

Izabela Laprus<sup>1</sup>, Mariusz Adamek<sup>2</sup>, Jerzy Kozielski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach  
Kierownik: dr n. med. E. Nowara

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Kozielski

## Potrzeba badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka płuca — nowe dowody, nowe nadzieje

The need of lung cancer screening — new evidence, new expectations

### Abstract

Lung cancer is the most common cancer in Poland and in the world and the leading cause of cancer-related deaths. In the past 30 years lung cancer survival has not been improved. In the same period of time significant progress has been made in the results of treatment of many other cancers for example: breast, colorectal and prostate cancer. It may be connected with introduction of efficient screening tests. Lung cancer seems to be a disease for which screening could have great impact. In the 1970s trials evaluating chest roentgenograms and sputum cytology as screening modalities were conducted, but did not show reduction in lung cancer mortality. There have been several projects in which low-dose helical computed tomography was used. Many of them were non-randomized cohort studies and showed promising results with respect to sensitivity of computed tomography, but the real benefit, which is mortality reduction, must originate from randomized trials. The major breakthrough is the National Lung Screening Trial (NLST), randomized trial conducted in USA, that demonstrated 20% mortality reduction in low-dose computed tomography group comparing to radiography group. Several randomized trials are ongoing in Europe.

Researchers continue to seek new methods of screening such as autofluorescence bronchoscopy, advanced techniques of sputum analysis and techniques of molecular biology.

**Key words:** lung cancer, screening, low-dose computed tomography

*Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 6: 419–427

### Streszczenie

Rak płuca to najczęściej występujący nowotwór w Polsce i na świecie, jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W ciągu ostatnich 30 lat nie zaobserwowano zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć wśród chorych na ten nowotwór, udało się natomiast poprawić wyniki leczenia takich nowotworów jak rak piersi, jelita grubego czy szyjki macicy. Jest to niewątpliwie związane z przeprowadzaniem skutecznych badań przesiewowych. Wprowadzenie badań populacyjnych w kierunku wczesnego wykrywania raka płuca wydaje się uzasadnione. W latach 70. XX wieku przeprowadzono kilka randomizowanych badań klinicznych wykorzystujących w tym celu rentgenogramy klatki piersiowej i badanie cytologiczne płwociny, jednak nie wykazano w nich redukcji umieralności spowodowanej tym nowotworem. Prowadzono liczne badania z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej. Wiele z tych projektów było badaniami obserwacyjnymi, bez grupy kontrolnej. Wykazano dużą czułość tomografii komputerowej w zakresie wykrywania wczesnych postaci raka, jednak określenie stopnia redukcji umieralności, głównego kryterium przydatności danego testu przesiewowego, jest możliwe jedynie w badaniach z grupą kontrolną. Przełomowym okazało się badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych — *National Lung Screening Trial* (NLST), w którym wykazano 20-procentową redukcję umieralności w grupie uczestników badanych za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej w porównaniu z grupą, w której wykonywano RTG klatki piersiowej. Oczekuje się na publikację wyników randomizowanych badań prowadzonych w Europie. Wielu badaczy poszukuje nowych metod diagnostycznych, które mogłyby pomóc we wczesnym wykrywaniu raka płuca. Należą do nich nowoczesne badania cytometryczne płwociny, badania molekularne czy bronchoskopia fluorescencyjna.

**Słowa kluczowe:** rak płuca, badania przesiewowe, niskodawkowa tomografia komputerowa

*Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 6: 419–427

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Mariusz Adamek, Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Koziółka 1, 41–808 Zabrze, tel.: (32) 271 56 08 (w. 235), e-mail: madamek@a4.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.06.2011 r.  
Copyright © 2011 Via Medica  
ISSN 0867–7077

## Wstęp

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem w Polsce i na świecie [1, 2]. Rocznie notuje się w naszym kraju około 16 000 nowych zachorowań wśród mężczyzn oraz ponad 4600 u kobiet [2]. Współczynniki umieralności z powodu tego nowotworu były w Polsce jednymi z najwyższych w Europie, szczególnie w grupie ludzi młodych i w średnim wieku [2]. Główną przyczyną rozwoju raka płuca jest palenie papierosów. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą także: palenie bierne, narażenie na azbest, krzemionkę, niektóre metale oraz promieniowanie jonizujące [1, 2]. Jest to nowotwór o złym rokowaniu. Odsetek przeżyć 5-letnich wśród ogółu chorych wynosi około 15% w Stanach Zjednoczonych [3] i średnio 11% w Europie [1, 2]. Czas przeżycia w raku płuca jest ściśle związany ze stopniem zaawansowania. W I stopniu zaawansowania 5-letnie przeżycie wynosi 43–50%, w II stopniu 25–36%, w III stopniu 7–19%, a w IV stopniu tylko 2% [4]. Niestety, jedynie w 16% przypadków nowotwór ten jest wykrywany w I i II stopniu zaawansowania klinicznego [3, 5].

