

Slikovna diagnostika pri zgodnjem odkrivanju pljučnega raka

Marija Dolensek in Tanja Bavčar Vodovnik

Klinični inštitut za radiologijo, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. V prispevku obravnavamo slikovne diagnostične metode, ki jih uporabljamo pri odkrivanju pljučnega raka. Razpravljamo o možnostih zgodnje diagnostike pljučnega raka, o radiološkem spremljanju potencialno malignih majhnih okroglih zgostitev in o problematiki presejanja pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami.

Zaključki. Kljub temu, da se do sedaj presejanje pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami ni izkazalo za dovolj uspešno rutinsko metodo, je potrebno težiti, da bi v skladu s sedanjimi smernicami in z dostopnimi preiskovalnimi metodami odkrili čim več pljučnega raka v zgodnjem stadiju, kar bi v prihodnosti lahko zmanjšalo tudi smrtnost zaradi te hude bolezni. V svetu potekajo številne študije o učinkovitosti presajanja pljučnega raka in bodo morda postregle z novimi dognanji.

Ključne besede: pljuča, novotvorbe – diagnostika; diagnostka, slikovna; zgodnje odkrivanje, presejanje

Uvod

Pljučni rak je po incidenci in po umrljivosti med vsemi rakavimi obolenji na prvem mestu. Prognoza bolezni je za večino bolnikov neugodna, relativno petletno preživetje je le okrog 10%¹. Večina bolnikov ima ob postavitvi diagnoze že napredovali stadij bolezni in jih z danes znanimi načini zdravljenja ni mogoče ozdraviti. Le bolniki z zgodnjim stadijem lahko ozdravijo, zato želimo odkriti čim več zgodnjih oblik.

Od slikovnih diagnostičnih metod za odkrivanje pljučnega raka uporabljamo rentgenogram prsnih organov in računalniško tomografijo (CT), kot dodatno metodo še

pozitronsko emisijsko tomografijo v kombinaciji s CT (PET-CT), ki v Sloveniji še ni dostopna.

Slikovne diagnostične metode

Prva in osnovna slikovna diagnostična metoda prsnih organov pri vseh pljučnih obolenjih je *rentgenogram prsnih organov* stoje v dveh projekcijah. Včasih dodatno opravimo še slikanje v polstranskih projekcijah in v lordozi ter slikanje z označitvijo mamil ali kožnih znamenj. Ne glede na to, kakšna je indikacija za slikanje, mora biti preiskovalec vedno pozoren na spremembe, sumljive za prisotnost pljučnega raka. Senzitivnost in specifičnost metode sta razmeroma nizki. Večjo zanesljivost pri oceni dosežemo s tehnično optimalnim slikanjem, s primerja-

vo s starimi rentgenogrami in s kontrolnimi slikanji.

Normalen rentgenogram prsnih organov ne izključuje diagnoze pljučnega raka, pogoste so tudi lažno negativne ocene. V študiji², kjer so pregledali 396 rentgenogramov prsnih organov pacientov z dokazanim pljučnim rakom, je bilo pri prvi oceni spregledanih kar 20% rakavih okroglih zgostitev, ki so bile pri retrospektivnem ponovnem pregledu vidne. Njihov povprečni premer je znašal 1,6 cm. Najpogosteje so bile spregledane zaradi prekrivanja z normalnimi strukturami (rebra, hilus, žilje), pogosteje so bile spregledane neostro razmejene zgostitve. Na rentgenogramu prsnih organov so pogosto slabo vidni ali nevidni centralni tumorji, ki ne povzročajo atelektaze, velikokrat so vidni šele, ko so že precej veliki. Za odkrivanje zgodnjih oblik raka, ki vznikne v centralnih bronhih, je rentgenogram prsnih organov zelo nizko senzitivna metoda.

Naslednja slikovna diagnostična metoda je *računalniška tomografija prsnega koša (CT)*. Za presejanje pljučnega raka bi uporabili tehniko spiralne nizekodozne CT preiskave. Pri diagnostični preiskavi opravimo CT slikanje po protokolu, odvisnem od napotne diagnoze, od narave sprememb, ki so vidne na rentgenogramu prsnih organov, in od starosti bolnika. Ocena celotnega volumna pljuč je mogoča pri vseh spiralnih tehnikah slikanja, ne pa tudi pri sekvenčni tehniki slikanja pljuč visoke ločljivosti, ko pregledujemo drobne (1mm) rezine pljuč s presledki (običajno 10mm). Ob kontrolah lahko uporabimo nizkodozno preiskavo, ki jo omejimo samo na področje predhodno odkrite okrogle zgostitve. Zaradi odsotnosti prekrivanja struktur je povsem jasno, da je senzitivnost CT preiskave pri odkrivanju pljučnega raka mnogo višja od senzitivnosti rentgenograma prsnih organov.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) v kombinaciji s CT (PET-CT) je pomembna

