága, azaz olyan malignus esetek felfedezése és kezelése, amelyek klinikailag indolens lefolyásúak, nem bírnak jelentőséggel, illetve nem vezetnének halálhoz.

Az LDCT-szűrés potenciális előnyei és csapdái

Az 1990-es évek elején a multidetektoros CT-technológia megjelenésével a tüdőrákszűrés kérdése ismét a tudományos figyelem fókuszába került. Kiszámolható egy elváltozás térfogata és utánkövetés esetén annak térfogat-duplázódási ideje (VDT) is. Az elsőként publikált eredmények az ELCAP vizsgálatból származtak, amelyek közel 90%-os 10 éves tüdőrákmentes túlélést mutattak az LDCT-vel szűrte, hatalmas többségben I. stádiumban kiemelt betegek között [4]. Mindez 20 év elteltével a tüdőrák szűrésének kérdését ismételten a tudományos és a nem tudományos közvélemény célkeresztjébe állította. Öt obszervációs vizsgálat eredményét összesítő metaanalízis alapján 13 122 kiindulási CT és 10 245 évenkénti utánkövetéses CT eredményét értékelték ki. A kiindulási CT-n a daganatok 55–85%-a volt észlelhető, az utánkövetéses CT-ken pedig a daganatok 60–100%-a I. stádiumú volt. Ez lényegesen jobb eredmény, mint az I. stádium aktuális klinikai gyakorlatban tapasztalt körülbelül 15%-os előfordulási aránya. A kiindulási CT-felvételeken a tünetmentes állapotban felfedezett tüdőrákarány 0,4–2,7% között mozgott, míg az utánkövetéses CT-felvételeken ez a szám 0,07–1,1% közé esett. A kevés CT-szűrés mellett felfedezetlenül maradt eset vagy centrális légutakból kiinduló, leginkább bronchoszkópiával, köpetcitológiával felfedezhető daganat (döntően laphámrákos esetek), egy másik része pedig két CT-szűrési epizód között gyorsan megjelenő és növekvő (úgynevezett interim) esetek (döntően kissejtes

tüdőrák) voltak. Számos további összefoglaló vizsgálat igazolta az LDCT kiváló diagnosztikus készségeit. Az operábilis korai stádiumok 38–66%-os előfordulása mellett a CT szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív prediktív értéke – ebben a sorrendben – 81%, 81%, 8% és 99% volt [5]. Az alacsony pozitív prediktív érték alapvető oka, hogy a CT-vel felfedezett – malignitásra gyanús – apró elváltozások többsége jóindulatú (például adenoma, tuberculoma, sarcoidosis, gombafertőzés) vagy esetleg a statisztikai torzítást okozó túldiagnosztizáltság formájában jelentkező indolens lefolyású tüdőrákesetek közé tartozik. A tüdőrákszűrési vizsgálatokba bevontak (általában 50 év feletti erős dohányos, leszokott erős dohányos, de szigorúan tünetmentes egyedek) körében a kiindulási CT-felvételen az esetek akár 50%-ában(!) legalább egy nem meszes nodulust találnak. Az ily módon kiemelt esetek többsége tüdőrák szempontjából egyértelműen álpozitív.

A tüdőrák előfordulása mind mellkasröntgen-, mind LDCT-szűrési csoportokban rendszeresen magasabb a szokásos vagy modellszámítások alapján vártnál. Ennek a már említett túldiagnosztizáltság és az észlelésig eltelt idő (lead-time) okozta torzítás lehet a legvalószínűbb magyarázata. Egy lassan növekvő, tünetmentes tüdőadenocarcinoma CT-szűrés mellett akár öt-tíz évvel korábban felfedezésre kerülhet, mintha ugyanezt a daganatot később tünetek alapján diagnosztizálnák. Ha két időpont (CT-felfedezés vs. tüneti felfedezés) között az illető más okból elhalálozik, akkor az eset a CT-szűrési csoportban hamisan magasabb daganat-előforduláshoz járul hozzá. Azonban ugyanezen indolens lefolyású daganat korai CT-alapú észlelése és következményes eltávolítása – jelen példánál maradván – extra 10 év (nem valós) túlélési előnyként is megjelenhet, erősen befolyásolva az eredményeket. Értelemszerű, hogy kellően hosszú utánkövetési idő és megfelelő kontrollcsoport alkalmazásával a fenti statisztikai torzítások csökkenthetők, de teljességgel nem kiküszöbölhetők. A napi klinikai gyakorlatban ritkán találkozunk indolens, nem növekvő, esetleg spontán visszafejlődő tüdőrákkal, amely esetek majdnem mindig a biológiai és klinikai értelemben is leginkább heterogén adenocarcinomák közül kerülnek ki. A CT-szűrési vizsgálatok egyik fontos érdeme, hogy pontosabb képet ad az indolens lefolyású tüdőrákokról, és megismerhetővé, mérhetővé teszi a preklinikai tüdőrákok növekedési ütemét, biológiai viselkedését [6].