Mimo postępów w zakresie diagnostyki i leczenia oraz propagowania działań profilaktycznych mających na celu ograniczenie palenia, od połowy lat 70. XX wieku nie zaobserwowano zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć [6]. W ciągu ostatnich 30–40 lat udało się uzyskać wydłużenie czasu przeżycia w takich nowotworach jak rak piersi, jelita grubego czy szyjki macicy. Jest to niewątpliwie związane z przeprowadzaniem skutecznych badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania tych nowotworów [7]. Celem badań przesiewowych jest wykrywanie stanów przedrakowych oraz nowotworów w fazie przedklinicznej lub we wczesnych stadiach ich rozwoju, dlatego badania te prowadzi się w subpopulacji osób, u których nie występują objawy nasuwające podejrzenie nowotworu, lecz z uwagi na występowanie istotnych czynników predysponujących istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu w porównaniu z populacją ogólną. Badania przesiewowe są szczególnie ważne w przypadku często występujących nowotworów, cechujących się, oprócz wysokiej zachorowalności, wysoką umieralnością. Test diagnostyczny służący badaniom przesiewowym powinien charakteryzować się wysoką czułością i dużą swoistością. Powinien być tani, bezpieczny, prosty w wykonaniu i możliwy do zastosowania na dużą skalę, aby w efekcie doprowadził do obniżenia umieralności z powodu diagnozowanego nowotworu [7–9].

Z uwagi na epidemiologię raka płuca, brak poprawy efektów leczenia w ciągu ostatnich 40 lat oraz zależność przeżycia od stopnia zaawansowania nowotworu, wprowadzenie badań przesiewowych u osób szczególnie predysponowanych wydaje się uzasadnione [10, 11].

## Próby wczesnego wykrywania raka płuca za pomocą zdjęć rentgenowskich klatki piersiowej w połączeniu z badaniem cytologicznym płwociny lub bez

Prace nad schematem badań przesiewowych do wykrywania wczesnych postaci raka płuca rozpoczęły się w latach 60. XX wieku. W latach 70. przeprowadzono 4 randomizowane badania, które obejmowały 6300–11 000 palaczy płci męskiej. W grupach badanych wykonywano zdjęcia rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej oraz badanie cytologiczne płwociny, a w grupach kontrolnych jedynie zdjęcia RTG klatki piersiowej. Projekty te różniły się kryterium wiekowym określającym grupę ryzyka oraz częstością wykonywanych badań.

W *Memorial Sloan Kettering Cancer Center Trial* i *Johns Hopkins University Trial* badania cytologiczne płwociny i rentgenogramy klatki piersiowej wykonywano w badanej grupie co 4 miesiące. W grupie kontrolnej wykonywano jedynie RTG klatki piersiowej co 12 miesięcy. W badaniu *Mayo Lung Project* i badaniu czeskosłowackim randomizacji do jednego z ramion dokonano po wykonaniu wstępnego RTG klatki piersiowej wraz z badaniem cytologicznym płwociny. Wykryto odpowiednio 91 i 18 przypadków raka płuca. W badaniu *Mayo Lung Project* RTG klatki piersiowej i badanie cytologiczne wykonywano następnie co 4 miesiące w grupie badanej i co 12 miesięcy w grupie kontrolnej, w badaniu czeskosłowackim co pół roku w grupie badanej i po 3 latach w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli 1. Zaobserwowano zwiększenie odsetka przypadków resekcyjnych wśród wykrywanych nowotworów (ok. 50%), zwiększenie odsetka 5-letnich przeżyć, w żadnym z badań nie wykazano jednak redukcji umieralności [11–21].

W latach 1992–2001 w Stanach Zjednoczonych prowadzono duże randomizowane badanie kliniczne *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO)*, pod patronatem National Cancer Institute. Składowa dotycząca wczesnego wykrywania raka płuca różniła się od pozostałych badań pod względem większej liczebności grup, do badania włączono kobiety oraz osoby niepalące, a w grupie kontrolnej nie wykonywano planowych zdjęć RTG klatki piersiowej. W projekcie wzięły udział 154 934 osoby. W grupie bada-

Tabela 1. Programy badań wczesnego wykrywania raka płuca z wykorzystaniem zdjęć RTG klatki piersiowej i badania cytologicznego płwociny

Badanie	Czas rekrutacji	Czas trwania badania w latach	Badania w grupie kontrolnej /grupie eksperymentalnej	Liczba osób w grupie kontrolnej /grupie badanej	Liczba nowotworów płuc wykrytych podczas pierwszego skriningu	Liczba nowotworów wykrytych w 0, I i II stopniu	Wykryte raki płuca w 0, I i II stopniu	5-letnie przeżycie (%)	Umieralność z powodu raka płuca
<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center Trial</i> [12–15]	1974–1978	5–8	RTG klatki piersiowej co 12 miesięcy/ /RTG klatki piersiowej co 12 miesięcy Badanie cytologiczne płwociny co 4 miesiące	5072 4968	23 30	121* 155** 114* 147**	43,8 dla obu grup**	~35%	2,7 2,7
<i>Mayo Lung Project</i> [12, 16–18]	1971–1976	6	RTG klatki piersiowej co 12 miesięcy Badanie cytologiczne płwociny co 12 miesięcy/ /RTG klatki piersiowej Badanie cytologiczne płwociny co 4 miesiące	4593 4618	W sumie 91 (54% przyp. resekcyjnych) wśród 10 933 uczestników, z których następnie wybrano populację odpowiednią do skriningu i poddano randomizacji	160 206	32 48	15# 19## 33# 35###	3,0# 3,9## 3,2# 4,4##
<i>Johns Hopkins University Trial</i> [12, 16, 19, 20]	1973–1978	5–7	RTG klatki piersiowej co 12 miesięcy/ /RTG klatki piersiowej co 12 miesięcy Badanie cytologiczne płwociny co 4 miesiące	5161 5226	40 39	202 194	46 <sup>††</sup> 42,8 <sup>††</sup>	20 <sup>†</sup> 20 <sup>†</sup>	3,8 3,4
Badanie czechosłowackie [12, 21]	1976–1977	3	RTG klatki piersiowej po 3 latach/ /RTG klatki piersiowej co 12 miesięcy Badanie cytologiczne płwociny co 4 miesiące	3174	W sumie 18 (55,5% w stopniu I i II) wśród 6364 osób, pozostałe osoby zostały poddane randomizacji	27 3172	37 39	23% 51,3	13/3174/3 lata 19/3172/3 lata

