Witold Rzyman[1], Joanna Didkowska[2], Robert Dziedzic[1], Tomasz Grodzki[3], Tadeusz Orłowski[4], Edyta Szurowska[1], Renata Langfort[4], Wojciech Biernat[1], Tadeusz Jędrzejczyk[1], Wojciech Dyszkiewicz[5], Tomasz Zdrojewski[1], Ewa Jassem[1], Sergiusz Nawrocki[6], Dariusz M. Kowalski[2], Mariusz Adamek[6]

[1]Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii, Instytut w Warszawie
[3]Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
[4]Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
[5]II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
[6]Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
[7]Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
[8]Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut w Warszawie
[9]Katedra Kardio-Torakochirurgii, Klinika Torakochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
[10]Zakład Zdrowia Publicznego i Medycyny Społecznej Gdański Uniwersytet Medyczny
[11]Zakład Prewencji i Dydaktyki, Gdański Uniwersytet Medyczny
[12]Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
[13]Katedra i Klinika Pneumonologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
[14]Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Recenzenci:
Adam Antczak, Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katarzyna Dziadziuszko, Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Jesper Holst Pedersen, University of Copenhagen, Department of Cardiothoracic Surgery, Rigshospitalet, Copenhagen, Dania

Wytyczne i zalecenia zespołu ekspertów dotyczące wykrywania wczesnego raka płuca w Polsce

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R et al. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. Adv Respir Med. 2018; 86(1): 53–74. doi 10.5603/ARM.2018.0009

Streszczenie

Wstęp: Rak płuca jest najczęstszym nowotworem w Polsce i na świecie oraz pierwszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu złośliwego. W 2030 roku liczba zachorowań na ten nowotwór wzrośnie według oceny szacunkowej o 50% w stosunku do tego roku, co wiąże się głównie ze starzeniem społeczeństwa. Palenie tytoniu jest przyczyną zachorowania u prawie 90% chorych na raka płuca. Wskaźnik zgony/zachorowania wynosi 0,87 i jest jednym z najwyższych. Odsetek przeżyć pięcioletnich w Polsce wynosi 13,4%. W 2015 roku wprowadzono w USA badania przesiewowe przy zastosowaniu niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) do codziennej praktyki lekarskiej po opublikowaniu wyników największego randomizowanego badania *National Lung Screening Trial*. W Polsce i Europie wprowadzenie badań przesiewowych wydaje się również konieczne, jednak socjo-ekonomiczne uwarunkowania i odmienny niż w Stanach Zjednoczonych sposób finansowania ochrony zdrowia sprawia, że na razie dominuje postawa wyczekująca na wyniki europejskiego randomizowanego badania NELSON.

Materiał i metody: Podczas spotkania grupy ekspertów na konferencji Torakoneptunalia 2016 w Jastarni podjęto decyzję o podsumowaniu i wydaniu w postaci zaleceń/stanowiska wobec aktualnych danych na temat badań przesiewowych raka płuca przy zastosowaniu NDTK. Dokument przygotował zespół, w skład którego wchodzą radiolog, chirurdzy klatki piersiowej, pneumonolodzy, onkolog kliniczny, radioterapeuta, epidemiolodzy, interniści, specjaliści ds. prewencji i patomorfolodzy. Obejmuje on stan wiedzy na temat raka płuca, diagnostyki i leczenia oraz zalecenia dotyczące przeprowadzania badań wczesnego wykrywania raka płuca metodą NDTK. Zalecenia dotyczą sposobu prowadzenia badań, wymogów wobec zespołów przeprowadzających badania oraz wymogów dla specjalistów diagnostyki obrazowej (radiologów), patomorfologów i chirurgów uczestniczących w diagnostyce i leczeniu chorych.

Adres do korespondencji: Witold Rzyman, Katedra I Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Gdański Uniwersytet Medyczny, tel: 58 349 31 30, e-mail: wrzyman@gumed.edu.pl
Praca wpłynęła do redakcji: 12.09.2017 r.
Copyright © 2018 PTChP

Wyniki: W oczekiwaniu na wyniki badania NELSON i po opublikowaniu europejskiego stanowiska wobec sposobu prowadzenia badań przesiewowych raka płuca zespół wielodyscyplinarny przedstawia stanowisko Grupy Ekspertów, stanowiące podstawę do opracowania działania w zakresie wczesnego wykrywania raka płuca w Polsce w nadchodzącym okresie.
Wnioski: Głównym sposobem mającym na celu zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca jest pierwotna i wtórna profilaktyka. Rzucenie palenia jest zadaniem pierwszoplanowym, jednak bez wprowadzenia skutecznego programu badań przesiewowych nie ma możliwości poprawy wyników leczenia tej choroby.

Słowa kluczowe: skrining raka płuc, wczesne wykrywanie, profilaktyka wtórna

Spis treści:

1. Epidemiologia i leczenie raka płuca na świecie, w Europie i w Polsce 51
2. Wykrywanie raka płuca 52
3. Badania przesiewowe w USA, Europie, Polsce 53
4. Sposób wprowadzenia badań przesiewowych w Polsce i w Europie 56
5. Oczekiwane wyniki wprowadzenia przesiewu 56
6. Zagrożenia i problemy związane z wprowadzeniem badań przesiewowych 57
7. Wymagania dotyczące centrum badań przesiewowych — zespół wielodyscyplinarny 58
8. Wymagania radiologiczne dotyczące sprzętu, dawki pochłanianej, oceny guzków 59
9. Populacja ryzyka i ocena ryzyka 62
10. Program antytytoniowy 64
11. Diagnostyka i leczenie zmian wykrytych w badaniach przesiewowych 65
12. Patomorfologia 66
13. Dodatkowe programy towarzyszące badaniom przesiewowym raka płuca 67
14. Ocena jakości i szkolenie/kształcenie. Rejestracja i certyfikacja centrów 68
15. Rola chirurgów we wprowadzaniu badań przesiewowych 69

1. Epidemiologia i leczenie raka płuca na świecie, w Europie i w Polsce

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) rak płuca jest najczęstszym nowotworem na świecie (rocznie ok. 1,8 mln nowych zachorowań, 13% wszystkich zachorowań). Mężczyźni stanowią 68% wszystkich chorych. Rak płuca jest co roku przyczyną zgonu około 1,2 miliona osób (17% wszystkich zgonów nowotworowych) [1]. Szacuje się, że około 85–90% zgonów z powodu raka płuca jest ściśle związanych z paleniem tytoniu, a odsetek niepalących wśród osób z rakiem płuca nie przekracza 10–15% [2]. W kilku pracach poświęconych zachorowaniom na raka płuca niezależnego od czynnej ekspozycji na dym tytoniowy wykazano narażenie na niektóre czynniki kancerogenne (narażenie zawodowe, bierne palenie, zanieczyszczenia dymem w domu, smog). W tej odrębnej kategorii raka płuca niezwykle istotne znaczenie ma profil molekularny i genetyczny [3].

Częstość występowania raka płuca wykazuje duże zróżnicowanie regionalne. Ze względu na dużą śmiertelność (wskaźnik zgony/zachorowania wynosi 0,87) dane dotyczące umieralności można uznać za przybliżenie zachorowalności. Najwyższą umieralność u mężczyzn (ok. $50/10^5$) notuje się w krajach Europy Środkowo-Wschodniej (w tym w Polsce) oraz Azji Środkowej i Wschodniej. Najniższą umieralność notuje się w krajach Afryki Środkowej i Zachodniej (ok. $2/10^5$). U kobiet wzorzec występowania raka płuca jest nieco odmienny i również powiela model rozprzestrzenienia nawyku palenia: zatem najwyższa umieralność jest obserwowana w Ameryce Północnej ($34/10^5$) i Europie Północnej ($24/10^5$), w krajach Europy Środkowej (w tym w Polsce) i Azji umieralność jest nieco niższa (poniżej $20/10^5$), a najniższa w Afryce Zachodniej i na Bliskim Wschodzie (ok. $1/10^5$). W Europie w 2012 roku rak płuca był najczęstszą nowotworową przyczyną zgonu wśród mężczyzn (254 tys.; 26%), natomiast wśród kobiet stanowił 13% nowotworowych przyczyn zgonu (99 tys.). Od połowy lat 90. ubiegłego wieku w większości krajów europejskich obserwuje się malejący trend zachorowalności na raka płuca u mężczyzn [4]. Niestety, ta korzystna tendencja nie jest widoczna u kobiet, wręcz przeciwnie prognozy wskazują, że umieralność z powodu raka płuca będzie od 2012 roku wśród Europejek wyższa niż z powodu raka piersi [5]. Już w 2013 roku w krajach Unii Europejskiej obserwowano spadek umieralności z powodu raka płuca wśród mężczyzn o 6% w stosunku do 2009 roku, nato-

miast wśród kobiet wzrost o 7%, zbliżając się tym samym do stwierdzanej w grupie mężczyzn [5–7].

W Polsce raka płuca rozpoznaje się u około 14 600 mężczyzn rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi ok. $48/10^5$) i u około 7000 kobiet (ok. $18/10^5$), co stanowi odpowiednio 19% i 9% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i kobiet [6]. Od 2007 roku rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonu nie tylko u mężczyzn (31% w 2013 roku), ale także u kobiet (16% w 2013 roku) [8].

Głównym powodem epidemii raka płuca w Polsce i na świecie jest palenie tytoniu. Zostało to udowodnione zarówno w badaniach obserwacyjnych [9] jak i tych na poziomie biologicznym [10]. Związek pomiędzy paleniem tytoniu a ryzykiem rozwoju nowotworu stanowi efekt przyczynowo-skutkowy zależny od dawki ekspozycji [11]. Ograniczenie odsetka osób palących tytoń powinno być priorytetem w ochronie zdrowia i moralnym obowiązkiem każdego lekarza. Wymierne efekty takich działań zostały zademonstrowane w badaniach teoretycznych [12] i empirycznych prowadzonych również w Polce [12, 13]. Obserwowany trend w obniżeniu zachorowalności i śmiertelności z powodu raka płuca u mężczyzn w Polsce wynika z redukcji palenia tytoniu. Niestety, ten korzystny fenomen nie jest obserwowany wśród kobiet. Z populacyjnego punku widzenia najskuteczniejszym działaniem przeciwko rakowi płuca jest prewencja pierwotna prowadząca do obniżenia się odsetka osób palących papierosy.

Niska przeżywalność w przypadku raka płuca jest związana z długotrwałym bezobjawowym przebiegiem choroby i rozpoczynaniem diagnostyki już w zaawansowanym stadium. W Stanach Zjednoczonych odsetek pięcioletnich przeżyć chorych na raka płuca wynosi 17,4% [7]. Wśród 67 krajów, które uczestniczyły w badaniu CONCORD-2, odsetek 5-letnich przeżyć dla raka płuca w ostatnim obserwowanym okresie (diagnoza 2005–2009) wahał się od 2,2% w Libii do 16,5 w Szwajcarii oraz 18,7 w USA i 30,1% w Japonii. W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wzrósł z 11,4 do 13,4% [14].

2. Wykrywanie raka płuca

Objawy raka płuca zależą od stopnia miejscowego zaawansowania, typu histopatologicznego, lokalizacji guza i obecności przerzutów odległych. U części chorych, u których nie występują objawy kliniczne, rak płuca jest rozpoznawany na podstawie badań obrazowych wykonywanych z innych wskazań.

Najczęstszymi objawami guzów położonych centralnie lub wewnątrzoskrzelowo są kaszel i krwioplucie. Dalszy wzrost guzów wewnątrzoskrzelowych może powodować niedodmę, której często towarzyszy proces zapalny (manifestacją kliniczną mogą być duszność i/lub infekcje).

Guzy położone obwodowo wywołują duszność wynikającą z obturacji, a także dolegliwości związane z naciekaniem opłucnej, takie jak ból i wysięk lub destrukcja ściany klatki piersiowej. U chorych w zaawansowanym stadium choroby do najczęstszych objawów należą objawy ogólne (osłabienie, utrata masy ciała, stany podgorączkowe) oraz objawy związane z lokalizacją przerzutów (np. bóle kostne). U około 10–20% chorych występują zespoły paranowotworowe (SIADH [*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*], zespół rakowiaka, zespół Cushinga, zespół Lamberta-Eatona, osteoartropatia, hiperkalcemia) [15].

Celem diagnostyki raka płuca jest potwierdzenie obecności nowotworu złośliwego, ustalenie typu histologicznego i stopnia zaawansowania klinicznego. Główne elementy diagnostyki raka płuca stanowią badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz diagnostyka obrazowa i inwazyjna.

Podstawowym badaniem obrazowym służącym do diagnostyki chorych na raka płuca jest tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK KLP) [16]. Konwencjonalny radiogram klatki piersiowej (RTG KLP) wraz z wprowadzeniem niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) stopniowo traci na znaczeniu, choć stale jest najczęściej wykonywanym badaniem w praktyce klinicznej w Polsce.

Cele diagnostyki nieinwazyjnej to wykrywanie i ocena stopnia zaawansowania według klasyfikacji TNM (*tumor*, *nodes*, *metastases*). Największą wartość w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia i narządów odległych ma pozytonowa emisyjna tomografia (PET [*positron emission tomography*]/TK). Badania obrazowe są również użyteczne w monitorowaniu skuteczności leczenia oraz przebiegu choroby.

Radiologicznym objawem raka płuca najczęściej bywają cień okrągły, poszerzony zarys wnęki, niedodma, wysięk w jamie opłucnowej. W celu wykrycia przerzutów odległych wykonuje się wiele innych badań obrazowych (magnetyczny rezonans ośrodkowego układu nerwowego, tomografia komputerowa jamy brzusznej), w tym badanie PET/TK oraz badania radioizotopowe (scyntygrafia kośćca). U chorych kwalifikowanych do radykalnego leczenia chirurgicznego bądź radykalnej radioterapii konieczna jest ocena

wydolności oddechowej (spirometria, badanie dyfuzji) i układu sercowo-naczyniowego (EKG, ultrasonokardiografia).

Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego lub cytologicznego. Wycinki pobiera się za pomocą bronchoskopii, badania przy zastosowaniu ultrasonografii przezoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasound*), ultrasonografii przezprzełykowej (EUS, *endoscopic ultrasonography*), transtorakalnej biopsji zmian obwodowych, na drodze mediastinoskopii lub torakotomii. Uzyskany materiał jest wykorzystywany do określenia typu histologicznego nowotworu (rak drobnokomórkowy, rak gruczołowy, rak płaskonabłonkowy i in.), a także do diagnostyki molekularnej (ocena statusu mutacji w genie *EGFR*, rearanżacji w genach *ALK* i *ROS-1*.). Badanie cytologiczne pozwala na rozpoznanie raka płuca, lecz ma ograniczoną wartość w diagnostyce molekularnej. Bywa użyteczne u chorych, u których nie można uzyskać materiału tkankowego z przyczyn technicznych lub gorszego stopnia sprawności ogólnej.