LDCT-alapú tüdőrákszűrés hatékonysága és eredményei

Mint korábban röviden említettük, az ELCAP nemzetközivé terebélyesedő vizsgálócsoportja, az I-ELCAP elsőként számolt be hosszú távú túlélési adatokról. 32 000 tünetmentes, dohányzó vagy exdohányos egyén kiindulási és évenkénti utánkövetéses CT-vizsgálati ered-

ményeit összegezték. Az I-ELCAP vizsgálat nem alkalmazott kontrollcsoportot. A betegek túlnyomó többségét I. stádiumban emelték ki, akiknek tízéves túlélése 88% volt, szemben az ebben a stádiumban közismert 60–70%-os ötéves túléléssel. Az eltávolított 484 daganat mindegyike szövettanilag rosszindulatú tüdőrák volt. Egyértelmű összefüggés mutatkozott a daganat átmérője és a nyirokcsomóáttétek megléte között: 15 mm daganatátmérő alatt 91%, míg 35 mm felett 55% volt az N0 stádium előfordulási aránya [5]. Japánból hasonló 10 éves túlélési adatokkal szolgáltak (83,1% összesített és 82,6% daganatspecifikus túlélés) 5480 személy (kor: 40–74 év) 13 037 CT-je alapján [7]. A japán tanulmányban 55% volt a nemdohányzók aránya, akikben a BAC-előfordulás lényegesen gyakoribbnak mutatkozott. Noha *Henschke és mtsai* az I-ELCAP eredményei alapján a tüdőrák gyógyíthatóvá válásáról és nemzeti CT-szűrési programok indításának szükségességéről beszéltek, a korábban említett elkerülhetetlen statisztikai torzítások, valamint a randomizáció és kontrollcsoport hiánya miatt a szűrés mortalitásra gyakorolt feltételezett kedvező hatása erősen megkérdőjelezhető maradt.

Európában hat randomizált, kontrollált vizsgálat zajlik (NELSON, DLCST, MILD, ITALUNG, DANTE, LUSI, valamint a legújabb brit vizsgálat), amelyek összesen 32 000 ember bevonásával a CT-alapú szűrés vs. standard ellátás viszonylatában keresik a választ a tüdőrák CT-alapú szűrésének hatékonyságára [8]. Az egyes vizsgálatok a CT-k közötti időszak hosszában és a szűrési CT-k számában egymástól eltérnek. A NELSON vizsgálatba 15 750 személy került bevonásra, az utolsó CT-kör 2011-ben zárult [9], az indulási és első CT között egy év, majd a további két CT-időpont között kettő, valamint kettő és fél év telt el. A DLCST és a DANTE összesen 5380 résztvevője öt egymást követő évben esett át CT-szűrésen, és ugyancsak öt év alatt öt CT-t terveznek a még bevonási szakban lévő német LUSI vizsgálatban is. Előremutató a MILD protokollja, amelyben 10 év alatt az egyik karban kétevente ismételve összesen öt, a másik karban évente ismételve összesen tíz mellkas-CT-vel szűrik a résztvevőket. Az összesített európai eredményekre 2015-ig várunk kell.

Átütő erővel hatott azonban 2011 őszén, hogy a 2002-ben indított *randomizált, kontrollált amerikai NLST vizsgálat* [10] a világon elsőként ötéves utánkövetés mellett igazolta a tüdőrák-mortalitás szignifikáns csökkenését három éven keresztül LDCT-vel szűrt egyedek körében. Az NLST-ben 53 300 személy bevonásával (55–74 éves, >30 csomagév dohányexpozíció) az évenkénti LDCT hatását az évenkénti mellkasröntgenszűréssel vetették össze. 2010 októberéig a CT-szűrési csoportban 354, a röntgenszűrési csoportban 442 tüdőrák okozta haláleset történt. Az adatelemzési bizottság a 20,3%-os tüdőrákmortalitás-csökkenésre és a 7%-os teljes halálozáscsökkenésre tekintettel a vizsgálat eredményét pozitívnak nyilvánította, és a vizsgálatot a tervezett idő

előtt lezárta. Az eredmények úttörő jellegűek, gyökeresen megváltoztatták a tüdőrák szűrésével és megelőzésével kapcsolatos negativisztikus álláspontot. Az NSLT és a folyó európai vizsgálatok várt hasonló pozitív eredményei a népegészségügyi tüdőrákszűrési programok megindulását is eredményezhetik.