\*na podstawie danych z 1984 r.; \*\*po okresie 2-letniej obserwacji po zakończonym skriningu; †na podstawie danych z 1983 r., po zakończeniu badania; ††nie obejmuje przypadków z pierwszej rundy badania, podczas pierwszego skriningu 56% nowotworów było w I stopniu zaawansowania

nej, złożonej z 77 464 osób, wykonywano corocznie badanie RTG klatki piersiowej — 3 razy w grupie niepalących i 4 razy w grupie palaczy. Wykryto 564 nowotwory płuc, co stanowi 0,7% badanej grupy; 87% stanowił rak niedrobnokomórkowy, w 59,6% o I–II stopniu zaawansowania. Trwają badania nad określeniem umieralności [22].

### **Wykrywanie wczesnych postaci raka płuca z użyciem niskodawkowej tomografii komputerowej — badania obserwacyjne (bez grupy kontrolnej) na świecie i w Polsce**

Wraz z rozwojem i rozpowszechnieniem techniki spiralnej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) pojawiła się nadzieja na zastosowanie CT we wczesnym wykrywaniu nowotworów płuc. W porównaniu ze starszymi technikami, system spiralnej tomografii komputerowej daje większe możliwości przetwarzania obrazu, a skrócenie czasu badania zmniejszyło ekspozycję na promieniowanie [23]. Wprowadzenie protokołu niskodawkowej tomografii komputerowej (LDCT, *low-dose CT*) pozwoliło na redukcję narażenia na promienie X o kolejne 3–4 razy [24].

Pierwsze badanie oceniające przydatność LDCT we wczesnym wykrywaniu raka płuca przeprowadzili Japończycy: Kaneko i współpracownicy. Od września 1993 roku do kwietnia 1995 roku poddano badaniu 1396 palaczy powyżej 50. roku życia. U badanych wykonywano LDCT oraz RTG klatki piersiowej. Podczas badania zdiagnozowano 15 przypadków raka płuca (0,9%), z czego 11 było niewidocznych na zwykłych radiogramach; 93% wykrytych guzów było w I stopniu zaawansowania [25].

Podobne próby podejmowali również inni badacze japońscy. W badaniu przeprowadzonym przez Sobue i wsp. [26] wzięło udział 1611 osób (palacze oraz osoby niepalące), u których co 6 miesięcy wykonywano LDCT, RTG klatki piersiowej oraz badanie cytologiczne płwociny. Za pomocą LDCT wykryto nieprawidłowości w 11,5% badań, RTG w 3,4%, a badania cytologicznego płwociny w 0,8%. W sumie wykryto 36 przypadków raka płuca (2,3%), z czego 93% w stopniu Ia. Szacowany odsetek przeżyć 5-letnich wynosił 65%.

Sone i wsp. [27] przeprowadzili badania u 5483 osób. Niskodawkową tomografię komputerową wykonywano podczas włączenia do programu oraz po roku i po 2 latach. Zdiagnozowano 60 przypadków raka płuca (1,1%), 88% było w stopniu zaawansowania Ia.

Nawa i wsp. [28] poddali badaniu 7956 osób. Wykryto 40 przypadków raka płuca (0,5%), z czego 35 było w I stopniu zaawansowania.

W Stanach Zjednoczonych zainteresowanie wykorzystaniem TK w badaniach przesiewowych w kierunku raka płuca pojawiło się wraz z publikacją wyników projektu *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP). Wśród 1000 osób przebadanych z wykorzystaniem LDCT wykryto wówczas 27 przypadków raka (0,3%), 85% było w I stopniu zaawansowania. W kolejnych 1184 badaniach LDCT wykryto 7 przypadków raka, w tym 5 w I stadium zaawansowania [6, 29, 30].

W badaniu przeprowadzonym przez Mayo Clinic u 1520 osób z grupy ryzyka wykonywano CT i badanie cytologiczne płwociny. W sumie zdiagnozowano 66 przypadków raka płuca (4,4%), z czego 59% było w I stopniu zaawansowania [31].

Grupa niemieckich badaczy (Diederich i wsp.) włączyła do badania 817 osób z grupy ryzyka, u których wykonano jednorazowe przesiewowe badanie LDCT. Zdiagnozowano wówczas 12 przypadków raka (1,5%), w tym 7 w stadium I [32].

Badanie ELCAP stworzyło podstawy dla wielośrodkowego, międzynarodowego projektu *International Early Lung Cancer Action Project* (I-ELCAP), w którym uczestniczyły ośrodki między innymi ze Stanów Zjednoczonych, Kanady, Izraela, Włoch, Hiszpanii, Szwajcarii. W badaniu łącznie wzięło udział 31 567 osób. W rezultacie rozpoznano 484 przypadki raka płuca (1,5%). Osiemdziesiąt pięć procent (412) nowotworów było w I stopniu zaawansowania. Szacunkowy odsetek przeżyć 10-letnich w tej grupie wyniósł 88%. U 302 osób z rozpoznaniem rakiem płuca w I stopniu zaawansowania przeprowadzono leczenie operacyjne, a szacowany odsetek przeżyć 10-letnich wyniósł wtedy 92% [33] (tab. 2).