Do pozytywnych prognostycznych czynników należą: niski stopień zaawansowania klinicznego, dobry stan sprawności Zubrod/ECOG 0-1, brak istotnej klinicznie utraty masy ciała (utrata ≤ 5% mc.), płeć żeńska [17].

Wśród czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych wymienia się: obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* (najczęściej delecja w eksonie 19 i substytucja w eksonie 21) oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Wystąpienie określonego typu zaburzenia molekularnego umożliwia zastosowanie ściśle zdefiniowanej terapii spersonalizowanej (erlotynib, gefitynib i afatynib u chorych z mutacją aktywującą EGFR czy kryzotynib, cerytynib czy alektynib u chorych z rearanżacją ALK). Mutacje w genie *EGFR* występują u około 10–15% chorych na raka gruczołowego w rasie kaukaskiej (30–50% u chorych rasy azjatyckiej) i nie są związane z ekspozycją na dym tytoniowy [18].

Obecność rearanżacji w genie *ALK* wiąże się ze szczególnymi cechami kliniczno-patologicznymi tj. wcześniejszym wiekiem zachorowania, u osób nigdy niepalących lub z krótkim wywiadem palenia, typem histologicznym raka gruczołowego [19].

Obecność mutacji w onkogenie *KRAS* stwierdza się u około 30% chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca. Jej obecność ściśle koreluje z paleniem tytoniu [20].

Inne biomarkery, na przykład rearanżacje w genach fuzyjnych są aktywnie badane jako potencjalne punkty uchwytu dla nowych technologii terapeutycznych.

3. Badania przesiewowe w USA, Europie, Polsce

Celem populacyjnych badań przesiewowych jest zmniejszenie umieralności w populacji ogólnej poprzez wykrycie choroby we wczesnym, bezobjawowym stadium umożliwiającym skuteczne leczenie [21]. Działania mające na celu wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia nie spełniają warunków populacyjnego badania przesiewowego. Jednak coraz większe możliwości interwencji terapeutycznych u chorych we wczesnym stadium raka płuca, które mogą wydłużać życie i poprawiać jego komfort, spowodowały rozwój badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrycia nowotworu w grupach szczególnie narażonych na czynniki ryzyka, w tym przypadku na długoletnie i intensywne palenie tytoniu. Tak rozumiane działania można uznać za badania przesiewowe w grupie podwyższonego ryzyka.

W przypadku raka płuca skrining jest skierowany do bezobjawowej subpopulacji w określonym wieku (> 50.–55. roku życia) i z ustaloną minimalną konsumpcją tytoniu (w zależności od rekomendacji co najmniej 20–30 paczkolat). Powyższe cechy definiują grupę wysokiego ryzyka ze względu na udowodniony związek typu dawka–efekt palenia tytoniu z rakiem płuca [22].

Dodatkowe czynniki ryzyka (bierne palenie, ekspozycja na radon, środowiskowe i zawodowe narażenie na karcynogeny, nienowotworowe choroby płuc jak: przewlekła obturacyjna choroba płuc [POChP], samoistne włóknienie płuc [IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*], rak płuca w wywiadzie lub rak stwierdzony u członków najbliższej rodziny) według niektórych rekomendacji mogą być również brane pod uwagę przy wyborze grupy docelowej.

Prowadzone w latach 1950–1970 badania przesiewowe z wykorzystaniem konwencjonalnych radiogramów klatki piersiowej w skojarzeniu z lub bez badania cytologicznego plwociny nie wykazały statystycznie istotnego wpływu na zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca. Potwierdzeniem są wyniki randomizowanego badania III fazy *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian* (PLCO), które wykazały, że coroczny skrining z wykorzystaniem RTG klatki piersiowej jest nieużyteczny u osób z grupy wysokiego ryzyka [23].

Od lat 90. XX wieku jako narzędzie skriningowe wykorzystuje się NDTK, która w przypadku klatki piersiowej jest bezpiecznym badaniem, bez

użycia kontrastu, o dawce promieniowania stanowiącej około 10–30% dawki standardowego badania tomograficznego klatki piersiowej. Badanie jest dedykowane wykrywaniu nieuwapnionych guzków, które mogą nasuwać podejrzenie raka płuca w zależności od ich morfologii i wielkości (guzki lite, częściowo lite, typu „mlecznej szyby"). Niskodawkowa tomografia komputerowa ma mniejszą wartość w diagnostyce guzków o nielitej morfologii oraz zmian o typie mlecznej szyby (GGN, *ground glass nodules*).

Mała wartość warstwy rekonstrukcyjnej umożliwia wykrywanie zmian o niewielkich rozmiarach (wysoka czułość) zarówno łagodnych, jak i złośliwych [24, 25]. Badanie NDTK pozwala na diagnostykę innych patologicznych zmian w śródpiersiu, oskrzelach, w miąższu płuca oraz naczyniach krwionośnych, a także w objętych nim narządach nadbrzusza.

Na podstawie analiz badań obserwacyjnych prowadzonych w Japonii, Stanach Zjednoczonych oraz Niemczech udowodniono, że za pomocą NDTK można wykryć około 85–93% nowotworów płuca w I stopniu zaawansowania klinicznego [26].

Wynik przeprowadzonego nierandomizowanego, międzynarodowego badania *International Early Lung Cancer Action Program* (I-ELCAP) z udziałem ponad 31 tysięcy osób z grupy podwyższonego ryzyka, potwierdził, że NDTK jest skutecznym narzędziem w wykrywaniu wczesnego raka płuca (85% nowotworów było wykrytych w I stopniu zaawansowania). Z uwagi na krótki okres obserwacji (40 miesięcy) i niski odsetek uczestników obserwowanych dłużej niż 5 lat (tylko 20%), wyniki dotyczące odsetka 10-letnich przeżyć na poziomie 92% były jednak obarczone istotnym ryzykiem błędu statystycznego [27].

Opublikowane w 2011 roku wyniki największego do tej pory randomizowanego badania klinicznego wykorzystującego NDTK w skriningu raka płuca — *National Lung Screening Trial* (NLST) wobec RTG KLP, do którego włączono ponad 53 tysiące uczestników, wykazały 20-procentowe zmniejszenie względnego ryzyka zgonu z powodu raka płuca, a także 7-procentową redukcję względnego ryzyka zgonu z powodu innych przyczyn w grupie NDTK. Na podstawie wyników tego badania amerykańska organizacja *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) zaleca wykonywanie badania przesiewowego w kierunku raka płuca w grupie wysokiego ryzyka (> 55. roku życia i z historią palenia co najmniej 30 paczkolat) [28].

Wyniki badania NLST zmieniły codzienną praktykę kliniczną. Od lutego 2015 roku w USA *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) pokrywa koszt badań NDTK w grupie o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka płuca. Wątpliwości dotyczące rutynowego wprowadzenia tego typu postępowania, zgłaszane również przez samych autorów, dotyczą głównie wysokiego odsetka wyników fałszywie dodatnich (dodatnie wyniki w co najmniej jednej z trzech rund — 39,1%), niskiego odsetka wykrywanych nowotworów (tylko 3,5% raków), nadużywania badań diagnostycznych (*overdiagnosis*), czasami stosowania niepotrzebnych metod leczenia (*overtreatment*) w grupie poddanej badaniom przesiewowym.

Obecnie w Europie prowadzone jest prospektywne randomizowane badanie kliniczne o akronimie NELSON (*Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*), do którego włączono grupę ponad 15 tysięcy aktywnych lub byłych palaczy z historią palenia co najmniej 15 paczkolat — corocznie wykonuje się u nich NDTK [29]. W oczekiwaniu na publikację wyników tego badania europejskie towarzystwa naukowe, takie jak *European Society of Radiology* (ESR), *European Respiratory Society* (ERS) i *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS) rekomendują wykonywanie badań przesiewowych w ramach długofalowych programów prowadzonych w kompleksowo wyposażonych, wielodyscyplinarnych i certyfikowanych ośrodkach [30, 31].

Wynik kolejnego badania pilotażowego *UK Lung Screen* (UKLS) potwierdził, że możliwe jest wykrycie raka płuca we wczesnym, potencjalnie wyleczalnym stadium zaawansowania [32].

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę wybranych randomizowanych programów badań przesiewowych, w których wykorzystano NDTK.

W kilku polskich ośrodkach, między innymi w: Gdańsku, Szczecinie, Warszawie, Poznaniu i Zabrzu, przeprowadzono pilotażowe badania z wykorzystaniem NDTK klatki piersiowej u osób z grupy ryzyka. Wyniki podkreśliły skalę problemu nikotynizmu w polskiej populacji, zwróciły uwagę na rosnącą świadomość społeczną związaną z ryzykiem zachorowania na raka płuca. Potwierdzono w nich również skuteczność NDTK w wykrywaniu zmian guzkowych w płucach [39, 40].

Decyzja o przystąpieniu do badań przesiewowych powinna być wspólna dla lekarza i uczestnika badania przesiewowego oraz indywidualnie przedyskutowana szczególnie u chorych ze współistnieniem dodatkowych schorzeń.

Tabela 1. Charakterystyka wybranych randomizowanych badań przesiewowych w kierunku raka płuca

Nazwa badania	Okres prowadzenia naboru	Kryteria włączenia			Rodzaj przeprowadzonych interwencji	Wyniki programu					
		Wiek	Paczko–lata	Liczba lat niepalenia		Liczba przebadanych osób		% wykrytych nowotworów złośliwych		% wykrytego raka płuca w I stopniu zaawansowania	
						Grupa NDTK	Grupa kontrolna	Grupa NDTK	Grupa kontrolna	Grupa NDTK	Grupa kontrolna
NLST [33]	2002–2004	55–75	≥ 30	< 15	Coroczne badanie NDTK *v.* badanie RTG przez 3 lata	26 722	26 732	3,9%	3,5%	58,5%	30,7%
MILD [34]	2005–2011	> 49	≥ 20	< 10	Coroczne badanie NDTK *v.* badanie co dwa lata przez 5 lat	1152	1151	3,6%	2,7%	52,4%	51,6%
		Brak nowotworu w ostatnich 5 latach									
ITALUNG [35]	2004–2006	55–69	≥ 20	NA	Coroczne badanie NDTK przez 4 lata *v.* bez badań przesiewowych	1613	1593	4,2%	4,6%	36%	11%
DANTE [36]	2001–2006	60–75	≥ 20	< 10	Coroczne badanie NDTK przez 4 lata *v.* bez badań przesiewowych	1264	1186	5,2 %	5,9%	71,2%	22,5%
		Płeć męska									
DLCST [37]	2004–2006	50–70	≥ 20	< 10	Coroczne badanie NDTK przez 5 lat *v.* bez badań przesiewowych	2052	2052	4,9%	2,6%	50%	15,1%
		FEV_1 > 30%, zdolny do wejścia na drugie piętro bez zatrzymania									
NELSON [38]	2003–2006	50–75	≥ 15	NA	NDTK w roku 1, 2, 4 I pomiędzy 5–6 *v.* bez badań przesiewowych	7557	NA	3,4%	NA	69%	NA
LUSI	2007–2011	50–69	NA	NA	Coroczne badanie NDTK przez 5 lat oraz pomoc w rzuceniu palenia tytoniu *v.* bez badań przesiewowych	2029	2032	3,1%	1,6%	74%	9,4%
		Historia palenia tytoniu									
UKLS	2011–2014	50–75	NA	NA	Pojedyncze badanie NDTK *v.* bez badań przesiewowych	2028	2027	2,1%	NA	66,7%	NA
		≥ 5% ryzyko zachorowania na raka płuca według schematu LLP									

Objaśnienia skrótów w tekście

4. Sposób wprowadzenia badań przesiewowych w Polsce i w Europie

W Polsce i w Europie nie wprowadzono dotychczas badań przesiewowych w kierunku raka płuca na masową skalę, jak w USA i niektórych rejonach Chin. Niniejsze wytyczne dotyczące badań przesiewowych raka płuca przy zastosowaniu NDTK opierają się na założeniu, że takie badania lub pilotażowe projekty zostaną wprowadzone w Polsce w najbliższym okresie. Badania przesiewowe przy zastosowaniu NDTK są rekomendowane przez następujące dokumenty przygotowane przez europejskie organizacje i towarzystwa: „biały dokument" ERS i ESR [30], stanowisko Szwajcarskich Szpitali Uniwersyteckich [41], stanowisko *European Society of Medical Oncology* (ESMO) [42], wytyczne ESTS [31] i wytyczne *British Thoracic Society* [43]. W 2017 roku opublikowano stanowisko Unii Europejskiej dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka płuca, w których zarekomendowano wprowadzenie ich z zastosowaniem NDTK w Europie tak szybko, jak to jest możliwe [44]. W wielu krajach (Wielka Brytania, Holandia, Belgia, Dania) opracowywane są programy badań przesiewowych w kierunku raka płuca dostosowane do politycznej, ekonomicznej, epidemiologicznej i kulturowej specyfiki każdego kraju. Niniejszy dokument przygotowany przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów obejmujący wszystkie dziedziny związane z takim badaniem, doświadczonych w prowadzeniu badań przesiewowych, jest przygotowany jako podstawa do opracowania narodowego programu badań wczesnego wykrywania raka płuca.

W 2016 roku 269 tysięcy osób w Europie i 22 tysiące w Polsce zmarło z powodu raka płuca. Główną przyczyną tego faktu jest rozpowszechnienie palenia tytoniu i późne wykrywanie choroby. Badanie przesiewowe ma na celu wczesne wykrycie, skuteczne leczenie i zmniejszenie umieralności. Wprowadzenie na masową skalę badań wczesnego wykrywania raka płuca jest priorytetowym zadaniem dla systemów ochrony zdrowia w Europie i w Polsce. W Polsce przeprowadzono dotychczas 4 pilotażowe krótkoterminowe programy obejmujące wykonanie jedynie 1–3 badań u każdej z osób objętych programem. Dzięki tym programom w Szczecinie, Gdańsku, Poznaniu i Warszawie przebadano około 50 tysięcy osób i wykryto ponad 500 raków płuca w przeważającej większości w pierwszym stadium zaawansowania pozwalającego na radykalne chirurgiczne leczenie.