metoda predvsem pri diagnostiki razširjenosti rakave bolezni, pripomore pa lahko tudi pri diagnostiki solitarne okrogle zgostitve v pljučih. PET-CT omogoča hkratno oceno metabolične aktivnosti spremembe in njenega videza. To pripomore k bolj zanesljivemu razlikovanju med benignimi in potencialno malignimi spremembami, z naslednjimi zadržki: zgostitev mora biti velika vsaj 6-7 mm³, obstajajo tako lažno pozitivni (predvsem vnetne spremembe) kot tudi lažno negativni rezultati (bronhioloalveolarni karcinom, karcinoid)⁴.

Zgodnje odkrivanje pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami

V vsakdanji praksi se v Sloveniji pri slikovni diagnostiki prsnih organov srečujemo z možnostjo zgodnjega odkrivanja pljučnega raka pri preiskovancih, ki že imajo katerega od simptomov, sumljivih za pljučni rak, in pri preiskovancih, ki prihajajo na preiskave zaradi različnih drugih vzrokov. Če odkrijemo spremembo, ki je sumljiva za pljučni rak, je potrebna nadaljnja diagnostika.

Problematična je obravnava majhnih solitarnih okroglih zgostitev, za katere, posebej manjše od 1 cm, radiologi pogosto uporabljamo izraz *noduli*. Solitarna okrogla zgostitev je po definiciji okrogla ali ovalna zgostitev, manjša od 3 cm, ki je obkrožena s pljučnim parenhimom in ni povezana s povečanimi bezgavkami, atelektazo ali pljučnico⁵. Ko odkrijemo spremembo, običajno je to majhen nekalciniran nodul, ki je potencialno lahko maligna, velika večine teh sprememb pa je benignih, se moramo odločiti za najbolj racionalno obravnavo, ki je odvisna predvsem od velikosti spremembe in od stopnje tveganja za pljučnega raka pri posameznem bolniku.

Zanesljivi znaki, da je okrogla zgostitev v pljučih benigna, so prisotnost kalcinacij benignega tipa (centralni kalciniran nodus,

kalcinacije tipa »pokovke«, laminarne in difuzne kalcinacije), jasni vključki maščevja, jasna odsotnost rasti v dobi dveh let ali zelo hitra rast⁶ (večini malignih tumorjev se volumen podvoji med 1 in 18 mesecev, čemur ustreza porast premera nodula za 26%⁷). Vse druge spremembe so potencialno lahko maligne in zahtevajo nadaljnjo obravnavo, odvisno od posameznega primera (biopsija, PET-CT, resekcija, spremljanje).

Spremembe, vidne pri slikovnih diagnostičnih preiskavah, sumljive za pljučni rak, ki zahtevajo takojšnjo obravnavo, so naslednje:⁷⁻⁹

- 1) lobulirane konture in spikuliran rob zgostitve;
- 2) zgostitev, večja kot 2 cm;
- 3) zgostitev, ki raste (v primerjavi z dostopnimi starejšimi radiološkimi preiskavami);
- 4) zgostitev, v katero vodi bronh;
- 5) kavitirana zgostitev, ki ima debelo oz. neenakomerno debelo steno;
- 6) zgostitev s perifernimi, pikčastimi ali nežnimi kalcinacijami;
- 7) zapora centralnega bronha z atelektazo;
- 8) povečane hilarne in/ali mediastinalne bezgavke ali difuzna infiltracija mediastinuma;
- 9) obarvanje okrogle zgostitve s kontrastnim sredstvom pri dinamični kontrastni CT preiskavi¹⁰ za več kot 30 Haunsfieldovih enot.