Przedstawione projekty były prowadzone według protokołów określających algorytmy postępowania w przypadku wykrycia zmian nasuwających podejrzenie procesu nowotworowego. Na przykład protokół badania I-ELCAP obejmuje wstępne badanie LDCT (*baseline screening*) oraz kolejne, coroczne rundy z wykorzystaniem LDCT (*repeat screening, annual screening*). Nie ma definicji niskodawkowej tomografii, jednak parametry obrazowania zawierają się w przedziałach: 120–140 kVp (energia elektronów) i 30–100 mAs (natężenie elektronów w lampie rentgenowskiej). Zarówno w badaniu wstępnym, jak i w kolejnych radiolog identyfikuje nieuwapnione guzki (SPN, *solitary pulmonary nodule*), które są zdefiniowane jako ogniskowe, nielinieowe zacienienia i mogą być lite, częściowo lite lub nielite. Ostatnie dwa rodzaje guzków określa się jako guzki typu mlecznej szyby (GGO, *ground glass opacity*). Wynik dodatni w badaniu początkowym to 1 guzek lity lub częściowo lity  $\geq$

Tabela 2. Badania w kierunku wczesnego wykrywania raka płuca z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej [5, 12, 25–31, 33]

Table 2. Lung cancer screening based on low-dose computed tomography [5, 12, 25–31, 33]

Badanie	Liczba uczestników	Odsetek zmian podejrzanych w TK — badanie wstępne płuc	Liczba nowotworów w badaniu wstępnym	Liczba rund badania	Liczba nowotworów płuc wykrytych podczas całego badania	Liczba nowotworów płuc w I stopniu zaawansowania w całym badaniu
Sone i wsp.	5483	5,1	23 (Ia — 21, Ib — 2)	3	60	55
Nawa i wsp.	7956	26	36 (Ia — 28, Ib — 3)	2	40	35
Soube i wsp.	1611	11,5	14 (Ia — 10, Ib — 1)	Badania wykonywano co ok. 6 miesięcy w latach 1993–1998	36	29
Swensen i wsp.	1520	51	31 (Ia — 20, Ib — 2)	5	66	39
Diederich i wsp.	817	43		1	12	7
I-ELCAP	31567	13	405	2	484	412
Pilotażowy Program Pomorski (Gdańsk)	2599 zakwalifikowanych 2002 przebadanych	49	13	Wyniki dotyczą pierwszych 4 miesięcy realizacji programu (styczeń–maj 2009 r.)		
Grodzki i wsp.	3647	27	21	Wyniki dotyczą pierwszych miesięcy realizacji programu (maj–grudzień 2008 r.)		

5 mm lub 1 guzek nielity  $\geq 8$  mm w swoim największym wymiarze. Algorytm postępowania zależy od rodzaju guzka oraz jego wymiaru:

- 1) guzki 1–4 mm — kontrolne badanie LDCT po 12 miesiącach;
- 2) guzki 5–14 mm lite lub częściowo lite, lub guzek nielity  $\geq 8$  mm — kontrolne badanie LDCT po 3 miesiącach;
- 3) guzek  $\geq 15$  mm — biopsja lub kurs antybiotykoterapii i kontrolne badanie LDCT po miesiącu.

W badaniu kolejnym, czyli drugiej rundy (*repeat screening*), radiolog identyfikuje wszystkie nieuwapnione guzki, tym razem niezależnie od ich wymiaru. Najistotniejsze jest zidentyfikowanie guzków, które wykazują cechy wzrostu w stosunku do badania wstępnego. W badaniu drugiej rundy wynik jest dodatni, jeśli przynajmniej jeden guzek wykazuje wzrost między badaniami (I i II rundy), niezależnie od tego, czy jest nowym, czy wcześniej zidentyfikowanym guzkiem. Algorytm postępowania jest następujący:

- 1) guzki 1–4 mm lite lub częściowo lite — kontrolne badanie LDCT po 6 miesiącach;
- 2) guzki lite lub częściowo lite  $\geq 5$  mm, lub guzek nielity  $\geq 8$  mm — kurs antybiotykoterapii i kontrolne badanie LDCT po miesiącu.

W każdym przypadku nieujętych w ramach powyższego postępowania należy zalecić wykonanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET, *positron emission tomography*) lub biopsję guzka pod kontrolą CT [34–36].

W Polsce pionierami we wdrażaniu programów przesiewowych w kierunku raka płuca są 2 zespoły kierowane przez torakochirurgów, a sposób postępowania (z pewnymi modyfikacjami) był wzorowany na badaniu I-ELCAP. Zespół prof. Tomasza Grodzkiego z Pomorskiej Akademii Medycznej przebadał 3647 osób z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca. Spośród 996 pacjentów, w których stwierdzono zmiany w LDCT, operowano 57 chorych. Zidentyfikowano u nich 25 nowotworów złośliwych, w tym 21 raków płuca. Stanowi to 0,6% badanej grupy i 2,1% chorych ze stwierdzonymi zmianami w LDCT. W stadium I było 70% wykrytych zmian. Koszt wykrycia jednego przypadku wczesnego raka płuca w tym badaniu wyniósł 51 900 zł [37]. Z kolei grupa prof. Witolda Rzymana z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zakwalifikowała do badania LDCT 2599 osób, z czego przebadano 2002 pacjentów. U 982 osób stwierdzono zmiany guzkowe w miąższu płuca. Zidentyfikowano 13 raków płuca, co stanowi 0,6% przebadanej grupy i 1,3% grupy osób ze zmianami guzkowymi w LDCT [38].