Publiczne instytucje zarządzające ochroną zdrowia w Europie oczekują na wyniki randomizowanego, holendersko-belgijskiego badania NELSON w 2018 roku. Sposoby wprowadzania badań przesiewowych będą z pewnością odmienne w różnych krajach Wspólnoty Europejskiej w zależności od uwarunkowań socjoekonomicznych. W Polsce należy podjąć intensywne kroki w celu przygotowania efektywnego kosztowo, wysokiej jakości programu wczesnego wykrywania raka płuca. Taki program powinien obejmować na wstępie jedynie ośrodki posiadające wielodyscyplinarny zespół doświadczony w prowadzeniu takich badań, spełniający wymogi stawiane przez większość wytycznych światowych organizacji zajmujących się badaniami przesiewowymi. Owe wymagania zostały sprecyzowane w następnym rozdziale. Na bazie doświadczeń takich ośrodków powinny być przeszkolone kolejne zespoły prowadzące badania przesiewowe o największej skuteczności i najmniejszych skutkach działań niepożądanych dla uczestników.

W europejskich krajach wprowadzanie badań przesiewowych raka płuca będzie się najprawdopodobniej opierało na doświadczeniach zebranych w innych programach przesiewowych wprowadzonych wcześniej (rak piersi, rak jelita grubego), co oznacza finansowanie tych badań w całości lub w znaczącej części przez publiczne środki finansowe, aby wyrównać szanse dostępu wszystkim społecznym grupom obywateli [45].

5. Oczekiwane wyniki wprowadzenia przesiewu

Wykrycie raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania oraz skuteczne leczenie jest głównym celem wtórnej profilaktyki tego nowotworu, co w efekcie powinno doprowadzić do zmniejszenia umieralności. Prowadzone w USA badania i projekty pilotowe w innych krajach mają na celu opracowanie algorytmu postępowania prowadzącego do znamiennego zmniejszenia efektów ubocznych i zdarzeń niepożądanych badań przesiewowych przy zastosowaniu NDTK.

Wyniki badań obserwacyjnych wykazały zwiększenie wykrywalności nowotworów we wczesnych stadiach zaawansowania (ok. 85% wykrytych raków było w I stopniu zaawansowania), co istotnie przekłada się na poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych [22].

W 2015 roku opublikowano dwie amerykańskie analizy, w których dokonano retrospektywnej weryfikacji — reanalizy danych z największego randomizowanego badania przesiewowego NLST, przy zastosowaniu kryteriów *Lung Imaging Re-*

porting and Data System (Lung-RADS™) [46, 47]. W efekcie tych badań zaproponowano podwyższenie progowej wielkości guzka płuca definiującej wynik pozytywny w NDTK KLP. Wartość tę ustalono na poziomie 6 mm. Wprowadzona zmiana pozwoliła na redukcję wyników fałszywie pozytywnych z 27,6% do 10,6% w badaniu McKee [46] oraz z 26,6% do 12,8% w analizie przeprowadzonej przez Pinsky'ego [47].

W celu standaryzacji wytycznych radiologicznych odnośnie do NDTK klatki piersiowej oraz ograniczenia wyników fałszywie dodatnich badania przesiewowego w kierunku raka płuca Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR, *American College of Radiology*) ostatecznie zaproponowało system klasyfikacji i raportowania danych według Lung-RADS™. Jest on wzorowany na innych systemach radiologicznych, na przykład *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) zaaprobowanym w badaniu przesiewowym w kierunku raka piersi, czy *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) używanym w diagnostyce raka prostaty lub *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS) pomocnym w diagnostyce raka wątrobowokomórkowego.

6. Zagrożenia i problemy związane z wprowadzeniem badań przesiewowych

Rokowanie u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) zależy ściśle od stopnia zaawansowania klinicznego. Odsetek przeżyć 5-letnich w stopniu zaawansowania IA i IB NDRP wynosi odpowiednio 49 i 45%. Odsetek przeżyć 5-letnich w stopniu zaawansowania IIA i IIB wynosi odpowiednio 30 i 31%, a w stopniu IIIA i IIIB odpowiednio 14 i 5%. Tylko około 1% chorych z NDRP w IV stadium zaawansowania przeżywa 5 lat od momentu postawienia diagnozy [48].

W badaniu NLST odsetek wykrytych raków płuca w stopniu zaawansowania IA wyniósł 40%, w stopniu IIIB 12%, a w stopniu IV 12%. W ramieniu kontrolnym z RTG KLP odsetek rozpoznań w stopniu IA wyniósł 21%, stopniu IIIB 13%, a w stopniu IV 36%. Zwiększa się więc odsetek NDRP w niższych stopniach zaawansowania, a także odsetek lobektomii w stosunku do pneumonektomii (1% w badaniach przesiewowych w stosunku do 20–30% pneumonektomii wykonywanych u chorych z obecnymi objawami choroby) [49].

Wady badań przesiewowych w kierunku raka płuca:

1. Wykrywanie zmian bez znaczenia klinicznego — wciąż brak skutecznych testów wspomagających różnicowanie fenotypu guzka złośliwego i łagodnego (badanie molekularne, diagnostyka immunologiczna, nowoczesne techniki medycyny nuklearnej i radiologii, itd.).
2. Negatywny aspekt psychosocjalny u osób nieakceptujących obserwacji „małego guzka" płuca (gdzie wymagane jest postępowanie zgodne z wytycznymi algorytmu).
3. Konieczność inwazyjnych metod diagnostyki skutkujących narażeniem na potencjalne powikłania.
4. Ryzyko przeprowadzenia operacji bezzasadnych (operowanie guzków niebędących rakami).
5. Możliwość opóźnienia rozpoczęcia leczenia zmian sugerujących łagodny charakter (postępowanie z algorytmem narzucającym interwały czasowe w obserwacji guzka).
6. „Uśpienie czujności" u palaczy na zasadzie: „skoro mamy badania wcześnie wykrywające raka płuca, to mogę dalej palić".
7. Wysokie koszty wykrycia jednego raka (w warunkach Polski to ok. 30 tys. PLN, w Europie i USA odpowiednio więcej).

Badania przesiewowe z NDTK identyfikują zarówno nowotworowe, jak i łagodne nieuwapnione guzki (wyniki fałszywie dodatnie). W badaniu NLST odsetek wyników fałszywie dodatnich był wysoki w grupie badanej (96,4%). Kumulacyjne ryzyko wyniku fałszywie dodatniego wyniosło jednak 33% dla osoby poddanej badaniu przesiewowemu w czasie dwóch kolejnych corocznych badań. Zastosowanie NDTK charakteryzowało się więc wysoką czułością i relatywnie niską specyficznością w badaniu NLST. Zastosowanie analizy wolumetrycznej do oceny zmian guzkowych w płucach w badaniu NELSON prawdopodobnie istotnie wpłynie na zmniejszenie odsetka wyników fałszywie dodatnich [50].

Kategoryzacja i sposób raportowania wykrytych zmian bywają niespójne. Wskazuje to na potrzebę usystematyzowania i ujednolicenia dotychczas stosowanych algorytmów diagnostycznych. W celu ograniczenia liczby wyników fałszywie dodatnich badania przesiewowego w kierunku raka płuca Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR, *American College of Radiology*) zaproponowało system klasyfikacji i raportowania danych według Lung-RADS™.

Użycie NDTK jako narzędzia w badaniu przesiewowym wiąże się z wykrywaniem relatywnie wysokiego odsetka zmian guzkowych w płucach w badanej populacji (średnio około 20%), z których większość to zmiany łagodne. Dodatkowe badania, którym muszą być poddani uczestnicy, zwiększają ekspozycję na promieniowanie

jonizujące, a także mogą narazić na dodatkowe inwazyjne procedury.

Pomimo relatywnie niskiej dawki promieniowania stosowanej w badaniach przesiewowych (ok. 1,5–2 mSv na badanie), w przypadku wykrycia zmian wymagających pogłębienia diagnostyki o TK klatki piersiowej z kontrastem lub PET/TK, dawki promieniowania jonizującego zwiększają się odpowiednio do 8 mSv i 14 mSv. Na podstawie badania NLST szacuje się, że dawka przyjętego promieniowania w czasie 3 lat trwania badania przesiewowego wynosi około 8 mSV, włączając w to badania przesiewowe i diagnostyczne.

Wpływ ekspozycji na promieniowanie jonizujące na ryzyko rozwoju innego nowotworu było przedmiotem badań w programach przesiewowych w kierunku raka płuca. Rampinelli *et al.* [51] przeanalizowała wyniki programu COSMOS, w którym ponad 5000 osób zostało poddanych badaniom przesiewowym przy zastosowaniu niskodawkowej tomografii komputerowej. W trakcie dziesięciu lat badań w analizowanej populacji wykonano ponad 40 tysięcy niskodawkowych tomografii komputerowych oraz ponad 600 badań PET. Wykazano, że ryzyko rozwoju nowotworu związane z ekspozycją na promieniowanie jonizujące wynosi około 0,05%. W związku z istotnym wpływem badań przesiewowych z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej na obniżenie śmiertelności z powodu raka płuca, uważa się, że wspomniane ryzyko jest akceptowalne.

W badaniu NLST odsetek inwazyjnych niechirurgicznych procedur u pacjentów z łagodnymi zmianami był duży i wynosił 73%. Jeżeli wziąć pod uwagę procent niepotrzebnych inwazyjnych procedur chirurgicznych, wynosił on odpowiednio 1,2% dla biopsji i bronchoskopii oraz 0,7% dla mediastinoskopii i torakoskopii [33].

Najwięcej doniesień na temat nadrozpoznawalności w badaniach przesiewowych dotyczy raka piersi, raka gruczołu krokowego, a ostatnio raka płuca. Nadrozpoznawalność dotyczy sytuacji, w których są wykrywane subkliniczne zmiany lub indolentne nowotwory niewywołujące objawów ani nieprzyczyniące się do skrócenia życia pacjenta. Wykrycie takich zmian może się wiązać z koniecznością przeprowadzenia niepotrzebnych procedur diagnostyczno-leczniczych, obciążeniem psychicznym związanym ze świadomością choroby, a także określonymi skutkami ekonomicznymi. Zjawisko nadrozpoznawalności może złudnie zawyżać statystki dotyczące wyleczalności i przeżywalności. Szacuje się, że w badaniu NLST odsetek guzów indolentych wynosił ponad 18% [52].

Wpływ badań przesiewowych z NDTK na jakość życia (QOL, *quality of life*) jest niejasny. W badaniach NLST i NELSON przeprowadzono ocenę jakości życia chorych poddawanych badaniu przesiewowemu. U uczestników badania NLST, również tych, u których stwierdzano wyniki fałszywie dodatnie, nie obserwowano zwiększonego niepokoju ani różnic w jakości życia, po jednym miesiącu i po 6 miesiącach od zakończenia badania [53]. W badaniu NELSON spośród 351 badanych około 88–99% nie zgłaszało negatywnych skutków wykonywanych badań, Jednak 46% respondentów raportowało stres związany z oczekiwaniem na wyniki badań. Po 2 latach nie obserwowano różnic w jakości życia pomiędzy obiema grupami [54].

Sugeruje się, że udział w badaniach przesiewowych może dawać uczestnikom złudne poczucie bezpieczeństwa oraz uzasadnienie do kontunuowania nałogu palenia tytoniu. Intensywne poradnictwo antynikotynowe oraz programy ułatwiające rzucenie palenia powinny być integralną częścią programu badań przesiewowych.

7. Wymagania dotyczące centrum badań przesiewowych — zespół wielodyscyplinarny

Centrum Badań Przesiewowych Raka Płuca gwarantuje wysokiej jakości usługi medyczne i musi spełniać takie wymogi we wdrożeniu i skutecznym przeprowadzaniu naboru wśród osób wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca, wykonywania badań NDTK, ich właściwej interpretacji, zastosowania standardowych zaleceń dalszej kontroli lub diagnostyki i skutecznego leczenia osób z wykrytym rakiem płuca. W skład Centrum powinni wchodzić specjaliści wszystkich dziedzin pracujący w wielodyscyplinarnym zespole i decydujący o każdym etapie diagnostyki i leczenia na zasadach konsylium. Wielodyscyplinarny Zespół Badań Przesiewowych Raka Płuca (WZBPRP) powinien składać się z: radiologa, patologa, pulmonologa, chirurga klatki piersiowej, onkologa klinicznego, radioterapeuty, pielęgniarki i koordynatora z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu raka płuca, a ponadto w badaniach wczesnego wykrywania raka płuca. Wszyscy uczestnicy zespołu WZBPRP muszą być specjalistami w wymienionych dziedzinach: w diagnozowaniu, leczeniu i długofalowej obserwacji guzków wykrytych w badaniach. Ich wiedza powinna być oparta na najnowszych standardach i publikacjach dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka płuca [55]. Taki zespół powinien zapewniać uczestnikom badań standard postę-

powania diagnostycznego i leczenia raka płuca zgodnie z przyjętymi normami i zalecaniami wymienionymi w tym dokumencie. Poza tym należy dotrzymać standardów dotyczących informowania badanych osób na temat przyjętego sposobu postępowania jak również jednorodnego, zgodnego z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów zbierania danych i ich gromadzenia w ogólnodostępnym systemie [56, 57].

Stałym uczestnikiem WZBPRP powinien być lekarz zajmujący się leczeniem uzależnienia od palenia tytoniu [58]. Program leczenia uzależnienia od tytoniu wpływa na zmniejszenie umieralności na raka płuca i efektywność kosztową programu wczesnego wykrywania raka płuca [59, 60]. Wszyscy uczestnicy badania powinni mieć zapewniony dostęp do programu rzucenia palenia w ramach usługi w powszechnym systemie opieki zdrowotnej. Dane dotyczące nałogu palenia i wyniki interwencji antytytoniowej powinny być zbierane w ogólnodostępnym systemie i analizowane cyklicznie [61].

Każdy wdrożony program badań wykrywania wczesnego raka płuca powinien umieszczać dane dotyczące diagnostyki i leczenia osób objętych programem w centralnym rejestrze. Należy dążyć do zbierania próbek biologicznych od wszystkich uczestników w celu prowadzenia molekularnych badań z centralną rejestracją w sieci biobankowania.

8. Wymagania radiologiczne dotyczące sprzętu, dawki pochłanianej, oceny guzków

Skuteczne badania przesiewowe wymagają stworzenia wykwalifikowanego, wielodyscyplinarnego zespołu z udziałem radiologów, których rolą będzie dbałość o maksymalną redukcję dawki promieniowania przy zadawalającej jakości badania, umożliwiającą ocenę wielkości i charakteru zmian ogniskowych, a także jego kategoryzację według systemu LungRADS i/lub ocenę wolumetryczną rekomendowaną przez Henschke i wsp. już w 1999 roku [62, 63], następnie walidowaną i udoskonalaną w badaniach NELSON [50] i UKLS [32]. Zespół radiologiczny musi mieć doświadczenie w ocenie badań niskodawkowych, stale uczestniczyć w szkoleniach i stosować określone kryteria oceny radiologicznej. Wskazane jest wspomaganie pracy radiologa przez programy komputerowe wykrywające zmiany ogniskowe w płucach, mierzące ich wielkość, objętość oraz czas do podwojenia objętości, a także porównujące ich wymiary. Ustawiczne kształcenie kadry i akredytacja ośrodków przyczyni się do wzrostu skuteczności badań przesiewowych.