A halálozási mutatók javításán túl fontos szempont, hogy a CT-szűrés jelentette előnyök túltegyenek a belőle fakadó hátrányokon. Előnyként könyvelhető el, hogy a CT-szűrési program ideális terepe lehet a dohányzásle szoktatásnak. A NELSON vizsgálatban – a többi hasonló vizsgálatban észlelttel közel egyezően – 14,5% volt a dohányzást elhagyók aránya, amely lényegesen magasabb, mint a szűrési programon kívül észlelt 3–7%-os arány. A szűrés relatív kevés haszonélvezője mellett sokkal nagyobb esetszámban fordulhatnak elő az álpozitív eredmények miatt esetleg tartósan aggódó, szorongó és/vagy jelentősebb morbiditással és mortalitással járó invazív kivizsgáláson áteső betegek. Érdekes, hogy a legtöbb tüdőrák-LDCT szűrési vizsgálatban az életminőségi mutatók a szűrt csoportban mégsem mutattak érdemi romlást. Az életminőségi mutatókat leginkább negatívan befolyásoló tényező a CT-szűrés eredménye, a várakozással eltelt idő hossza és annak a megélése volt, amit az érintett személy a tüdőrák valós kockázatából megértett.

A szűrési hatékonyság fontos mutatójáról, a betegség okozta egy haláleset megelőzéséhez szükséges bevonandó esetszámról, az úgynevezett NNS-ről (number needed to screen) a tüdőrák-CT-szűrés esetében [11] matematikai modell alapján már előzetes számítások készültek. Az eredmény NNS = 208 volt, amely lényegesen kevesebb, mint az elfogadott emlőrák- és prosztatarák-szűrési programok NNS-ei, és közel esik az NSLT-ben kapott NNS = 300 értékhez.

Minden szűrési program egyik sarokszáma az úgynevezett életminőséghez igazított megnyert életevek száma (quality-adjusted life-year gain, QALY). Pontos számítások elvégzéséhez a még zajló európai randomizált vizsgálatok eredményére is szükség lesz. Az NLST vizsgálócsoportja azonban a tüdőrák esetében az LDCT-szűréssel kiemelték esetén a nyert életevek számát a mai ismereteink alapján átlag 15 évnek veszi. Költséghatékonyság szempontjából döntő lehet a dohányzó vagy már leszokott betegek szűrés előtti további alcsoportokra bontása, mivel a tüdőrák kialakulásának kockázata dohányos nők esetén 11%, míg a dohányos férfiak esetén 17%. A ma elérhető epidemiológiai tüdőrákkockázat-becselő modellek ereje gyenge. További epidemiológiai rizikófaktorok, a szérum vagy kilégzett levegő prognosztikai (bio)markereinek bevonásával a meglévő epidemiológiai modellek jelentősen javíthatóak lennének. Minden bizonnyal az NLST áttörő eredményei újabb lendületet adnak majd ennek a kutatási iránynak is. Az NLST alapján *Kohn és mtsai* [12] 48 000 USD-ra becsülték egy megnyert életév árát.

LDCT-szűrésre vonatkozó kilátások, aktuális ajánlások

1998-ban az olaszországi Varese-ben tartott „International Conference on Prevention and Early Diagnosis of Lung Cancer” konferencia konszenzusos állásfoglalása 2000-ben jelent meg, amely a klinikai vizsgálatokon kívüli CT-alapú tüdőrákszűrésben való részvételt még javasolta, míg az ACS a fenti javaslatlal egyezően kizárólag a lehetséges haszon és kockázat pontos ismertetése utáni bevonással, minőségi kontrollal, utánkövetéssel zajló klinikai vizsgálatokban való részvételt ajánlotta. 2005 után a beteg és orvosa számára lehetőségként megjelent a klinikai vizsgálaton kívüli LDCT-szűrésben való részvétel is [13]. Az NLST-eredmények ismertté válása után a comói konszenzus a helyi (például országos, megyei) tüdőrák-CT-szűrési programok indításának lehetőségét szabadon hagyta, azt az NLST és a folyó európai randomizált kétkaros vizsgálatok további részletes eredményeitől, az adott régió infrastrukturális fejlettségétől, egészségügyi költségvetésétől tette függővé. Egyik legfontosabb nyitott kérdés továbbra is a szűrésbe bekerülők pontos körének kijelölése lehet, mert a szűrésbe bevont kör tüdőrák-prevalenciájának emelése a szűrés hatékonysága és költséghatékonyasága nagyfokban javítható. Szoftveres automatizálásra szorulhat a pulmonalis nodulusok kiemelésének kritériumrendszerre, azok térfogatbeli és egyéb minőségi mutatókban bekövetkezett (például a tömör árnyékot adó komponens aránya) változásának követése.