Przedstawione przykłady zastosowania LDCT w wykrywaniu wczesnego raka płuca były badaniami obserwacyjnymi, bez grupy kontrolnej, w których wszyscy uczestnicy zostali poddani danej procedurze diagnostycznej. W tym typie badań istnieje możliwość określenia czasu przeżycia, odsetka 5-letnich przeżyć, które, z uwagi na duży wpływ czynników zakłócających, nie są wskaźnikami miarodajnymi w ocenie przydatności danego testu przesiewowego. Głównym kryterium stanowiącym o przydatności jest wykazanie spadku umieralności, co jest możliwe jedynie w badaniach randomizowanych, w których porównuje się grupę badaną z grupą kontrolną [11, 12, 39].

### Wykrywanie wczesnych postaci raka płuca z użyciem niskodawkowej tomografii komputerowej — badania z grupą kontrolną

Obecnie prowadzi się kilka badań randomizowanych, których głównym punktem końcowym jest określenie umieralności spowodowanej rakiem płuca. Największe w Europie to badanie *Netherlands Leuven Longkanker Screenings Onderzoek* (NELSON), prowadzone w Belgii i Holandii. Projekt rozpoczęto w 2004 roku, obejmuje on ponad 15 000 aktualnych i byłych palaczy w wieku 50–75 lat. W grupie kontrolnej nie wykonuje się żadnych badań (palacze otrzymali jedynie zalecenie porzucenia nałogu), a protokół badania opiera się na pomiarach wolumetrycznych guzków. Publikacji wyników należy oczekiwać w 2015 roku [40, 41]. Do bazy danych zostaną także włączone wyniki badania prowadzonego w Danii, w którym uczestniczą 4104 osoby. We wstępnej rundzie badania duńskiego niesklasyfikowane guzki wykryto u 179 osób, ostatecznie raka płuca rozpoznano u 17 osób (0,8%), 11 guzków poddano resekcji [42].

Inne badania z grupą kontrolną to *ITALUNG i Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays* (DANTE) prowadzone we Włoszech [39, 43, 44]. W 2009 roku opublikowano wstępne dane z okresu 3-letniej obserwacji badania DANTE. Uczestników (2747 osób) przydzielono losowo do jednego z dwóch ramion badania — z corocznym badaniem LDCT (przez 4 lata) v. z corocznym wywiadem i badaniem przedmiotowym. U wszystkich osób wykonano wstępne badanie RTG i badanie cytologiczne płwociny. Po 33-miesięcznym okresie obserwacji rak płuca został zdiagnozowany u 4,7% osób badanych z użyciem CT i u 2,8% osób w grupie kontrolnej. Liczba raków w I stadium zaawansowania była większa w grupie badanej (54% v. 34%), jednak odsetek zaawansowanych raków był porównywalny w obu grupach. W grupie ekspery-

mentalnej z powodu raka płuca zmarło 1,6% badanych, a w grupie kontrolnej 1,7%. Na podstawie wstępnych doniesień wydaje się, że korzyść w zakresie redukcji umieralności będzie mniejsza niż oczekiwano [44].

Przełomowym okazało się badanie *National Lung Screening Trial* (NLST). Jest to wieloośrodkowe badanie porównujące LDCT z badaniem RTG pod względem skuteczności wykrywania raka płuca u aktualnych i byłych palaczy. Od sierpnia 2002 roku do kwietnia 2004 roku zrekrutowano 53 454 uczestników w wieku 55–74 lat, którzy zostali poddani randomizacji do jednego z ramion badania — RTG lub LDCT klatki piersiowej. Minimalna konsumpcja tytoniu wynosiła 30 paczkolet. Kryterium wykluczającym z udziału w badaniu było wcześniejsze rozpoznanie raka płuca, krwioplucie, wykonanie CT klatki piersiowej w czasie poprzedzających 18 miesięcy oraz niewyjaśniony spadek masy ciała przekraczający 6,8 kg w roku poprzedzającym rekrutację. W obu ramionach badania radiologiczne wykonywano co roku przez 3 lata, następnie uczestnicy zostali poddani obserwacji, którą prowadzono do końca 2009 roku. Po analizie wyników przez zespół ekspertów, 29 czerwca 2011 roku ogłoszono, że w grupie poddanej LDCT stwierdzono 20-procentową redukcję umieralności spowodowanej rakiem płuca w porównaniu z grupą, w której wykonywano RTG klatki piersiowej. Wynik jest wysoce znamieny statystycznie. Dodatkowo wykazano 6,8-procentową redukcję umieralności w grupie LDCT z powodu wszystkich przyczyn, włączając raka płuca. Dużą wartość naukową badania NLST potwierdza fakt wysokiego stopnia realizacji zaplanowanego programu badań (95% w grupie z LDCT oraz 93% w grupie z konwencjonalną rentgenografią).

Po raz pierwszy wykazano w badaniu randomizowanym, że LDCT może zmniejszać umieralność wywołaną rakiem płuca. W badaniu rozpoznano 1060 przypadków raka za pomocą LDCT oraz 941 w grupie, w której wykonywano RTG. We wszystkich rundach badania wyniki sugerujące raka płuca były około 3-krotnie częstsze u uczestników w ramieniu LDCT niż w ramieniu RTG, jednak odsetek wyników fałszywie dodatnich wynosił odpowiednio 96,4% oraz 94,5%. W ciągu całego badania wykonano niewiele inwazyjnych procedur diagnostycznych, co sugeruje, że seryjne LDCT i porównywanie wyników z wcześniejszymi badaniami może z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć raka płuca. W ciągu kilkunastu miesięcy należy spodziewać się dodatkowych informacji będących wynikiem analizy materiału zgromadzonego w badaniu NLST:

- 1) jakie postępowanie medyczne powinno być wdrożone u osób ze zmianami stwierdzonymi w LDCT?
- 2) czy stosunek koszt–efektywność jest możliwy do zaakceptowania przez system opieki zdrowotnej?
- 3) jak prowadzone badania wpływają na jakość życia pacjentów?
- 4) jaki jest wpływ przeprowadzonych testów diagnostycznych na spożycie tytoniu?
- 5) czy istnieją biomarkery raka płuca?