Badanie NDTK klatki piersiowej jest czterokrotnie skuteczniejsze diagnostycznie niż konwencjonalny radiogram (RTG) klatki piersiowej w wykrywaniu zmian złośliwych i około sześciokrotnie — w wykrywaniu raka płuca w I stopniu zaawansowania klinicznego [64]. Jednocześnie na podstawie NDTK stawianych jest więcej rozpoznań fałszywie pozytywnych, wymagających inwazyjnych procedur diagnostycznych (7% *v.* 4% wszystkich uczestników) [65].

Mimo że nadal oczekujemy na ostateczne wyniki największego europejskiego projektu holendersko-belgijskiego o akronimie NELSON, w którym w latach 2003–2006 wzięło udział prawie 16 tysięcy osób, aktualnie lub w przeszłości palących papierosy, ESR i ERS wydały w 2015 roku wspólny raport dotyczący wczesnego wykrywania raka płuca w Europie. Podkreśla się w nim, że nie można ignorować wyników bardzo dobrze pod względem metodologicznym przeprowadzonego badania NLST i zaleca wykorzystanie NDTK jako testu przesiewowego w badaniach naukowych lub w praktyce klinicznej w certyfikowanych wielodyscyplinarnych ośrodkach [30].

Rekomenduje się też prowadzenie badań tylko w dedykowanych centrach, co wynika z wielu aspektów. Do obowiązków radiologa należy zapewnienie stosowania minimalnej dawki promieniowania, dopilnowanie, aby zespół składał się z wykwalifikowanych specjalistów posiadających doświadczenie w ocenie badań niskodawkowych, uczestnictwo w szkoleniach i stosowanie określonych radiologicznych kryteriów oceny.

Ostatnie wytyczne *American College of Radiology-Society of Thoracic Radiology* (ACR-SR) dotyczące aparatów TK zalecają ośrodkom prowadzącym wczesne wykrywanie raka płuca posiadanie aparatu spiralnego, minimum 16-rzędowego oraz postępowanie zgodnie z zasadą ALARA (*as low as reasonably achievable* — tak nisko jak jest to realnie możliwe) [66]. Zgodnie z nią badanie NDTK powinno zostać przeprowadzone w sposób umożliwiający postawienie rozpoznania przy akceptowalnej jakości badania i możliwie najmniejszej dawce promieniowania. Duże znaczenie w zmniejszeniu dawki promieniowania mają algorytmy rekonstrukcyjne. Iteracyjny system redukcji dawki oraz użycie wielorzędowych systemów (128 lub więcej) w najnowszych aparatach TK może spowodować obniżenie efektywnej dawki do 0,1 mSV [67]. Maksymalna dawka pochłonięta w trakcie NDTK według ACR-STR nie powinna przekroczyć 3 mGy dla standardowego pacjenta (wzrost 170 cm, masa ciała 69,75 kg) [66]. W badaniach NLST i NELSON dawka pochłonięta wahała

się pomiędzy 2,5 a 6 mGy, przy dawce efektywnej równej 1 mSv u mężczyzn i 1,3 mSv u kobiet [68].

Zakres badania NDTK obejmuje płuca od ich szczytów do kątów przeponowo-żebrowych. Badanie przeprowadza się na głębokim wdechu, bez podania środków kontrastujących dożylnie ani doustnie. Maksymalna grubość warstwy wynosi 2,5 mm, a proponowana — 1 mm.

Opracowane, gotowe protokoły na aparaty TK różnych producentów są dostępne na stronie *American Association of Physicists in Medicine* [69].

Według ACR-STR radiolog biorący udział w ocenie testów przesiewowych musi posiadać doświadczenie w analizie badań niskodawkowych z udokumentowaną oceną (opisanie) przynajmniej 300 TK klatki piersiowej w ciągu ostatnich 36 miesięcy [70]. Analiza obrazów powinna być wykonywana na konsolach diagnostycznych dedykowanych wykryciu wczesnego raka płuca (guzek) i nieprzeoczenia innych istotnych zmian. Do wykrywania guzków płuca należy wykorzystywać rekonstrukcje typu *Maximum Intensity Projection* (MIP) [71]. Badanie powinno być oceniane na tak zwanym oknie płucnym. Dodatkowo wskazane jest stosowanie okna dla tkanek miękkich w celu identyfikacji zwapnień i ewentualnych powiększonych węzłów chłonnych przy założeniu, że ich ocena w niskodawkowym badaniu jest ograniczona. Należy także raportować dodatkowe istotne zmiany, takie jak rozedma i inne choroby płuc, miażdżyca naczyń, w tym stopień uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC score, *Coronary Artery Calcification Score*), tętniaki, osteopenia oraz inne zmiany patologiczne nerek, nadnerczy, wątroby i piersi.

Wszystkie wykryte guzki należy zaszeregować do jednej z czterech kategorii:

— guzek lity (*solid*) — przesłania strukturę miąższu płuca,
— guzek częściowo lity (*partialy solid*) — zawiera fragmenty nieprzesłaniające miąższu płuca,
— guzek typu mlecznej szyby (*ground glass*) — nielity — nie przesłania struktury miąższu płuca,
— guzek uwapniony (*calcified*).

Badanie kontrolne należy porównać z badaniem wyjściowym, a w pierwszej rundzie testu przesiewowego trzeba się upewnić, czy nie zostały kiedykolwiek wcześniej wykonane badania TK klatki piersiowej, a przy ich istnieniu i obecności guzków wskazana jest porównawcza analiza zmian wielkości w czasie.

Wielkość guzka jest mierzona w oknie płucnym na skanach w płaszczyźnie poprzecznej (nie na rekonstrukcjach czołowych lub strzałkowych) w różnych osiach. Należy wyliczyć średni wymiar guzka, uzyskany z najdłuższego i najkrótszego pomiaru oraz pomiarów pośrednich. Wskazane jest korzystanie z komputerowych systemów wykrywania guzków (CAD, *computer-assisted detection*) i analizy wolumetrycznej, które wspomagają radiologa w wizualizacji zmian i zmniejszają różnice pomiędzy obserwatorami. W przypadku wykonywania kontrolnych badań umożliwiają porównanie objętości guzków (*volumetric assessment*) [72], nie tylko podając ich wartość liczbową, ale także czas konieczny do podwojenia objętości (VDT, *volume-doubling time*).

W holendersko-belgijskim badaniu NELSON objętość guzka była przydatnym wskaźnikiem oceny jego złośliwości. Zwiększenie objętości guzka o 25% w ciągu 3 miesięcy świadczyło o jego potencjalnej złośliwości.

W Europie kryteria wolumetryczne oparte na wynikach badania NELSON są akceptowane przez większość radiologów zajmujących się badaniami przesiewowymi. Zaleca się przeprowadzenie analizy wolumetrycznej według tych kryteriów, zarówno w pierwszym, jak i w badaniu kontrolnym, we wszystkich guzkach podejrzanych o charakter złośliwy. W pierwszym protokole badania NELSON wartości odcięcia dla wyniku pozytywnego i negatywnego wynosiły odpowiednio 50 i 500 mm^3, a we wszystkich przypadkach w tym zakresie kontrolna niskodawkowa tomografia komputerowa była planowana w okresie krótszym niż 12 miesięcy. Retrospektywna analiza wykazała jednak, że małe guzki o wielkości do 100 mm^3 (< 5 mm średnicy) były związane z niskim ryzykiem złośliwości i wyniki badania kontrolnego były takie same jak w populacji bez stwierdzonego guza płuca [73, 74].

Guzki płuca o objętości ≥ 300 mm^3 (o średnicy ≥ 10 mm) wymagają dalszej oceny — biopsji lub badania PET. U pacjentów z pośrednimi guzkami o objętości od 100 mm^3 do 300 mm^3 (5–10 mm) kontrolę przeprowadzono po 3 miesiącach z pomiarem czasu podwojenia objętości guza — VDT [73]. U pacjentów z VDT wynoszącym 400–600 dni, ryzyko raka płuca było oceniane jako pośrednie i dalsze decyzje były dyskutowane na konsylium wielospecjalistycznym. U pacjentów z guzkami, w których VDT było większe niż 600 dni, oceniano ryzyko raka płuc jako bardzo niskie. Wszelkie nowe guzki uwidocznione w kontrolnym NDTK o objętości 30–200 mm^3 (średnica 4–8 mm) zostały uznane za podejrzane i w tych przypadkach wykonywano kontrolę po 3 miesiącach. Jeżeli VDT wynosiło < 600 dni, pacjent był

kwalifikowany do procedur diagnostycznych, jak w przypadku zmian o objętości powyżej 200 mm^3 w pierwszorazowym badaniu NDTK [74]. Zmiany guzowate płuc o charakterze litym powinny być analizowane przez radiologa z uwzględnieniem ich struktury, która może być na przykład typowa dla śródmiąższowych węzłów chłonnych, węzłów chłonnych położonych blisko płaszczyzn międzypłatowych czy międzysegmentarnych czy guzków zapalnych [75, 76].

W przypadku guzków typu matowej szyby (GGO, *ground glass opacity*) w celu uniknięcia inwazyjnych procedur diagnostycznych, zawsze należy rozważyć obserwację. W trakcie obserwacji ocena morfologiczna oraz pomiar wzrostu guza są kluczowe dla oszacowania ryzyka złośliwości [75, 76]. W takim guzku badanie kontrolne wykonywane jest co 12 miesięcy, jeśli dostępna jest jakakolwiek wcześniejsza tomografia komputerowa. W nowo zdiagnozowanych zmianach GGO należy wykonać kontrolę po 3 miesiącach, a następnie po 12 miesiącach, jeżeli ryzyko złośliwości wynosi mniej niż 10%. Gdy ryzyko wynosi > 10%, należy rozważyć inwazyjną diagnostykę lub operację.

Według badania NELSON nowotwory złośliwe wykrywane w NDTK częściej występują w płatach górnych i na obwodzie płuca [29]. Kryteria łagodności o akceptowalnej skuteczności diagnostycznej to obecność zwapnień i tłuszczu, natomiast wzrost guzka o czasie podwojenia objętości w zakresie 20–400 dni wskazuje na jego złośliwy charakter. U dwóch trzecich palaczy rozpoznaje się guzki, z których 95% ma mniej niż 10 mm, a 3% to złośliwe [33].

Ocena struktury guzka wymaga doświadczenia klinicznego. Oprócz oceny wolumetrycznej w zmianach do 10 mm i większych mogą być stosowane kryteria LungRADS w celu standaryzacji opisów NDTK [46].

Kategorie guzków wobec cech złośliwości:

A. Do kategorii 1 (< 1% ryzyko złośliwości) należą guzki, które posiadają następujące cechy:
   — są całkowicie zwapniałe,
   — zawierają centralne, pierścieniowate lub przypominające popcorn zwapnienia albo zawierają elementy tłuszczowe.
B. Kategoria 2 dotyczy zmian łagodnych z niskim ryzykiem złośliwości (< 1%):
   — guzków litych o średnim wymiarze < 6 mm albo nowych (które pojawiły się w kolejnym badaniu) o średnim wymiarze < 4 mm;
   — guzków częściowo litych o średnim wymiarze < 6 mm w badaniu wyjściowym;
   — guzków typu matowej szyby o średnim wymiarze mniejszym od 20 mm lub ≥ 20 mm o wolnym wzroście lub stabilnym obrazie w trakcie obserwacji;
   — guzki kategorii 3 i 4, które nie zmieniły się w ciągu co najmniej 3 miesięcy.
C. Kategoria 3 to zmiany prawdopodobnie łagodne, z 1–2% ryzykiem złośliwości:
   — guzki lite o średnim wymiarze ≥ 6 mm i mniejszym od 8 mm oraz nowe guzki lite o średnim wymiarze ≥ 4 mm i mniejszym 6 mm;
   — guzki częściowo lite o średnim wymiarze ≥ 6 mm z frakcja litą < 6 mm oraz nowe guzki częściowo lite < 6 mm;
   — guzków typu matowej szyby większe od 20 mm w badaniu wyjściowym lub nowe.
D. Kategoria 4 dotyczy guzków potencjalnie złośliwych i zawiera trzy podgrupy: 4A, 4B, 4X.

   Kategoria 4A (5–15% ryzyko złośliwości):
   — guzki lite o średnim wymiarze ≥ 8 mm i < 15 mm w badaniu wyjściowym oraz powiększające się guzki < 8 mm, a także nowe guzki o średnim wymiarze ≥ 6 mm i mniejszym niż 8 mm;
   — guzki częściowo lite o średnim wymiarze ≥ 6 mm z frakcją litą ≥ 6 mm i mniejszą niż 8 mm oraz nowe lub rosnące guzki częściowo lite z frakcją litą < 4 mm;
   — guzki położone wewnątrzoskrzelowo.

   Kategoria 4B (> 15% ryzyko złośliwości):
   — guzki lite o średnim wymiarze ≥ 15 mm, a także nowe lub rosnące guzki ≥ 8 mm,
   — guzki częściowo lite z frakcja litą ≥ 8 mm oraz nowe lub rosnące guzki z frakcja litą ≥ 4 mm.

   Kategoria 4X ma większe niż 15% ryzyko złośliwości i zawiera guzki kategorii 3 i 4 z dodatkowymi cechami, wskazującymi na zmiany złośliwe, takimi jak:
   — spikularne zarysy — guzki o obrazie mlecznej szyby, których czas podwojenia objętości wynosi rok,
   — powiększone regionalne węzły chłonne.

Guzki kategorii 1 i 2 należy kontrolować raz na rok w NDTK.

Guzki kategorii 3 wymagają kontrolnego badania NDTK za 6 miesięcy.

W guzkach kategorii 4 wskazane jest wykonanie kontrolnego badania NDTK za 3 miesiące, biopsji albo badania PET/TK w zmianach z frakcja litą większą od 8 mm.

Przy ocenie w systemie LungRADS należy zwrócić uwagę na konieczność wykonania pomia-

rów na skanach na oknie płucnym oraz przyjęcie jako podstawowego średniego, a nie najdłuższego wymiaru. Średni wymiar, w przypadku wizualnej oceny, że guzek jest okrągły, nie będzie wymagał dodatkowych pomiarów. Ponadto należy uściślić definicję powiększania się zmiany — za wzrost guzka uznaje się zwiększenie wymiaru o co najmniej 1,5 mm.

LungRADS systematyzuje i upraszcza ocenę zmian ogniskowych w NDTK w celu wczesnego wykrycia raka płuca. Obecnie jest to metoda standardowo stosowana w ocenie guzków płuca u chorych będących uczestnikami badań przesiewowych w USA. Może być ona łatwo zaimplementowana także w Polsce. Należy jednak równocześnie zwrócić uwagę, że w Europie bardzo dużą uwagę przywiązuje się do badań wolumetrii, które są metodą bardzo dokładną, lecz tylko w doświadczonych ośrodkach.