Obravnava majhnih okroglih zgostitev (nodulov)

Pred široko uvedbo računalniške tomografije je vsaka nekalcinirana okrogla zgostitev, vidna na rentgenogramu prsnih organov, veljala za potencialno maligno, razen če je bila jasno vidna stabilnost spremembe v dobi 2 let¹¹. Da nekalcinirano okroglo zgostitev vidimo na rentgenogramu prsnih

organov, mora ta biti večja vsaj od 5 mm, običajno večja od 9 mm¹². Če ne obstajajo stare slike za primerjavo, je odločitev o rentgenskem spremljanju ali o takojšnji CT preiskavi ali/in dodatni invazivni diagnostiki (citohistološka verifikacija) navadno odvisna od velikosti in videza okrogle zgostitve, individualnega tveganja in starosti bolnika ter pridruženih boleznih. Sprejeta je v dogovoru med lečečim zdravnikom in radiologom.

Od uvedbe spiralnega CT v zgodnjih 90-ih letih, še posebej pa po uvedbi večrezinskega računalniškega tomografa (MDCT) v poznih 90-ih letih, rutinsko odkrivamo drobne, že 1-2 mm velike nodule.

Dejstvo je, da pri velikem deležu kadičev odkrijemo drobne nodule, večina od njih je manjša od 7 mm¹³. Klinični pomen teh je bistveno manjši, kot pri tistih, ki so že vidni na rentgenogramu prsnih organov, velika večina je benignih^{14,15}.

Trenutno so za praktično klinično uporabo najsodobnejša priporočila *Fleischnerjevega združenja za obravnavo majhnih okroglih zgostitev (nodulov)*, ki jih odkrijemo pri rutinski CT preiskavi (Tabela 1)¹⁶. Priporočila upoštevajo velikost nodula (premer v mm) ter razvrstitev preiskovancev v skupini z nizkim in visokim tveganjem. V skupino z visokim tveganjem spadajo: kadilci in bivši kadilci, pljučni rak pri sorodniku prve linije, izpostavljenost azbestu, uranu in radonu. Nesolidni noduli (videza mlečnega stekla) ali delno solidni noduli zahtevajo daljše obdobje spremljanja za izključitev indolentnega karcinoma. V ta priporočila ni vključena obravnava bolnikov z znanim malignim obolenjem, ki lahko zaseva v pljuča (v tem primeru se kontrola ali invazivni diagnostični postopki lahko opravijo prej); mladih bolnikov pod 35 let (v tem primeru se lahko odločimo le za en kontrolni nizkodozni CT čez 6 – 12 mesecev); bolnikov s febrilnim stanjem (nevtropenični febrilni bolniki).

Tabela 1. Priporočila za spremljanje in obravnavo nodulov, manjših kot 8 mm, ki jih naključno odkrijemo pri CT preiskavi prsnih organov

VELIKOST NODULA (mm)	BOLNIKI Z NIZKIM TVEGANJEM	BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM
≤4	spremljanje ni potrebno	CT čez 12 mes., če ni dinamike, konec spremljanja
>4-6	CT čez 12 mes., če ni dinamike, konec spremljanja	CT čez 6-12 mes., če ni dinamike, še ena kontrola čez 18-24 mes.
> 6 - 8	CT čez 6-12 mes., če ni dinamike, še ena kontrola čez 18-24 mes.	CT čez 3-6 mes., če ni dinamike, še kontrola čez 9-12 mes. in nato čez 24 mes.
>8	CT čez približno 3, 9 in 24 mes. ali dinamična kontrastna CT preiskava ali PET-CT in/ali biopsija	

Presejanje pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami

Dejstvo, da imajo bolniki z majhnih pljučnim rakom brez oddaljenih metastaz v primerjavi z bolniki z bolj napredovalo boleznijo relativno visoko 5-letno preživetje (okrog 70%) in da ima samo 15-20% novih bolnikov ob postavitvi diagnoze bolezni v prvem stadiju, opravičuje veliko potrebo po presejalni metodi za odkrivanje zgodnje oblike pljučnega raka¹⁷.

Do sedaj velja, da sistematično zgodnje odkrivanje (presejanje) pljučnega raka pri asimptomatskih ljudeh ni upravičeno, niti pri skupinah z visokim tveganjem. Z do sedaj uporabljanimi metodami presejanja skupin s povečanim tveganjem za pljučnega raka so dosegali zgodnejšo diagnozo raka v nižjem stadiju, višji odstotek operabilnosti in daljše relativno 5-letno preživetje, ne pa tudi zmanjšane smrtnosti¹⁸. Danes tako nikjer v svetu ne poteka sistematično presejanje populacije za odkrivanje pljučnega raka. Presejanje s slikovnimi diagnostičnimi metodami je še vedno na nivoju študij¹⁹⁻²³. Problemi presejanja so predvsem veliko število lažno pozitivnih najdb, pa tudi mo-

žnost čezmerne diagnostike, nepotrebni kirurški posegi, stroški, stopnja obsevanja pri ponavljajočih preiskavah in nenazadnje tudi strah pri preiskovancih z lažno pozitivnimi najdbami^{20,21,23,24}.