Ostatnie zagadnienie wydaje się ważne, gdyż repozytorium materiału biologicznego zgromadzonego w badaniu umożliwi korelacje danych radiologicznych z klinicznymi i biochemicznymi na dużej populacji [45, 46].

Podczas zakończonego 7 lipca 2011 roku Światowego Kongresu Raka Płuca (WCLC 2011) wyniki badania NLST znalazły żywy oddźwięk. Z jednej strony, wyrażano uznanie dla faktu, że dzięki LDCT udało się wyleczyć wiele bezobjawowych osób, z drugiej — podkreślano brak włączania do badań osób nigdy niepalących tytoniu, które stanowią około 10% chorujących na raka płuca.

### Nowe metody diagnostyczne — nowe nadzieje

Obecnie poszukuje się nowych metod diagnostycznych, które zwiększyłyby skuteczność badań obrazowych. W opisanych wcześniej próbach wykorzystania w badaniach przesiewowych zdjęć RTG klatki piersiowej nie wykazano, by dodanie badania cytologicznego płwociny skutkowało obniżeniem umieralności. Metody te mogą się jednak wzajemnie uzupełniać. Na przykład w *Memorial Sloan Kettering Cancer Center Study* w grupie badanej 17 z 59 zdiagnozowanych raków w I stopniu zaawansowania nie było widocznych na zwykłych rentgenogramach, lecz wykryto je za pomocą badania cytologicznego [14]. Jedną z metod pozwalających na zwiększenie czułości konwencjonalnej cytologii jest cytometria obrazowa. Metoda ta polega na ilościowej ocenie własności komórek dzięki systemom elektronicznym analizującym obraz mikroskopowy [47]. W badaniu przeprowadzonym przez Xinga i wsp. [48] u 2480 palaczy wykonywano RTG klatki piersiowej, badanie cytologiczne płwociny oraz cytometrię obrazową. Raka płuca wykryto w sumie u 27 osób, z czego u 25 uzyskano próbkę płwociny odpowiednią do badań cytologicznych i cytometrycznych. Cytometria dała wynik pozytywny w 20 próbkach, a konwencjonalna cytologia tylko w jednym przypadku.

Wiele grup badawczych koncentruje się na poszukiwaniu molekularnych nieprawidłowości w złuszczeniach komórek nabłonkowych

w próbkach płwociny, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych oraz w wolnych cząsteczkach DNA w surowicy. Idealny marker molekularny powinien wskazywać na wczesną fazę rozwoju raka oraz powinien być możliwy do oznaczenia w próbkach pobranych w sposób małoinwazyjny. Rozwój techniki biologii molekularnej pozwolił na zidentyfikowanie licznych genów i ich produktów białkowych biorących udział w kancerogenezie raka płuca. Wśród molekularnych nieprawidłowości zidentyfikowanych w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca odnaleziono między innymi mutacje w genach *k-ras*, *p53*, *myc*, *BAP 1*, *bcl-2* [49]. W badaniu przeprowadzonym przez Belinsky'ego i wsp. [50] zaobserwowano, że hipermetylacja promotorów niektórych genów jest stwierdzana w płynach biologicznych znacznie wcześniej niż rozwój nowotworu. Okazuje się więc, że markery molekularne mogą być przydatne nie tylko w wykrywaniu, ale i w prewencji raka płuca.

Inną metodą, która może ułatwić diagnostykę wczesnych zmian nowotworowych, jest bronchoskopia autofluorescencyjna. W technice tej wykorzystuje się różnicę we fluorescencji tkanek, co pozwala odróżnić tkankę prawidłową od zmian patologicznych. Zjawisko fluorescencji tkanek jest związane z obecnością endogennych chromoforów, mających zdolność do autofluorescencji po pobudzeniu atomów przez absorpcję promieniowania elektromagnetycznego. Najczęściej stosowanym systemem jest *Light Induced Fluorescence Endoscope* (LIFE), który generuje widzialne światło niebieskie za pomocą lasera helowo-kadmowego, oraz OncoLIFE, jego nowszy odpowiednik bazujący na nielaserowym źródle światła. Większość opublikowanych prac wskazuje na większą czułość bronchoskopii autofluorescencyjnej w wykrywaniu zmian o charakterze dysplazji, raka *in situ* i raka inwazyjnego w porównaniu z konwencjonalną bronchoskopią [51–55].

### Podsumowanie

W podsumowaniu warto zwrócić uwagę na zagadnienia ogólne dotyczące wczesnego wykrywania nowotworów płuc, które rzutują na wnioskowanie, a wynikają z analizy wielu danych zmieniających się w czasie i dotyczących dużej populacji:

1. Wykrywanie wczesnych postaci raka płuca nie jest pojedynczym badaniem, lecz procesem, w którym wyróżnia się badanie wstępne (*baseline screening*) i badania kolejne (*repeat rounds*); wykrywalność zmian guzkowych oraz wczesnych raków jest odmienna w badaniu

podstawowym w porównaniu z badaniami kolejnymi, przy czym badania kolejne wykazują dystrybucję statystyczną wielkości zmian, ich histologii oraz stadium klinicznego odpowiadającą badaniom zwykłym, bez testów przesiewowych (*usual care*).