9. Populacja ryzyka i ocena ryzyka

Od lutego 2015 roku w USA wdrożono program wczesnego wykrywania raka płuca za pomocą NDTK. Spośród około 8,5 mln osób spełniających kryteria włączenia, do grudnia 2016 roku, włączonych zostało blisko 1,5 mln osób (informacja: Dr. Christine D. Berg, NCI, USA).

Program wykrywania wczesnego raka płuca ze względów metodologicznych, finansowych oraz silnej zależności wystąpienia schorzenia od palenia tytoniu, nie obejmuje całej populacji, lecz tę jej część, która ma zwiększone ryzyko zachorowania, określone granicznym wiekiem i konsumpcją tytoniu [30, 77].

Podstawowym zagadnieniem w programie przesiewowym skierowanym do populacji o zwiększonym ryzyku zachorowania jest właściwy dobór grupy docelowej, której charakterystyka zależy od danych epidemiologicznych, uwarunkowań medycznych oraz sumy wyasygnowanych środków finansowych.

W badaniu NLST oraz w zaleceniach USPSTF kryteria włączenia do badania opierały się na liczbie paczkolat konsumpcji tytoniu oraz wieku osoby kwalifikowanej [33]. Obecnie, po reanalizach kohorty NLST oraz kohorty PLCO, zaleca się stosowanie modeli predykcyjnych indywidualnego ryzyka zachorowania na raka płuca, które są oparte na dodatkowych parametrach zwiększających ryzyko i które pozwalają dzięki złożonym równaniom regresji, wyłonić bardziej precyzyjnie grupę docelową [30, 47, 74]. Dodatkowym elementem zwiększającym liczbę wyników prawdziwie dodatnich jest rekomendowane stosowanie modeli określających prawdopodobieństwa złośliwości guzka u danej osoby [31, 43]. Mimo to określenie grupy docelowej przesiewu raka płuca pozostaje zagadnieniem złożonym i empirycznym ze względu na fakt, że wystąpienie tej choroby u konkretnej osoby jest zmienną wielowymiarową podobnie jak trajektoria zdrowia. W związku z tym model predykcyjny właściwy dla populacji amerykańskiej nie musi być właściwy dla polskiej z powodu ich odmienności, heterogenności oraz różnej odpowiedzi na zróżnicowane czynniki, które określane są presją środowiska.

Z kolei ocena wykonanych badań NDTK powinna podlegać kryteriom, które określają, w jaki sposób dokonywany jest pomiar wielkości guzka płuca, które wyniki uznaje się za dodatnie, a które za fałszywie dodatnie. Wszystkie wymienione względy metodologiczne, przekładają się na czułość i swoistość badania NDTK w wykrywaniu raka płuca we wczesnej postaci i dodatkowo determinują jej kosztochłonność i inne mierniki wydajności finansowej [78].

W ciągu ostatnich dwu dekad nastąpił duży postęp w metodach selekcji i modelowaniu grupy ryzyka podlegającej NDTK oraz ocenie wyników badania tomograficznego, co pozwala, z jednej strony na zmniejszenie liczby i częstotliwości badań w programie, a z drugiej ograniczenie niepotrzebnych procedur diagnostycznych.

Za wynik dodatni w NDTK uważa się nieuwapniony guzek płuca (SPN, *solitary pulmonary nodule*) o określonej średnicy lub objętości. Guzki płuca o średnicy do 2 mm są stwierdzane w skanach tomograficznych u większości dorosłych osób [79]. W badaniu NLST odsetek wyników dodatnich, czyli wszystkich guzków o średnicy 4 mm lub większych, wyniósł 27% [33]. W badaniu NELSON stosującym wolumetryczny pomiar guzków odsetek był wielokrotnie niższy (2,7%) [30]. Jednak w przypadku tego badania wyróżniono szeroką kategorię guzków nieokreślonych (50–500 mm^3), których nie wliczano do wyników dodatnich [77], a po wtóre dane dotyczące redukcji umieralności nie zostały opublikowane.

Dzięki ponownej analizie wyników badań I-ELCAP i NLST [47,80] wykazano, że wymiar guzka, który wymaga badania NDTK wcześniej niż po roku, może być większy niż założono wyjściowo w badaniu NLST.

Wyniki fałszywie dodatnie stanowią spory odsetek wykrytych guzków, gdyż jedynie 1–4% z nich to wczesne postaci raka płuca [30, 77].

W celu redukcji liczby wyników fałszywie dodatnich stosuje się poniższe metody.

Ocena czynników ryzyka: według standardów *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) do czynników ryzyka zalicza się palenie tytoniu, ekspozycję na radon, ekspozycję zawodową (krzemionka, metale ciężkie, sadza, azbest), indywidualną historię raka (uprzednie zachorowanie na raka regionu głowy i szyi lub innego uznanego za tytoniozależny), raka płuca u krewnych pierwszego stopnia, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), IPF [81].

W przypadku stwierdzenia jednego dodatkowego czynnika ryzyka obniżają się parametry grupy docelowej: zamiast wieku 55 lat i konsumpcji tytoniu równej lub większej niż 30 paczkolat, do badania kwalifikuje się osoby w wieku 50 lat z konsumpcją na poziomie 20 paczkolat [81].

Stosowanie modeli predykcyjnych: za pomocą równań regresji liniowej, których elementami są wymienione powyżej czynniki ryzyka oraz dane socjoekonomiczne, można oszacować indywidualne ryzyko zachorowania na raka płuca, wynikające z charakterystyki danej populacji [81, 82]. Spośród wielu modeli predykcyjnych jedynie w trzech wykazano, że ich zastosowanie prowadzi do dokładniejszego doboru osób do badań przesiewowych niż kryteria zastosowane w badaniu NLST [83]. Dodatkowo modele predykcyjne, których składowymi są dane kliniczne pacjenta i cechy morfologiczne guzka, mogą określić prawdopodobieństwo jego złośliwości [76]. Obydwie klasy modeli predykcyjnych stanowią dużą pomoc w indywidualnym kwalifikowaniu osoby do włączenia do programu przesiewowego (*shared decision-making*), szczególnie w przypadku omawiania zysków i działań niepożądanych planowanych procedur programu.

Zaawansowana analiza obrazu: radiomika, czyli ocena nie tylko morfologicznych (semantycznych) cech obrazu, lecz także nieopisywalnych (agnostycznych) parametrów, które dokładniej charakteryzują obrazowaną tkankę [84].

Oznaczanie biomarkerów genomowych lub białkowych uzyskanych z surowicy krwi, które potwierdzają (dodatnia wartość predykcyjna) lub wykluczają (negatywna wartość predykcyjna) obecność procesu nowotworowego u pacjenta poddanego badaniu przesiewowemu [85–87].

Dane epidemiologiczne wskazują, że tylko 10% raków płuca występuje przed 55. rokiem życia, podczas gdy w grupie wiekowej 55–74 lata występuje 56% przypadków [88]. Kolejne 32% zachorowań na raka płuca przypada na pacjentów w wieku ponad 75 lat.

Określenie populacji docelowej ma kluczowe znaczenie ze względu na efektywność kosztową badań przesiewowych oraz pożądane zwiększenie wykrywalności wczesnych stopni zaawansowania raka płuca [89].

Scenariusz określony jako A-55-80-30-15, w którym A wskazuje na badanie coroczne (*annual*), liczby 55 i 80 podają wiek rozpoczęcia i zakończenia badań przesiewowych, liczba 30 określa konsumpcję tytoniu w paczkolatach, a liczba 15 określa najdłuższy okres od rzucenia palenia, okazał się optymalny ze względu na równowagę między kosztami (głównie badaniami NDTK oraz poradami lekarskimi) a liczbą wykrytych raków płuca, a także liczbą zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w wyniku procedur diagnostycznych i zabiegowych [90]. Kalibracja testowanych modeli predykcyjnych została dokonana na podstawie danych z badań NLST oraz PLCO. Taki scenariusz był optymalny w porównaniu ze 120 scenariuszami o zmiennych opisanych powyżej, których wartości modyfikowano. Okazało się, że wśród uczestników badania przesiewowego NDTK z 3-letnią częstotliwością redukuje śmiertelność spowodowaną rakiem płuca średnio o 6%, a badanie NDTK co 2 lata o niecałe 10%, natomiast coroczne badanie aż o około 20%. Liczba badań kontrolnych (*follow-up*) NDTK oraz liczba wyników fałszywie dodatnich rośnie wraz z liczbą badań pierwszorazowych w danym scenariuszu. Przykładowo obniżenie liczby paczkolat do 20 oraz wydłużenie okresu od rzucenia palenia do 25 lat (scenariusz: A-55-80-20-25) powoduje wzrost liczby badań NDTK o 58%, przy 26-procentowym wzroście wykrytych nowych przypadków. Liczba badań NDTK potrzebnych do wykrycia jednego raka płuca wzrasta o 24% z 550 do 685. Spośród efektywnych scenariuszy coroczne badanie NDTK u osób w wieku 55–80 lat wykazuje wyraźne korzyści przy zachowanym umiarkowanym poziomie działań niepożądanych [90]. Wyniki analiz i symulacji dotyczące modelowania populacji, która odnosi największe korzyści z programu przesiewowego raka płuca za pomocą NDTK, najpełniej zostały włączone do rekomendacji NCCN.

Zalecenia włączania do programu na podstawie stratyfikacji ryzyka zachorowania na raka płuca są następujące:

Osoby w wieku 55–74 lat z konsumpcją tytoniu większą lub równą 20 paczkolat, okresem abstynencji tytoniowej nie dłuższym niż 15 lat.

Osoby w wieku 50–74 lat z konsumpcją tytoniu większą lub równą 20 paczkolat, okresem abstynencji tytoniowej nie dłuższym niż 15 lat, u których stwierdza się jeden z czynników ryzyka:

— ekspozycja zawodowa na krzemionkę, beryl, nikiel, chrom, kadm, azbest, związki arsenu,

spaliny silników diesla, dym ze spalania węgla kamiennego, sadzę;
— ekspozycja na radon;
— indywidualna historia zachorowania na raka: przebyty rak płuca (*lung cancer survivor*), chłoniak, rak regionu głowy i szyi lub inny rak zależny od palenia tytoniu (rak pęcherza moczowego, rak nerki, rak przełyku, rak żołądka),
— rak płuca w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia;
— historia chorób płuc: POChP lub IPF.

Osoba z grupy wysokiego ryzyka jest włączana do programu na podstawie decyzji podjętej wspólnie z kwalifikowanym pracownikiem ochrony zdrowia (*shared decision-making*), który przedstawia zasady badania przesiewowego, korzyści i działania niepożądane metody na podstawie:
— modelu predykcyjnego Tammemagi — kalkulator ryzyka raka płuca $PLCO_{m2012}$ [82];
— modelu predykcyjnego złośliwości guzka płuca [76];
— materiałów informacyjnych zbliżonych do oferowanych przez *Agency for Healthcare and Research Quality* (AHRQ) [91].

Interpretacja wyniku badania NDTK (określenie wyniku dodatniego) i dalsze zalecenia są zgodne z systemem Lung-RADS włączonym do rekomendacji skrining NCCN v.1.2017 (patrz kolejny paragraf).

Określenie wyniku prawdziwie dodatniego — SPN wymagający NDTK wcześniej niż po roku i/lub procedur diagnostycznych i zabiegowych, który nie jest wczesnym rakiem płuca.

Osoba spełniająca warunki włączenia do programu może być jego uczestnikiem, jeżeli wyraża zgodę na inwazyjne procedury diagnostyczne i ewentualny zabieg chirurgiczny.

Osoba włączona do programu pozostaje w nim dopóty, dopóki spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia radykalnego.

Scenariusz skriningu A-55-80-30-15 okazał się optymalny ze względów ekonomiczno-medycznych, czyli wskazał na grupę, w którą alokacja środków finansowych w kohortach NLST i PLCO była najefektywniejsza [90]. Wziąwszy pod uwagę ponadnormatywne zanieczyszczenie powietrza w Polsce oraz dane epidemiologiczne [8], zespół autorów proponuje wyjściowo scenariusz A-55-74-20-15, z obniżeniem wieku w przypadku zaistnienia dodatkowego czynnika ryzyka według zaleceń NCCN. Wtedy scenariusz przesiewu grupy docelowej przyjmuje formę A-50-74-20-15.

Ostrożne szacunki wskazują, że osób spełniających kryteria włączenia do przesiewu jest w Polsce około 2 mln. Przyjąwszy, że koszt badania NDTK z opisem radiologicznym oraz wizytą lekarską wynosi 300 zł, całkowita kwota na przebadanie populacji o zwiększonym ryzyku sięga 600 mln zł. Rocznie zachorowuje na raka płuca około 21 tysięcy osób [8], z czego tylko 17% (Krajowa Baza Raka Płuca) podlega leczeniu chirurgicznemu, to znaczy jest we wczesnym (miejscowym lub lokoregionalnym) stadium zaawansowania. Badania przesiewowe najpewniej zwiększyłyby odsetek przypadków operacyjnych [27, 28, 30], które są mniej kosztochłonne.

W najbliższej przyszłości można się spodziewać wyasygnowania kwoty, która umożliwi przebadanie 3–5% populacji docelowej.

10. Program antytytoniowy

Badanie przesiewowe raka płuca jest często z punktu widzenia uczestnika pierwszą istotną interwencją, która skłania go do refleksji nad wpływem palenia na stan zdrowia. Osoba uczestnicząca w badaniach przesiewowych otrzymuje wiele informacji i sygnałów, których odbiór i psychologiczny wpływ na zachowanie i podejmowane decyzje nie są wciąż do końca zbadane [92].

Ryzyko, że badanie przesiewowe w kierunku raka płuca może być traktowane przez uczestników jako zamiennik rzucenia palenia w celu obniżenia ryzyka zgonu, zostało zauważone i potwierdzone przez wielu autorów [93].

Społeczne uwarunkowania uzależnienia od tytoniu wymagają szerszego upowszechnienia wiedzy na temat szkodliwego wpływu nałogu palenia tytoniu wśród osób o niższym statusie ekonomicznym, wykształceniu i pozycji społecznej [94].

Koszty rozszerzenia badania przesiewowego w kierunku raka płuca przy zastosowaniu NDTK o interwencję antytytoniową zwiększają się o kilka do kilkunastu procent. Jednocześnie efektywność mierzona w kosztach pozyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia wzrasta 1,7–5,4 raza [95].