A tömegessé váló CT-szűrési eredmények nem tüdőrákkal kapcsolatos eredményeit is egyre több kutatócsoport vizsgálja. Tekintve, hogy a szűrési célcsoport dohányzó és korábban dohányzott személyekből áll, közöttük gyakori a CT-vel frissen felfedezett emphysema és coronariasclerosis. Ezen betegek kiemelése LDCT-vel megoldható lenne. Mind az ischaemiás szívbetegek, mind a COPD aluldiagnosztizált népbetegségek, amelyek felfedezése idejekorán megtörténhetne. Mindezen másodlagos hatásokat is vizsgáló költséghatékonyasági elemzések még nem láttak napvilágot.

Nem radiológiai alapú tüdőrákszűrés lehetőségei

A 15q24-25 kromoszómaszakaszon található nikotinos acetil-kolin receptor egy variánsának a tüdőrák gyakoribb előfordulásával való összefüggését írták le [14]. Ígéretes módszer lehet az úgynevezett tumorasszociált antigének ellen termelt autoantitestek vérből történő kimutatása. Ezen autoantitestek lebomlása lassú és megjelenésük akár egy-három évvel megelőzheti a daganat radiológiai észlelését. *Qiu és munkatársai* szerint annexin I, 14-3-3-théta és RPSA-ellenes autoantitestek együttes detektálásával a tüdőrák kimutatása 51% érzékenységgel és 82% specificitással volt lehetséges [15]. Dohányosokban nyolcszoros tüdőrákkockázatot talál-

tak, amennyiben vizeletükben nitrózaminmetabolitok mutathatók ki [16]. A kilégzett levegőből kimutatható szerves illékony anyagok vizsgálata is ígéretes [17].

Irodalom

- [1] *Strauss, G. M., Gleason, R. E., Sugarbaker, D. J.*: Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest*, 1995, 107 (Suppl. 6), 270S–279S.
- [2] *Strauss, G. M., Gleason, R. E., Sugarbaker, D. J.*: Screening for lung cancer re-examined. A reinterpretation of the Mayo Lung Project randomized trial on lung cancer screening. *Chest*, 1993, 103 (Suppl. 4), 337S–341S
- [3] *Marcus, P. M., Bergstrahl, E. J., Fagerstrom, R. M., et al.*: Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1308–1316.
- [4] *The I-ELCAP investigators*: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 1763–1771.
- [5] *McWilliams, A., Mayo, J., MacDonald, S., et al.*: Lung cancer screening: a different paradigm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 168, 1167–1173.
- [6] *Hillerdal, G.*: Indolent lung cancers – time for a paradigm shift: a review. *J. Thorac. Oncol.*, 2008, 3, 208–211.
- [7] *Sone, S., Nakayama, T., Honda, T., et al.*: Long-term follow-up study of a population-based 1996–1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer*, 2007, 58, 329–341.
- [8] *Van Klaveren, R. J.*: Lung cancer screening. *Eur. J. Cancer*, 2011, 47 (Suppl. 3), S147–S155.
- [9] *Zhao, R.*: NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*, 2011, 11, S79–S84.
- [10] *The National Lung Screening Trial Research Team*: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 395–409.
- [11] *Chien, C. R., Chen, T. H.*: A Bayesian model for age, period, and cohort effects on mortality trends for lung cancer, in association with gender-specific incidence and case-fatality rates. *J. Thorac. Oncol.*, 2009, 4, 167–171.
- [12] *Kohn, M. A.*: Reduced lung-cancer mortality with CT screening. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 2036–2037, author reply 2037–2038.
- [13] *Smith, R. A., Cokkinides, V., Brawley, O. W.*: Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J. Clin.*, 2009, 59, 27–41.
- [14] *Hung, R. J., McKay, J. D., Gaborieau, V., et al.*: A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*, 2008, 452, 633–637.
- [15] *Qiu, J., Choi, G., Li, L., et al.*: Occurrence of autoantibodies to annexin I, 14-3-3 theta and LAMRI in prediagnostic lung cancer sera. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26, 5060–5066.
- [16] *Yuan, J. M., Koh, W. P., Murphy, S. E., et al.*: Urinary levels of tobacco-specific nitrosamine metabolites in relation to lung cancer development in two prospective cohorts of cigarette smokers. *Cancer Res.*, 2009, 69, 2990–2995.
- [17] *Horváth, I., Lázár, Z., Gyulai, N., et al.*: Exhaled biomarkers in lung cancer. *Eur. Respir. J.*, 2009, 34, 261–275.

(Barta Péter dr.,
Budapest, Diós árok 1/C, 1125
e-mail: barta_md@hotmail.com)