2. Wykrywalność raka płuca może być wyrażona jako odsetek wszystkich osób poddanych badaniu lub odsetek osób, u których wykazano zmiany w CT. W pierwszym przypadku wykrywalność raka płuca waha się między 0,3% a 0,6%, zaś w drugim wynosi 1–4%, w zależności od kryteriów grupy zwiększonego ryzyka zachorowania.
3. Dobór kryteriów kwalifikacyjnych i algorytmów postępowania powinien ulegać modyfikacjom wraz z poszerzającą się wiedzą kliniczną i radiologiczną.
4. Wykazano istnienie raka płuca w fazie przedklinicznej.
5. Badanie przesiewowe jako proces umożliwia włączenie postępowania interwencyjnego w formie badania klinicznego.

Pewnym problemem w badaniach opierających się na CT jest wykrywanie wysokiego odsetka guzków o nieokreślonym charakterze, na przykład podczas pierwszej rundy badania przeprowadzonego przez Sone i wsp. zmiany nasuwające podejrzenie procesu nowotworowego wykryto u 5,1% badanych, a w badaniu, które prowadził Swensen i wsp. aż u 51%. Różnice te są związane z odmiennymi kryteriami przyjętymi przez badaczy dla zmian określanych jako pozytywne, zależą od doświadczenia radiologów oraz od badanej populacji. Większość zmian ma najprawdopodobniej charakter łagodny, ale wyjaśnienie etiologii wiąże się z ekspozycją badanego na kolejne dawki promieniowania, wykonaniem biopsji lub torakotomii, które są obarczone pewnym ryzykiem zgonu, a cały proces niekorzystnie wpływa na jakość życia badanych. Poszerzenie diagnostyki zwiększa także całkowity koszt badania. Ważnym zagadnieniem pozostaje opracowanie odpowiednich algorytmów radiologicznej oceny podejrzanych zmian, które pozwoliłyby na ograniczenie liczby procedur inwazyjnych (m.in. zastosowanie algorytmów opartych na pomiarach wolumetrycznych guzków). Pomocne może być także badanie PET [5, 9, 12].

Przeprowadzone dotychczas analizy efektywności kosztów, oparte na teoretycznie oszacowanej redukcji umieralności, dawały często sprzeczne rezultaty. Wydaje się jednak, że zastosowanie LDCT w formie badania przesiewowego w kierunku wczesnego wykrywania raka płuca nie jest tak opłacalne, jak programy wykrywania raka piersi

czy jelita grubego [5, 11, 56–58]. Oczekuje się na publikację analizy efektywności kosztów wynikającej z badania NLST, w którym, jak wspomniano wcześniej, wykazano realną redukcję umieralności w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Obecnie wiadomo, że liczba osób koniecznych do zbadania w celu uniknięcia jednego zgonu z powodu raka płuca (*number needed to screen to prevent one death*) wyniosła 320 [46].

Niewątpliwie wynik badania NLST wykazał możliwość skutecznego wykrywania wczesnego raka płuca za pomocą LDCT. Jednocześnie postawiło ono nowe pytania i wyzwania przed systemami ochrony zdrowia. Biorąc pod uwagę liczbę konsumentów wyrobów tytoniowych, powtórnie należy rozważyć, jaki zysk netto w wymiarze społecznym mogą przynieść badania przesiewowe, czy osoby niepalące powinny ponosić koszty lekkomyślności palaczy?

Pewne nadzieje wiąże się z technikami biologii molekularnej, które same bądź w połączeniu z badaniami obrazowymi mogą okazać się przydatnym narzędziem w wykrywaniu wczesnych postaci raka płuca.

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M. (red.). Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2009; 1: 68–91.
2. Didkowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza raka płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Nowotwory płuca i opłucnej — praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2008; 1–18.
3. Cancer of the Lung and Bronchus — SEER Stat Fact Sheets, <http://seer.cancer.gov/stfacts/html/lungb.html>; 1.01.2011.
4. Goldstraw P., Crowley J.J., Chansky K. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposal for revision of the stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J. Thorac. Oncol. 2007; 2: 706–714.
5. Infante M.V., Pedersen J.H. Screening for lung cancer: are we there yet? Curr. Opin. Pulm. Med. 2010; 16: 301–306.
6. Jett J.R. Spiral Computed tomography screening for lung cancer is ready for prime time. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 812–815.
7. Krzakowski M. Wybrane zagadnienia onkologii klinicznej. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. MP, Kraków 2006; 2: 1984–1988.
8. Read C., James S., George J., Spiro S. Early lung cancer: screening and detection. Prim. Care Resp. J. 2006; 15: 332–336.
9. Olszewski W.T. Badania przesiewowe w kierunku nowotworów. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006; 1: 53–60.
10. Patz E.F., Goodman P.C., Bepler G. Screening for lung cancer. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1627–1633.
11. Głogowski M. Badania przesiewowe w kierunku raka płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Nowotwory płuca i opłucnej — praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2008; 19–23.
12. National Lung Screening Trial Research Team, The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. Radiology 2011; 258: 243–253.
13. Flehinger B.J., Melamed M.R., Zaman M.B., Heelan R.T., Perchick W.B., Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Ketterin study. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 130: 549–554.
14. Melamed M.R., Flehinger B.J., Zaman M.B., Heelan R.T., Perchick W.A., Martini N. Screening for early lung cancer. Results