Celowość połączenie interwencji antytytoniowej z NDTK nie budzi wątpliwości. Problemem pozostaje jednak takie zaplanowanie całej interwencji, aby odsetek trwale niepalących po badaniu przesiewowym był znacząco wyższy, a powrót do palenia byłych palaczy rzadszy od spontanicznego zaprzestania palenia. Niestety, analiza praktycznych interwencji pokazuje, że nie zawsze udaje się to osiągnąć [96].

Warto rozważyć także ocenę wieku płuca przeprowadzaną u wszystkich uczestników, ze względu na fakt liniowej zależności pomiędzy

liczbą wypalonych w życiu papierosów a wydolnością tego organu i silną korelację ryzyka rozwoju raka płuca i POChP oraz aktywniej pozyskiwać do badania osoby z upośledzonych ekonomicznie i/lub socjalnie grup społecznych [97, 98].

Proponowane ścieżka interwencji antytytoniowej w ramach badania przesiewowego.

I. Przydział do poszczególnych ścieżek interwencyjnych.

Pacjenci kwalifikowani do przesiewowego badania NDTK zostają, na podstawie deklaracji, przydzieleni do jednej z trzech grup: osoby aktywnie palące, niepalące krócej niż 12 miesięcy oraz niepalące ponad 12 miesięcy. Przystąpienie do badania przesiewowego NDTK jest równoznaczne ze zgodą na interwencję antytytoniową.

II. Osoby aktywnie palące w trakcie badania przesiewowego zostają poddane następującym badaniom diagnostycznym:
   — standaryzowany wywiad dotyczący intensywności palenia i siły uzależnienia (test Fagerströma),
   — test motywacji do rzucenia palenia (test Schneidera),
   — badanie poziomu tlenku węgla w wydychanym powietrzu (*smokeliser*) lub poziom kotyniny w ślinie,
   — ocena depresji (w skali Becka).

Na podstawie powyższej diagnostyki pacjenci otrzymują adekwatne wsparcie w postaci porady, sesji psychoterapeutycznej i edukacji. Zastosowanie wsparcia farmakologicznego obejmuje nikotynową terapię zastępczą jako pierwszy wybór; oraz cytyzynę, wareniklinę i bupropion w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia, bezwzględnych lub względnych przeciwwskazań do zastosowania preparatów zawierających nikotynę. Pacjenci osiągający dodatni wynik oceny depresji otrzymują zalecenie korzystania poradni psychiatrycznej.

Pacjenci deklarujący abstynencję od palenia nie dłuższą niż 12 miesięcy są poddawani badaniu smokelizerem (lub jeśli to możliwe ocena poziomu kotyniny) i w przypadku potwierdzenia faktu niepalenia zostają poddani testowi utrzymania motywacji do niepalenia oraz poddani krótkiej interwencji wzmacniającej decyzję zaprzestania palenia.

Pacjenci deklarujący niepalenie powyżej 12 miesięcy otrzymują krótką poradę wzmacniającą motywację do utrzymania statusu osoby niepalącej.

Wszystkim osobom kwalifikowanym do badania przesiewowego są zadawane pytania dotyczące ewentualnego palenia biernego w miejscu zamieszkania lub pracy. W przypadku występowania takiego narażenia zaproszenie do udziału w terapii antytytoniowej jest kierowane do osób bliskich/współpracowników za pośrednictwem pacjenta.

11. Diagnostyka i leczenie zmian wykrytych w badaniach przesiewowych

Jednym z najważniejszych tematów związanych z przeprowadzaniem badań w kierunku wczesnego wykrywania raka płuca przy zastosowaniu NDTK jest wprowadzenie szczegółowego schematu postępowania diagnostycznego i leczniczego (D/L) guzków [55]. Należy zmniejszyć do minimum możliwość przeoczenia wczesnego raka płuca, jednocześnie spełniając kryterium wysokiej swoistości postępowania w celu ograniczenia niepotrzebnych, inwazyjnych interwencji diagnostycznych i leczniczych [39, 99]. Bardzo istotne znaczenie ma w tym kontekście zastosowanie nowej klasyfikacji patologicznej raka gruczołowego i jej korelacji z radiologicznym obrazem guzków [100, 101].

Wielkość i charakterystyka guzków spełnia istotną rolę w określeniu dalszego postępowania i określa, czy osoba z wykrytą zmianą będzie podlegała obserwacji, diagnostyce inwazyjnej czy leczeniu [101]. Zaleca się jednowymiarowy pomiar średnicy guzka. Dane dotyczące zastosowania pomiaru objętości i czasu podwojenia objętości (VDT) są bardzo obiecujące, lecz wymagają jednak dalszej oceny [50, 102]. Decydujące znaczenie dla czułości badania, czyli odsetka wyników dodatnich, ma przyjęcie dolnego wymiaru średnicy jako wyniku dodatniego [103].

W chwili obecnej nie ma powszechnie przyjętego protokołu badawczego dotyczącego algorytmu postępowania stosowanego we wszystkich wytycznych. Autorzy niniejszych wytycznych proponują zastosowanie rekomendacji Fleischner Society, przyjętych przez *National Cancer Comprehensive Network* w badaniu wczesnego wykrywania raka płuca [81, 104, 105]. Guzki wykryte w NDTK wymagają dalszej diagnostyki na podstawie kategorii, do której zostaną przypisane: guzy lite, częściowo lite oraz nielite. Według wytycznych NCCN przydzielenie powinno przebiegać na podstawie analizy obrazu radiologicznego zgodnie z wytycznymi ACR LungRADS [46, 106]. Postępowanie w każdej z podgrup jest uzależnione od wymiaru wykrytego guzka.

Guzki lite

Guzki o średnicy mniejszej niż 6 mm (Kategoria 2 w LungRADS, prawdopodobieństwo raka płuca < 1%) należy poddać obserwacji oraz badaniu NDTK po 12 miesiącach do czasu wykluczenia ryzyka rozwoju choroby.

Guzki o średnicy 6–7 mm (Kategoria 3 w LungRADS, prawdopodobieństwo raka płuca 1–2%) wymagają ponownego badania NDTK po 6 miesiącach.

Guzki o średnicy 8–14 mm (Kategoria 4A w LungRADS, prawdopodobieństwo raka płuca 5–15%) wymagają ponownego badania NDTK po 3 miesiącach lub rozważenia wykonania badania PET-TK, które jest jedną z wielu metod diagnostycznych w przypadku raka płuca. Dla guzków poniżej wartości 8 mm czułość badania PET-TK jest niewystarczająca, by można je uznać za proponowane postępowanie diagnostyczne [102].

Guzki o średnicy co najmniej 15 mm (Kategoria 4B w LungRADS, prawdopodobieństwo raka płuca > 15%) wymagają badania TK z kontrastem i/lub badania PET-TK.

Guzki śródoskrzelowe wymagają ponownego badania NDTK po miesiącu lub bezpośrednio po stwierdzonym epizodzie ostrych napadów kaszlu. W przypadku stwierdzenia obrazu niejednoznacznego należy wykonać bronchofiberoskopię.

Wobec chorych, u których wykonano badanie PET-TK, stosuje się następujące postępowanie:

— podejrzenie raka płuca niewielkiego stopnia — proponuje się wykonanie badania NDTK po 3 miesiącach;
— podejrzenie raka płuca wysokiego stopnia — proponuje się wykonanie biopsji aspiracyjnej z pobraniem materiału w ilości wystarczającej do przeprowadzenia badań histologicznych i molekularnych [102, 104] lub chirurgiczne wycięcie zmiany. W przypadku wykonania biopsji i wykluczenia tła nowotworowego należy poddać pacjenta badaniu NDTK po 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Guzki częściowo lite

Guzki o średnicy mniejszej niż 6 mm (Kategoria 2 w LungRADS, prawdopodobieństwo raka płuca < 1%) należy poddać obserwacji oraz badaniu NDTK po 12-miesiącach do czasu wykluczenia ryzyka rozwoju choroby.

Guzy o średnicy co najmniej 6 mm oraz z komponentą litą poniżej 6 mm (Kategoria 3 w LungRADS, prawdopodobieństwo raka płuca 1–2%) wymagają ponownego badania NDTK po 6 miesiącach.

Guzki o średnicy co najmniej 6 mm oraz z komponentą litą 6–7 mm (Kategoria 4A w LungRADS, prawdopodobieństwo raka płuca 5–15%) wymagają ponownego badania NDTK po 3 miesiącach lub rozważenia wykonania badania PET-TK.

Guzki z komponentą litą o średnicy co najmniej 8 mm (Kategoria 4B w LungRADS, prawdopodobieństwo raka płuca > 15%) wymagają badania TK z kontrastem i/lub badania PET-TK.

Wobec chorych, u których wykonano badanie PET-TK, stosuje się następujące postępowanie:

— podejrzenie raka płuca niskiego stopnia — proponuje się wykonanie badania NDTK po 3 miesiącach.
— podejrzenie raka płuca wysokiego stopnia — proponuje się wykonanie biopsji aspiracyjnej z pobraniem materiału w ilości wystarczającej do przeprowadzenia badań histologicznych i molekularnych [102, 104] lub chirurgiczne wycięcie zmiany. W przypadku wykonania biopsji i wykluczenia tła nowotworowego należy poddać pacjenta badaniu NDTK po 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Guzki nielite

Guzy o średnicy poniżej 20 mm należy poddać obserwacji oraz badaniu NDTK po 12 miesiącach do czasu wykluczenia ryzyka rozwoju choroby.

Guzy o średnicy powyżej 20 mm wymagają ponownego badania NDTK po 6 miesiącach.

Dla guzów litych, częściowo litych i nielitych obowiązuje odpowiedni protokół postępowania w ramach obserwacji wykrytych zmian.

Leczenie wczesnego raka płuca wykrytego w badaniu przesiewowym jest zgodne z wytycznymi dotyczącymi leczenia raka płuca przyjętymi przez Polska Unię Onkologii. Wybrane aspekty dotyczące zmian o charakterze guzów nielitych są dyskutowane w rozdziale dotyczącym zaleceń leczenia chirurgicznego.

12. Patomorfologia

Raki płuca obejmują grupę nowotworów niedrobnokomórkowych (ok. 85%) i drobnokomórkowych (ok. 15%) [107]. Wśród raków niedrobnokomórkowych najczęściej występuje rak gruczołowy (ok. 40%), rak płaskonabłonkowy (ok. 30%) i rak wielkokomórkowy (około 10%) [108].

W klasyfikacji *World Health Organization* guzów płuca, opłucnej, grasicy i serca (*WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*), która ukazała się w 2015 roku,

po raz pierwszy zostały opisane zasady postępowania diagnostycznego z małymi wycinkami i materiałem cytologicznym oraz przedstawiono nowy podział raka gruczołowego [109]. Przede wszystkim zrezygnowano z używania pojęcia „rak oskrzelikowo-pęcherzykowy" (BAC, *bronchioloalveolar carcinoma*), natomiast zostały wprowadzone nowe określenia:

- rak gruczołowy *in situ* (AIS, *adenocarcinoma in situ*),
- rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem (MIA, *minimally invasive adenocarcinoma*),
- rak gruczołowy naciekający [109, 110].

Rakiem gruczołowym *in situ* i z minimalnym naciekaniem określa się zwykle pojedynczą zmianę, rzadziej zmiany wieloogniskowe, średnicy do 3 cm, które w badaniu mikroskopowym charakteryzują się tapetującym utkaniem (*lepidic pattern*).

W AIS nie stwierdza się naciekania podścieliska płuca, opłucnej ani zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i limfatycznych, natomiast w MIA pojawiają się małe ogniska inwazji o średnicy do 0,5 cm, w pojedynczym polu widzenia. Pod pojęciem naciekania mieści się występowanie utkania innego niż tapetujące, najczęściej brodawkowego, drobnobrodawkowego, zrazikowego, litego lub śluzowego, jak również pojawienie się ognisk inwazji łącznotkankowego podścieliska [109, 110].

Obie zmiany najczęściej odpowiadają postaci nieśluzowej gruczolakoraka, chociaż niezwykle rzadko stwierdza się również AIS i MIA typu śluzowego.

W badaniu TK klatki piersiowej obydwie postaci AIS i MIA nieśluzowe charakteryzują się występowaniem tak zwanych „guzków matowej szyby" (GGN, *ground glass nodule*) [110]. Rozpoznanie AIS i MIA nie jest możliwe na podstawie badania małych wycinków lub badań cytologicznych, wymaga oceny mikroskopowej całej usuniętej operacyjnie zmiany. Nakłucie guzka o typie GGN, jak również badanie śródoperacyjne w celu ustalenia rozpoznania, nie są zalecane. Obie postaci rokują bardzo dobrze, 100% chorych przeżywa 5 lat po radykalnym zabiegu chirurgicznym [109, 110].

W ostatniej, 8 klasyfikacji stopnia zaawansowania raka płuca (TNM) z 2016 roku, wprowadzono nową zasadę oceny patomorfologicznej wielkości guzów (pT), które w badaniu TK występują w postaci zmian częściowo litych (*part-solid non-mucinous adenocarcinoma*). Oprócz całkowitej średnicy guza istotne jest określenie wymiaru litej części nowotworu, która odpowiada rzeczywistemu komponentowi naciekającemu. W związku z tym zalecane jest podawanie obu wielkości, ale tylko element inwazyjny wpływa na cechę pT [111].

Rakiem gruczołowym naciekającym określa się nowotwór, w którym w standardowym badaniu mikroskopowym (HE) stwierdza się występowanie struktur morfologicznych wskazujących na różnicowanie gruczołowe (cewki, brodawki, struktury drobnobrodawkowe), bądź w badaniu histochemicznym wykrywa się obecność śluzu w komórkach nowotworowych lub występuje ekspresja markerów immunohistochemicznych różnicowania gruczołowego (TTF-1, napsyna A, CK7) [109]. Raki gruczołowe stanowią niezwykle heterogenną morfologicznie i genetycznie grupę nowotworów [112, 113]. Liczba mutacji stwierdzanych w gruczolakorakach płuca jest bardzo duża i ciągle wykrywa się nowe, ale tylko w odniesieniu do części z nich dostępne jest leczenie ukierunkowane molekularnie. Do najczęściej występujących zaburzeń molekularnych należą mutacje w genach *EGFR, KRAS, BRAF, NRAF* oraz rearanżacje w genach *ALK, ROS1, MET* [109, 114, 115]. Utkanie morfologiczne gruczolakoraka wskazuje nie tylko na stopień jego zróżnicowania, ale również pozwala przewidywać możliwość występowania mutacji, przede wszystkim EGFR, ALK i KRAS [113, 115, 116].