V prospektivno študijo Ameriškega nacionalnega inštituta za rakaste bolezni in Mayo klinike²¹ so vključili 1520 asimptomatskih kadilcev s kadilskim indeksom nad 20, starejših od 50 let. Opravili so pet presejalnih nizkodoznih CT preiskav v petih letih. V tem času so odkrili 3356 nakalciniranih okroglih zgostitev (nodulov) pri 1118 (74%) preiskovancev. 61 % nodulov je bilo manjših kot 4 mm, 31% 4 – 7 mm, 8% 8 – 20 mm in manj ko 1% nodulov je bilo večjih kot 20 mm. 780 (51%) preiskovancev je imelo vsaj en nodul pri prvi preiskavi, pri naslednjih preiskavah so odkrili 874 novih nodulov in 863 takih, ki so bili spregledani pri predhodnih preiskavah. Odkrili so 68 pljučnih rakov (4% od 1520 preiskovancev, 2% od 3356 vozličev) pri 66 preiskovancih. Delež benignih sprememb (stabilno stanje pri spremljanju ali histološko dokazana benignost) je bil od 92,4% (za nodule > 4mm) do 96% (za vse nodule). 69% preiskovancev je imelo vsaj eno lažno pozitivno spremembo. Preliminarni rezultati

študije niso potrdili hipoteze, da bo presejanje zmanjšalo mortaliteto zaradi pljučnega raka. Veliko število benignih sprememb in čezmerna diagnostika lahko povzročijo celo več škode kot koristi.

Zaključki

Kljub temu, da se do sedaj presejanje pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami ni izkazalo za dovolj uspešno rutinsko metodo, je potrebno težiti, da bi v skladu s sedanji smernicami in z dostopnimi preiskovalnimi metodami odkrili čim več pljučnega raka v zgodnjem stadiju, kar bi v prihodnosti lahko zmanjšalo tudi smrtnost zaradi te hude bolezni. V svetu potekajo številne študije o učinkovitosti presajanja pljučnega raka in bodo morda postregle z novimi dognanji.

Literatura

- Zwitter M, editor. *Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2006. In press.
- Quekel LG, Kessels AG, Goei R, van Engelshoven JM. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999; **115**: 720-4.
- Lobrano MB. Partnerships in oncology and radiology: the role of radiology in the detection, staging, and follow-up of lung cancer. *Oncologist* 2006; **11**: 774-9.
- Shim SS, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *AJR* 2006; **186**: 639-48.
- Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1993; **68**: 378-85.
- McLoud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. In: Von Schulthess GK, Zollikofer CL. *Diseases of the heart and chest, including breast*. 35th International Diagnostic Course in Davos 2003. London: Springer; 2003. p. 7-14.
- Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology* 2006; **239**: 34-9.
- Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams H, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part 1. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; **20**: 43-58.
- Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, McAdams H. Neoplasms of the lung, airways and pleura. In: *Imaging of disease of the chest*. Amsterdam: Elsevier, Mosby; 2005.
- Yi CA, Lee KS, Kim EA, Han J, Kim H, Kwon OJ, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004; **233**: 191-9.
- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2535-42.
- Kundell HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumors. *Radiology* 1981; **139**: 25-9.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 849-55.
- Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2003; **41(Suppl 2)**: S40.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McLauley DI, McGinness G, Libby DM, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004; **231**: 164-8.
- MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner society. *Radiology* 2005; **237**: 395-400.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: a summary of the findings on baseline screening. *Oncologist* 2001; **6**: 147-52.
- Debeljak A. Zgodnja diagnostika zečetnih oblik pljučnega raka. *Zdrav Vestn* 2005; **74**: 717-20.
- Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer: a review of the current literature. *Chest* 2003; **123**: 72-82.

20. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Mudthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; **226**: 756-61.
21. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Mudthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et.al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; **235**: 259-65.
22. Henschke CI, Shaham D, Yankelevitz DF, Altorki NK. CT screening for lung cancer: past and on-going studies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **17**: 99-106.
23. Ganti AK, Mulshine JL. Lung cancer screening. *Oncologist* 2006; **11**: 481-7.
24. Mulshine JL, Sullivan DC. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2714-20.