- of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86: 44–51.
15. Melamed M.R. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer* 2000; 89 (supl. 11): 2356–2362.
  16. Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B. i wsp. Screening for lung cancer: a critique for the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155–1164.
  17. Sanderson D.R. Lung cancer screening. The Mayo Study. *Chest* 1986; 89 (supl. 4): 324S.
  18. Marcus P.M., Bergstrahl E.J., Fagerstrom R.M. i wsp. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1308–1316.
  19. Frost J.K., Ball W.C. Jr., Levin M.L. i wsp. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 549–554.
  20. Tockman M.S. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: The Johns Hopkins Study. *Chest* 1986; 89 (supl.): 324S–325S.
  21. Kubík A., Polák J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57: 2427–2437.
  22. Hocking W.G., Hu P., Oken M.M. i wsp. for the PLCO Project Team, Lung Cancer Screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 722–731.
  23. Pruszyński B. (red.). Radiologia. Diagnostyka obrazowa, RTG, TK, USG, MR i medycyna nuklearna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003: 51–53.
  24. Zhu X., Yu J., Huang Z. Low-dose chest CT: optimizing radiation protection for patients. *AJR* 2004; 183: 809–816.
  25. Kaneko M., Egichi K., Ohmatsu H. i wsp. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798–802.
  26. Sobue T., Moriyama N., Kaneko M. i wsp. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 911–920.
  27. Sone S., Li F., Yang Z.G. i wsp. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 25–32.
  28. Nawa T., Nakagawa T., Kusano S., Kawasaki Y., Sugawara Y., Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002; 122: 15–20.
  29. Henschke C.I., McCauley D.I., Yankelevitz D.F. i wsp. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105.
  30. Henschke C.I., Naidich D.P., Yankelevitz D.F. i wsp. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001; 92: 153–159.
  31. Swensen S.J., Jett J.R., Hartman T.E. i wsp. CT screening for lung cancer: five year lung prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259–265.
  32. Diederich S., Wormanns D., Semik M. i wsp. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002; 222: 773–781.
  33. The 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: 1763–1771.
  34. International Early Lung Cancer Action Program protocol <http://www.IELCAP.org>; 8.01.2011.
  35. Henschke C.I., Yankelevitz D.F. CT screening for lung cancer: update 2007. *The Oncologist* 2008; 13: 65–78.
  36. International Early Lung Cancer Program Investigators. An update of CT screening for lung cancer. *Semin. Ultrasound CT MR* 2005; 26: 348–356.
  37. Grodzki T., Walecka A., Fabian W. i wsp. Program wczesnego wykrywania nowotworów płuc za pomocą tomografii komputerowej — wstępne doświadczenia Szczecina. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 521–527.
  38. Książek J., Dziedzic R., Jelitto-Górska M. i wsp. Pomorski pilotażowy program badań wczesnego wykrywania raka płuca. Doniesienie wstępne. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2009; 39: 73–82.
  39. Mazzone P., Meziane M., Obuchowski N., Ahmad M., Mekhail T. Lung cancer screening: is it time for change in policy? *Cleveland Clin. J. Med.* 2007; 74: 441–448.
  40. Dutch Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=636>; 3.05.2011.
  41. Xu D.M., Gietema H., de Koning H. i wsp. Nodule management protocol of the NELSON randomized screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 177–184.
  42. Pedersen J.H., Ashraf H., Dirksen A. i wsp. The Danish randomized lung cancer CT screening trial — overall design and results of the prevalence round. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 608–614.
  43. Lopes P.A., Picozzi G., Mascalchi M. i wsp. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64: 34–40.
  44. Infante M., Cavuto S., Lutman R.F. i wsp. for the DANTE Study Group. A Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. Three-year results from the DANTE Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 445–453.
  45. NLSST updates <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/2010/NLSSTresultsRelease>; 20.07.2011.
  46. The National Lung Screening Trial Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 395–409.
  47. Marek W., Kotschy-Lang N., Muti A. i wsp. Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 942–950.
  48. Xing S., Khanavkar B., Nakhosteen J.A., Atay Z., Jockel K.H., Merck W. Predictive value of image cytometry for diagnosis of lung cancer in heavy smokers. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 956–963.
  49. Forgacs E., Zochbauer-Muller S., Olah E., Minna J.D. Molecular genetic abnormalities in the pathogenesis of human lung cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2001; 7: 6–13.
  50. Belinsky S.A., Liechty K.C., Gentry F.D. i wsp. Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort. *Cancer Res.* 2006; 66: 3338–3344.
  51. Donat P., Ramlau R., Nowak E., Barinow-Wojewódzki A. Bronchoskopia autofluorescencyjna w diagnostyce i leczeniu raka płuca. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2010; 7: 166–169.
  52. Venmans B.J., Van Boxem T.J.M., Smit E.F., Postmus P.E., Sutedia T.G. Results of two years experience with fluorescence bronchoscopy in detection of preinvasive bronchial neoplasia. *Diagn. Ther. Endosc.* 1999; 5: 77–84.
  53. Vermylen P., Pierard P., Roufosse C. i wsp. Detection of bronchial preneoplastic lesions and early lung cancer with fluorescence bronchoscopy: a study about its ambulatory feasibility under local anaesthesia. *Lung Cancer* 1999; 25: 161–168.
  54. Lam S., Kennedy T., Linger M. i wsp. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696–702.
  55. Lam S., MacAulay C., LeRiche J.C. i wsp. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000; 89 (supl.): 2468–2473.
  56. Chirikos T.N., Hazelton T., Tockman M., Clark R. Screening for lung cancer with CT: a preliminary cost-effectiveness analysis. *Chest* 2002; 121: 1507–1514.
  57. Mahadevia P.J., Fleisher L.A., Frick K.D. i wsp. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289: 313–322.
  58. McMahon P.M., Kong C.Y., Johnson B.E. i wsp. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. *Radiology* 2008; 248: 278–287.