Raki tapetujące należą do grupy dobrze zróżnicowanych i dobrze rokujących nowotworów, często wykazują obecność mutacji w genie *EGFR*. Występowanie mutacji w genie *EGFR* najczęściej stwierdza się w gruczolakorakach zrazikowych, brodawkowych i drobnobrodawkowych. W postaciach litych, wykazujących komponent różnicowania sygnetowatokomórkowego bądź zrazikowych ze strukturami sitowatymi można wykryć rearanżację w genie *ALK*, natomiast w śluzowych mutację w onkogenie *KRAS* [113, 116]. W związku z tym rozpoznanie histopatologiczne gruczolakoraka inwazyjnego płuca wymaga podania dominującego utkania morfologicznego oraz uwzględnienia procentowego udziału pozostałych komponentów mikroskopowych, szczególnie tych, które wskazują na agresywniejszy przebieg choroby (komponent lity i drobnobrodawkowy) [109].

13. Dodatkowe programy towarzyszące badaniom przesiewowym raka płuca

W 2010 roku WHO wydało wytyczne dotyczące prowadzenia badań przesiewowych. W dokumencie tym stwierdza się, że cztery najczęstsze przyczyny zgonu we współczesnym świecie to choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, POChP

i nowotwory. Wszystkie te schorzenia mają te same czynniki ryzyka i biorąc pod uwagę, że wszystkie są podatne na działania prewencyjne, zaleca się, aby w miarę możliwości prowadzić badania przesiewowe dla tych osób łącznie [117]. W badaniach NDTK istnieje możliwość oceny na obrazach stopnia uwapnienia tętnic wieńcowych, czyli *Coronary Artery Calcium score* (*CAC score*) oraz nasilenia rozedmy dzięki zastosowaniu specjalnego oprogramowania. Wykonanie u uczestników badania przesiewowego dodatkowo spirometrii pozwoli na zdiagnozowanie POChP.

Ocena *CAC score*, czyli stopnia uwapnienia tętnic wieńcowych, jest możliwa w badaniu NDTK i dowiedziono, że nie ustępuje tomografii komputerowej z kontrastem i bramkowaniem EKG w ocenie ryzyka zgonu i wystąpienia incydentu wieńcowego. Występowanie zwapnień bezpośrednio wskazuje na obecność subklinicznej postaci choroby wieńcowej u danej osoby, a ich nasilenie wskazuje na zaawansowanie tego procesu. W 2010 roku ocena *CAC score* została włączona do wytycznych ACC/AHA, a w 2012 roku wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) jako klasa IIa (wskazanie metody jako użytecznej i wartościowej). *CAC score* może być w prosty sposób oceniony i zmierzony w każdym badaniu NDTK wykonywanym w programie przesiewowym, co jest obecnie zalecane w krajach, w których prowadzi się takie badania. Pomiar CAC score jest uznawany jako wartościowy marker ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych dorosłych osób w wieku powyżej 40. rż. [118–120].

Rozedma płuc i POCHP są najistotniejszym znanym "biomarkerem" ryzyka zachorowania na raka płuca wpływając nie tylko na zachorowanie na ten nowotwór, lecz również na ogólną umieralność. Wyniki epidemiologicznych badań, włączając w to przesiewowe badania w kierunku raka płuca, wykazały 2–4-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania na raka płuca u chorych na POCHP w porównaniu z osobami zdrowymi. Częściowo ryzyko to jest spowodowane równocześnie lub samodzielnie występującą rozedmą płuca, która jest widoczna i możliwa do jakościowej i ilościowej oceny na skanach NDTK. Rozedma to samodzielny czynnik ryzyka zachorowania na raka płuca również u osób niepalących. Opracowano skale ryzyka dla chorych na POCHP w celu identyfikacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka płuca, co istotnie zwiększa skuteczność programów przesiewowych, redukując jednocześnie działania niepożądane. Chorzy na POChP powinni być włączani do programów przesiewowych raka płuca. Wykrycie POChP u osób uczestniczących w programie i niewiedzących o chorobie pozwoli na zastosowanie u nich interwencji profilaktyczno-leczniczej w postaci programu rzucenia palenia i odpowiedniego leczenia [121].

Wykonanie u uczestników programu przesiewowego w kierunku raka płuca dodatkowo prostych i tanich badań, takich jak wystandaryzowany pomiar ciśnienia tętniczego, pomiar stężenia cholesterolu oraz stężenia glukozy we krwi metodą HbA1C (hemoglobina glikolowana) pozwoli na wykrycie u znaczącego odsetka tych osób niezdiagnozowanych chorób oraz ich skuteczne leczenie, a u uczestników, którzy są leczeni nieskutecznie skorygować stosowaną terapię.

14. Ocena jakości i szkolenie/kształcenie. Rejestracja i certyfikacja centrów

Centrum Badań Wykrywania Wczesnego Raka Płuca (CBWWRP) powinno być ośrodkiem spełniającym wymogi jakości określonych w wytycznych postępowania przygotowanych przez Towarzystwa Naukowe lub/i docelowo przez Ministerstwo Zdrowia wydanych w postaci obwieszczenia. Powinno ono działać w ośrodkach o wysokim stopniu kompetencji i być ściśle powiązane ze strategią diagnostyki i leczenia raka płuca przygotowywanych przez Ministerstwo Zdrowia.

A. Działalność centrów poddana jest **stałemu monitorowaniu jakości** (TQM, *total quality management*), za pomocą wskazanych przez Towarzystwa Naukowe i/lub Ministra Zdrowia wskaźników efektywności (jakości).
B. W celu raportowania i monitorowania procesu diagnostyczno-terapeutycznego i jego efektów uruchomiono **Rejestr Badań Przesiewowych** obejmujący wszystkich diagnozowanych i leczonych chorych.
C. Centrum Badań Wykrywania Wczesnego Raka Płuca stosuje się do **wytycznych postępowania (**docelowo opublikowanych w postaci obwieszczenia MZ), co podlega monitorowaniu i ocenie jakości (*peer-review*, *benchmark* itp.).
D. Centrum Badań Wykrywania Wczesnego Raka Płuca raportuje wykonane czynności oraz kluczowe wyniki badań, co jest konieczne do rozliczenia świadczeń, a wykorzystywane do monitorowania jakości i efektywności oraz badań naukowych. Z danych źródłowych tworzony jest **Rejestr Raka Płuca**.
E. Badania wczesnego wykrywania raka płuca poddane są **pilotażowi** (np. 3–5 ośrodków),

co ma pozwolić na określenie szczegółowych warunków kontraktowania ośrodków tego typu w skali kraju.

F. Centrum Badań Wykrywania Wczesnego Raka Płuca raportuje wykonane czynności oraz kluczowe wyniki badań, co jest konieczne do rozliczenia świadczeń, a wykorzystywane do monitorowania jakości i efektywności oraz badań naukowych. Z danych źródłowych tworzony jest **Rejestr Badań Przesiewowych**.

G. Nowe ośrodki wykrywania wczesnego raka płuca powstają na bazie szkolenia w istniejących ośrodkach kompetencji wyłonionych w programie pilotażowym po uzyskaniu akredytacji MZ.

15. Rola chirurga we wprowadzaniu badań przesiewowych

Chirurdzy klatki piersiowej powinni być aktywnie zaangażowani w przygotowanie i wdrożenie programów badań przesiewowych raka płuca. Chirurg pełni ważną rolę w wielodyscyplinarnej opiece nad pacjentem, a jego decyzje muszą być zgodne z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi diagnostyki i leczenia wczesnych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca wykrytego podczas badań przesiewowych. Jednym z głównych celów opieki nad takim pacjentem jest aktywny udział w procesie diagnostycznym i podejmowanie odpowiednich decyzji, które mają na celu wyeliminowanie lub zminimalizowanie liczby operacji guzów o charakterze łagodnym. Odsetek operacji nienowotworowych guzów powinien być monitorowany i odpowiednio raportowany, ponieważ jest wskaźnikiem jakości opieki chirurgicznej uczestników badań przesiewowych.

Ponadto, chirurdzy pełnią inne ważne zadania w zespole zajmującym się badaniami przesiewowymi, takie jak:

— optymalizacja postępowania z wykrytym guzem płuca,
— ograniczenie odsetka fałszywie dodatnich wyników — biopsje chirurgiczne.

Chirurg klatki piersiowej biorący udział w programie badań przesiewowych powinien spełniać wymogi i dostosować się do wytycznych zawartych w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej *Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS) *regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe* przygotowanych przez grupę ekspertów i opublikowanych w *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [31]. Zalecamy stosowanie się do powyższych wytycznych w przygotowaniu i wdrożeniu programów badań przesiewowych raka płuca w wyznaczonych ośrodkach.

Oświadczenie

Witold Rzyman i Mariusz Adamek są autorami pomysłu i opracowania koncepcji „Wytyczne i zalecenia zespołu ekspertów dotyczące wykrywania wczesnego raka płuca w Polsce".

Wszyscy Autorzy mają równorzędny wkład w tworzeniu dokumentu „Wytyczne i zalecenia zespołu ekspertów dotyczące wykrywania wczesnego raka płuca w Polsce".

Piśmiennictwo:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase, Lyon, Fr Int Agency Res Cancer. 2013; 11. http://globocan.iarc.f. doi:10.1016/j.ucl.2013.01.011 (2013).
2. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, et al. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(10): 691–699, doi: 10.1093/jnci/djj187, indexed in Pubmed: 16705123.
3. Couraud S, Souquet PJ, Paris C, et al. French Cooperative Intergroup IFCT. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. Eur Respir J. 2015; 45(5): 1403–1414, doi: 10.1183/09031936.00097214, indexed in Pubmed: 25657019.
4. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. The end of the tobacco-related lung cancer epidemic in Europe. J Natl Cancer Inst. 2003; 95(8): 631–632, indexed in Pubmed: 12697861.
5. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? Ann Oncol. 2015; 26(4): 779–786, doi: 10.1093/annonc/mdv001, indexed in Pubmed: 25623049.
6. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2016; 27(suppl_5): v1–v27, doi: 10.1093/annonc/mdw326.
7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65(2): 87–108, doi: 10.3322/caac.21262, indexed in Pubmed: 25651787.
8. Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory w Polsce w 2012 roku. Nowotwory. Journal of Oncology. 2013; 63(3): 197–216, doi: 10.5603/njo.2013.0001.
9. Doll R, Hill AB, DOLL R, et al. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J. 1950; 2(4682): 739–748, indexed in Pubmed: 14772469.
10. Boyland E, Roe FJ, Gorrod JW. Induction of pulmonary tumours in mice by nitrosonornicotine, a possible constituent of tobacco smoke. Nature. 1964; 202: 1126, indexed in Pubmed: 14207219.
11. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong nonsmokers. J Epidemiol Community Health. 1978; 32(4): 303–313, indexed in Pubmed: 744822.
12. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tobacco Control. 1994; 3(3): 242–247, doi: 10.1136/tc.3.3.242.
13. Didkowska J, Wojciechowska U, Koskinen HL, et al. Future lung cancer incidence in Poland and Finland based on forecasts on hypothetical changes in smoking habits. Acta Oncol. 2011; 50(1): 81–87, doi: 10.3109/0284186X.2010.488247, indexed in Pubmed: 20553096.
14. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population -based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015; 385(9972): 977–1010, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9, indexed in Pubmed: 25467588.
15. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology collections. Climate Change 2013

— The Physical Science Basis. 2005: 1–30, doi: 10.1017/cbo9781107415324.004.
16. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, et al. Nowotwory płuca, opłucnej i śródpiersia. Onkol Klin. : 523–571.
17. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016; 14(3): 255–264, indexed in Pubmed: 26957612.
18. Sartori G, Cavazza A, Sgambato A, et al. EGFR and K-ras mutations along the spectrum of pulmonary epithelial tumors of the lung and elaboration of a combined clinicopathologic and molecular scoring system to predict clinical responsiveness to EGFR inhibitors. Am J Clin Pathol. 2009; 131(4): 478–489, doi: 10.1309/AJCPH0TRMPXVZW2F, indexed in Pubmed: 19289583.
19. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. Ann Surg Oncol. 2010; 17(3): 889–897, doi: 10.1245/s10434-009-0808-7, indexed in Pubmed: 20183914.
20. Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, et al. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. J Natl Cancer Inst. 1991; 83(14): 1024–1027, indexed in Pubmed: 2072410.
21. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Bol Oficina Sanit Panam. 1968; 65(4): 281–393, indexed in Pubmed: 4234760.
22. Law MR, Morris JK, Watt HC, et al. The dose-response relationship between cigarette consumption, biochemical markers and risk of lung cancer. Br J Cancer. 1997; 75(11): 1690–1693, indexed in Pubmed: 9184188.
23. Oken M, Hocking W, Kvale P, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality. JAMA. 2011; 306(17): 1865–1873, doi: 10.1001/jama.2011.1591.
24. Kubo T, Lin PJP, Stiller W, et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190(2): 335–343, doi: 10.2214/AJR.07.2556, indexed in Pubmed: 18212218.
25. Lee JiY, Chung MJ, Yi CA, et al. Ultra-low-dose MDCT of the chest: influence on automated lung nodule detection. Korean J Radiol. 2008; 9(2): 95–101, doi: 10.3348/kjr.2008.9.2.95, indexed in Pubmed: 18385555.
26. Marshall HM, Bowman RV, Yang IA, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. J Thorac Dis. 2013; 5 Suppl 5: S524–S539, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.06, indexed in Pubmed: 24163745.
27. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med. 2006; 355(17): 1763–1771, doi: 10.1056/NEJMoa060476, indexed in Pubmed: 17065637.
28. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014; 160(5): 330–338, doi: 10.7326/M13-2771, indexed in Pubmed: 24378917.
29. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187(8): 848–854, doi: 10.1164/rccm.201209-1651OC, indexed in Pubmed: 23348977.
30. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, et al. European Society of Radiology (ESR), European Respiratory Society (ERS), European Society of Radiology (ESR), European Respiratory Society (ERS). ESR/ERS white paper on lung cancer screening. Eur Radiol. 2015; 25(9): 2519–2531, doi: 10.1007/s00330-015-3697-0, indexed in Pubmed: 25929939.
31. Pedersen JH, Rzyman W, Veronesi G, et al. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. Eur J Cardiothorac Surg. 2017; 51(3): 411–420, doi: 10.1093/ejcts/ezw418, indexed in Pubmed: 28137752.
32. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. Thorax. 2016; 71(2): 161–170, doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207140, indexed in Pubmed: 26645413.
33. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011; 365(5): 395–409, doi: 10.1056/NEJMoa1102873, indexed in Pubmed: 21714641.
34. Sverzellati N, Silva M, Calareso G, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. Eur Radiol. 2016; 26(11): 3821–3829, doi: 10.1007/s00330-016-4228-3, indexed in Pubmed: 26868497.
35. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. the ITALUNG Working Group. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. Thorax. 2017; 72(9): 825–831, doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825, indexed in Pubmed: 28377492.
36. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. DANTE Study Group. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191(10): 1166–1175, doi: 10.1164/rccm.201408-1475OC, indexed in Pubmed: 25760561.
37. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193(5): 542–551, doi: 10.1164/rccm.201505-1040OC, indexed in Pubmed: 26485620.
38. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med. 2009; 361(23): 2221–2229, doi: 10.1056/NEJMoa0906085, indexed in Pubmed: 19955524.
39. Rzyman W, Jelitto-Gorska M, Dziedzic R, et al. Diagnostic work-up and surgery in participants of the Gdansk lung cancer screening programme: the incidence of surgery for non-malignant conditions. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013; 17(6): 969–973, doi: 10.1093/icvts/ivt388, indexed in Pubmed: 24008181.
40. Rzyman W, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, et al. Results of an open-access lung cancer screening program with low-dose computed tomography: the Gdańsk experience. Pol Arch Med Wewn. 2015; 125(4): 232–239, indexed in Pubmed: 25764248.
41. Frauenfelder T, Puhan MA, Lazor R, et al. expert panel. Early detection of lung cancer: a statement from an expert panel of the Swiss university hospitals on lung cancer screening. Respiration. 2014; 87(3): 254–264, doi: 10.1159/000357049, indexed in Pubmed: 24458197.
42. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al. Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25(8): 1462–1474, doi: 10.1093/annonc/mdu089, indexed in Pubmed: 24562446.
43. Baldwin DR, Callister ME. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax. 2015; 70 (8): 794–798, doi: doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207221.
44. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. Lancet Oncol. 2017; 18(12): e754–e766, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6, indexed in Pubmed: 29208441.
45. European Commission. 2009, doi: 10.1787/dcr-2009-graph32-en.
46. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, et al. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program. J Am Coll Radiol. 2015; 12(3): 273–276, doi: 10.1016/j.jacr.2014.08.004, indexed in Pubmed: 25176499.
47. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. Ann Intern Med. 2015; 162(7): 485–491, doi: 10.7326/M14-2086, indexed in Pubmed: 25664444.
48. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Cancer Facts Fig 2016. 2016: 1–9. doi:10.1097/01.NNR.0000289503.22414.79. 2016.
49. Crestanello JA, Allen MS, Jett JR, et al. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 128(2): 254–259, doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.017, indexed in Pubmed: 15282462.
50. Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. Eur Respir J. 2013; 42(6): 1659–1667, doi: 10.1183/09031936.00197712, indexed in Pubmed: 23845716.
51. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. BMJ. 2017; 356: j347, indexed in Pubmed: 28179230.

52. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al. NLST Overdiagnosis Manuscript Writing Team. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. JAMA Intern Med. 2014; 174(2): 269–274, doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12738, indexed in Pubmed: 24322569.
53. Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. Cancer. 2014; 120(21): 3401–3409, doi: 10.1002/cncr.28833, indexed in Pubmed: 25065710.
54. van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Bunge EM, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). Cancer. 2008; 113(2): 396–404, doi: 10.1002/cncr.23590, indexed in Pubmed: 18484588.
55. Rocco G, Allen MS, Altorki NK, et al. Clinical statement on the role of the surgeon and surgical issues relating to computed tomography screening programs for lung cancer. Ann Thorac Surg. 2013; 96(1): 357–360, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.067, indexed in Pubmed: 23816098.
56. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADSTM). Am Coll Radiol. http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRA.
57. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, et al. The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program. Radiographics. 2015; 35(7): 1893–1908, doi: 10.1148/rg.2015150079, indexed in Pubmed: 26495797.
58. Mazzone P, Powell C, Arenberg D, et al. Components Necessary for High-Quality Lung Cancer Screening. Chest. 2015; 147(2): 295–303, doi: 10.1378/chest.14-2500.
59. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. J Thorac Oncol. 2011; 6(11): 1841–1848, doi: 10.1097/JTO.0b013e31822e59b3, indexed in Pubmed: 21892105.
60. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening in Canada. JAMA Oncol. 2015; 1(6): 807–813, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2472, indexed in Pubmed: 26226181.
61. Pedersen JH, Tønnesen P, Ashraf H. Smoking cessation and lung cancer screening. Ann Transl Med. 2016; 4: 157, doi: 10.21037/atm.2016.03.5.
62. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet. 1999; 354(9173): 99–105, doi: 10.1016/S0140-6736(99)06093-6, indexed in Pubmed: 10408484.
63. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, et al. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. Radiology. 2000; 217(1): 251–256, doi: 10.1148/radiology.217.1.r00oc33251, indexed in Pubmed: 11012453.
64. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. Ann N Y Acad Sci. 2001; 952: 124–134, indexed in Pubmed: 11795431.
65. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, et al. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010; 152(8): 505–12, W176, doi: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00007, indexed in Pubmed: 20404381.
66. Kazerooni EA, Austin JHM, Black WC, et al. American College of Radiology, Society of Thoracic Radiology. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). J Thorac Imaging. 2014; 29(5): 310–316, doi: 10.1097/RTI.0000000000000097, indexed in Pubmed: 24992501.
67. Fujita M, Higaki T, Awaya Y, et al. Lung cancer screening with ultra-low dose CT using full iterative reconstruction. Jpn J Radiol. 2017; 35(4): 179–189, doi: 10.1007/s11604-017-0618-y, indexed in Pubmed: 28197820.
68. Berrington de González A, Kim KP, Berg CD. Low-dose lung computed tomography screening before age 55: estimates of the mortality reduction required to outweigh the radiation-induced cancer risk. J Med Screen. 2008; 15(3): 153–158, doi: 10.1258/jms.2008.008052, indexed in Pubmed: 18927099.
69. Lung Cancer Screen Protoc Am Assoc Phys Med. http://www.aapm.org/pubs/CTProtocols/documents/LungCancerScreeningCT.pdf.
70. Decis Memo Screen Lung Cancer with Low Dose Comput Tomogr (LDCT) (CAG-00439N) Centers Medicare Medicaid Serv. http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=274.
71. Donnelly EF. Technical parameters and interpretive issues in screening computed tomography scans for lung cancer. J Thorac Imaging. 2012; 27(4): 224–229, doi: 10.1097/RTI.0b013e3182568019, indexed in Pubmed: 22847590.
72. Gietema HA, Wang Y, Xu D, et al. Pulmonary nodules detected at lung cancer screening: interobserver variability of semiautomated volume measurements. Radiology. 2006; 241(1): 251–257, doi: 10.1148/radiol.2411050860, indexed in Pubmed: 16908677.
73. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. Lancet Oncol. 2014; 15(12): 1332–1341, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4, indexed in Pubmed: 25282285.
74. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 907–916, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30069-9, indexed in Pubmed: 27283862.
75. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest. 2005; 128(4): 2490–2496, doi: 10.1378/chest.128.4.2490, indexed in Pubmed: 16236914.
76. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. N Engl J Med. 2013; 369(10): 910–919, doi: 10.1056/NEJMoa1214726, indexed in Pubmed: 24004118.
77. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, et al. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. Eur Respir J. 2014; 44(1): 217–238, doi: 10.1183/09031936.00164513, indexed in Pubmed: 24525442.
78. Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: an actuarial analysis. Am Health Drug Benefits. 2014; 7(5): 272–282, indexed in Pubmed: 25237423.
79. Rubin GD. Lung nodule and cancer detection in computed tomography screening. J Thorac Imaging. 2015; 30(2): 130–138, doi: 10.1097/RTI.0000000000000140, indexed in Pubmed: 25658477.
80. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, et al. International Early Lung Cancer Action Program Investigators*. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. Ann Intern Med. 2013; 158(4): 246–252, doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00004, indexed in Pubmed: 23420233.
81. Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening. Thorac Surg Clin. 2015; 25: 185–197, doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.12.003.
82. Tammemägi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. PLoS Med. 2014; 11(12): e1001764, doi: 10.1371/journal.pmed.1001764, indexed in Pubmed: 25460915.
83. Tammemägi MC. Application of risk prediction models to lung cancer screening: a review. J Thorac Imaging. 2015; 30(2): 88–100, doi: 10.1097/RTI.0000000000000142, indexed in Pubmed: 25692785.
84. Mulshine JL, D'Amico TA. Issues with implementing a high-quality lung cancer screening program. CA Cancer J Clin. 2014; 64(5): 352–363, doi: 10.3322/caac.21239, indexed in Pubmed: 24976072.
85. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. AEGIS Study Team. A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(3): 243–251, doi: 10.1056/NEJMoa1504601, indexed in Pubmed: 25981554.
86. Vachani A, Pass HI, Rom WN, et al. Validation of a multiprotein plasma classifier to identify benign lung nodules. J Thorac Oncol. 2015; 10(4): 629–637, doi: 10.1097/JTO.0000000000000447, indexed in Pubmed: 25590604.
87. Atwater T, Massion PP. Biomarkers of risk to develop lung cancer in the new screening era. Ann Transl Med. 2016; 4(8): 158, doi: 10.21037/atm.2016.03.46, indexed in Pubmed: 27195276.
88. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, et al. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. Ann Transl Med. 2016; 4(8): 150, doi: 10.21037/atm.2016.03.11, indexed in Pubmed: 27195268.

89. Adamek M, Wachuła E, Szabłowska-Siwik S, et al. Risk factors assessment and risk prediction models in lung cancer screening candidates. Ann Transl Med. 2016; 4(8): 151, doi: 10.21037/atm.2016.04.03, indexed in Pubmed: 27195269.
90. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2014; 160(5): 311–320, doi: 10.7326/M13-2316, indexed in Pubmed: 24379002.
91. https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/tools-and-resources/patient-decision-aids/lung-cancer-screening/.
92. Quaife SL, Janes SM. Lung cancer screening: improving understanding of the psychological impact. Thorax. 2016; 71(11): 971–972, doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208966, indexed in Pubmed: 27581619.
93. Zeliadt SB, Heffner JL, Sayre G, et al. Attitudes and Perceptions About Smoking Cessation in the Context of Lung Cancer Screening. JAMA Intern Med. 2015; 175(9): 1530–1537, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3558, indexed in Pubmed: 26214612.
94. Swamy L, Sloan KA, Fitzgerald C, et al. Identifying Clinician Barriers To Improve Smoking Cessation Integration Within A Lung Cancer Screening Program At An Urban Safety-Net Hospital. D22. REDUCING HARMS Tob. USE. Am Thorac Soc. 2016; 133: A6504–A6504.
95. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, et al. Biennial lung cancer screening in Canada with smoking cessation-outcomes and cost-effectiveness. Lung Cancer. 2016; 101: 98–103, doi: 10.1016/j.lungcan.2016.09.013, indexed in Pubmed: 27794416.
96. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. Thorax. 2011; 66(4): 315–319, doi: 10.1136/thx.2010.136747, indexed in Pubmed: 21169285.
97. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. Chest. 2007; 132(6): 1932–1938, doi: 10.1378/chest.07-1490, indexed in Pubmed: 18079226.
98. Henschke CI, Yip R, Boffetta P, et al. I-ELCAP Investigators. CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers. Lung Cancer. 2015; 88(1): 42–47, doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.014, indexed in Pubmed: 25698134.
99. Flores R, Bauer T, Aye R, et al. I-ELCAP Investigators. Balancing curability and unnecessary surgery in the context of computed tomography screening for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147(5): 1619–1626, doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.11.001, indexed in Pubmed: 24332102.
100. Eguchi T, Kadota K, Park BJ, et al. IASLC Pathology Committee, American Thoracic Society. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011; 6(2): 244–285, doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221, indexed in Pubmed: 21252716.
101. Van Schil PE, Asamura H, Rusch VW, et al. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification. Eur Respir J. 2012; 39(2): 478–486, doi: 10.1183/09031936.00027511, indexed in Pubmed: 21828029.
102. Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. Lung Cancer. 2006; 54(2): 177–184, doi: 10.1016/j.lungcan.2006.08.006, indexed in Pubmed: 16989922.
103. Yip R, Yankelevitz DE, Henschke CI. CT screening for lung cancer: Definition of positive test result in the National Lung Screening Trial ct cohort compared with I-ELCAP. J Thorac Oncol. 2013; 8: S326.
104. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2005; 237(2): 395–400, doi: 10.1148/radiol.2372041887, indexed in Pubmed: 16244247.
105. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2013; 266(1): 304–317, doi: 10.1148/radiol.12120628, indexed in Pubmed: 23070270.
106. Kazerooni EA, Armstrong MR, Amorosa JK, et al. ACR CT Accreditation Program and the Lung Cancer Screening Program Designation. J Am Coll Radiol. 2016; 13(2 Suppl): R30–R34, doi: 10.1016/j.jacr.2015.12.010, indexed in Pubmed: 26846533.
107. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11(3): 300–311, doi: 10.1016/j.jtho.2015.10.008, indexed in Pubmed: 26723244.
108. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html.
109. Travis W, Brambilla E, Burke A, et al. WHO Classification on tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research oc Cancer. 2015; 48: S7.
110. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Board Members. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11(8): 1204–1223, doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.025, indexed in Pubmed: 27107787.
111. Rami-Porta R. Staging handbook in thoracic oncology. IASLC. 2 ed North Fort Myers.
112. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J Thorac Oncol. 2011; 6(9): 1496–1504, doi: 10.1097/JTO.0b013e318221f701, indexed in Pubmed: 21642859.
113. Tsuta K, Kawago M, Inoue E, et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. Lung Cancer. 2013; 81(3): 371–376, doi: 10.1016/j.lungcan.2013.06.012, indexed in Pubmed: 23891509.
114. Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA, et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. J Thorac Oncol. 2016; 11(5): 613–638, doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.012, indexed in Pubmed: 27013409.
115. Pass HI, Beer DG, Joseph S, et al. Biomarkers and molecular testing for early detection, diagnosis, and therapeutic prediction of lung cancer. Thorac Surg Clin. 2013; 23(2): 211–224, doi: 10.1016/j.thorsurg.2013.01.002, indexed in Pubmed: 23566973.
116. Dacic S, Shuai Y, Yousem S, et al. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. Mod Pathol. 2010; 23(2): 159–168, doi: 10.1038/modpathol.2009.154, indexed in Pubmed: 19855375.
117. World Health Organization, editor. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2011.
118. Shemesh J. Coronary artery calcification in clinical practice: what we have learned and why should it routinely be reported on chest CT? Ann Transl Med. 2016; 4(8): 159, doi: 10.21037/atm.2016.04.08, indexed in Pubmed: 27195277.
119. Greenland P, Alpert J, Beller G, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. Journal of the American College of Cardiology. 2010; 56(25): 2182–2199, doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.002.
120. Perk J, De Backer G, Gohlke H. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Hear J. 2012; 33: 1635–1701.
121. Gonzalez J, Marín M, Sánchez-Salcedo P, et al. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Transl Med. 2016; 4(8): 160, doi: 10.21037//atm.2016.03.57, indexed in Pubmed: 27195278.