



ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Δημήτριος Χατζής MD

Πολεμικό Ναυτικό, Ναυτικό Νοσοκομείο Σαλαμίνας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα (ΚΠ) αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας τις τελευταίες δεκαετίες με 62 νέες περιπτώσεις ανά 100000 άτομα να καταγράφονται ετησίως στις ΗΠΑ. Λόγω του υψηλού επιπολασμού του αλλά και της σαφώς καθορισμένης συσχέτισής του με το κάπνισμα είναι αναγκαίος ο προσυμπτωματικός έλεγχος σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Με βάση τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες (National Cancer Comprehensive Network/2021), πρέπει να υποβάλλονται σε χαμηλής δόσης αξονική τομογραφία (LDCT) , όσο εκ των υποψηφίων ανήκουν σε μία από τις δύο ομάδες υψηλού κινδύνου:

A)άτομα ηλικίας 55-77 ετών με ιστορικό καπνίσματος ίσο ή μεγαλύτερο από 30 πακέτα-έτη, που είναι είτε ενεργοί καπνιστές είτε έχουν διακόψει το κάπνισμα λιγότερο από 15 έτη (**σύσταση κατηγορίας 1 με βάση τον NCCN**).

B)άτομα ηλικίας ίσα ή μεγαλύτερα από τα 50 έτη με ιστορικό καπνίσματος μεγαλύτερο είτε ίσο από τα 20 πακέτα-έτη και οι οποίοι συγκεντρώνουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως η έκθεση στον αμιάντο, ιστορικό ΚΠ στην οικογένεια ,ΧΑΠ κτλ.(**σύσταση κατηγορίας 2Α με βάση τον NCCN**).

Η εξέταση εκλογής είναι η ετήσια η χαμηλής δόσης αξονική τομογραφία θώρακος (LDCT). Οι κυριότερες μελέτες οι οποίες συνέβαλλαν στον καθορισμό αυτής της οδηγίας είναι η National Lung Screening Trial (NLST) στις ΗΠΑ με πάνω από 50000 συμμετέχοντες και η μελέτη NELSON από την Ολλανδία και το Βέλγιο. Παρά την υψηλή ευαισθησία αυτών των μεθόδων τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα παραμένουν υψηλά και γι' αυτό το λόγο είναι αναγκαία η ανάπτυξη βιοδεικτών που θα καθορίσουν με σαφήνεια και πιο εξατομικευμένα τα άτομα υψηλού ρίσκου για ΚΠ. Ήδη αρκετές μικρές μελέτες έχουν γίνει προς αυτή την κατεύθυνση αξιολογώντας πρωτεΐνες πλάσματος αλλά και micro-RNA αλληλουχίες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο NCCN (National Cancer Comprehensive Network) από τις ΗΠΑ είναι ο μόνος οργανισμός που έχει εκδώσει σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες. Στον έλεγχο συμπεριλαμβάνονται όσοι εκ των υποψηφίων ανήκουν σε μία από τις δύο ομάδες υψηλού κινδύνου:

A)άτομα ηλικίας 55-77 ετών με ιστορικό καπνίσματος ίσο ή μεγαλύτερο από 30 πακέτα-έτη, που είναι είτε ενεργοί καπνιστές είτε έχουν διακόψει το κάπνισμα λιγότερο από 15 έτη (**σύσταση κατηγορίας 1 με βάση τον NCCN**).

B)άτομα ηλικίας ίσα ή μεγαλύτερα από τα 50 έτη με ιστορικό καπνίσματος μεγαλύτερο είτε ίσο από τα 20 πακέτα-έτη και οι οποίοι συγκεντρώνουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως η έκθεση στον αμιάντο, ιστορικό ΚΠ στην οικογένεια ,ΧΑΠ κτλ.(**σύσταση κατηγορίας 2Α με βάση τον NCCN**).

Η μελέτη που έως σήμερα έχει συμπεριλάβει το μεγαλύτερο αριθμό ατόμων είναι η NLST (National Lung Screening Trial) στις ΗΠΑ με 53454 άτομα η οποία συνέκρινε την διενέργεια ετήσιας LDCT με την ετήσια προσθοπίσθια ακτινογραφία θώρακος για μία τριετία, σε ομάδες υψηλού κινδύνου, με αποτέλεσμα τη μείωση της θνητότητας κατά 20% . Η μελέτη NELSON από την Ολλανδία συμπεριέλαβε 13195 άντρες και 2594 γυναίκες υψηλού κινδύνου τους οποίους διαχώρισε σε μία ομάδα που έλαβε LDCT στο χρόνο Το και έπειτα μετά από 1, 2 και 2,5 έτη και σε μία ομάδα ελέγχου στην οποία δεν έγινε κάποια παρέμβαση, με στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας υπέρ της πρώτης ομάδας. Μικρότερες μελέτες ,όπως η ITALUNG από την Ιταλία ,κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα. Στη συγκεκριμένη πρώην καπνιστές ή ενεργοί καπνιστές με τουλάχιστον 20 πακέτα-έτη τυχαιοποιήθηκαν σε μία ομάδα που έλαβε ετήσια LDCT για μία τετραετία και σε μία ομάδα ελέγχου χωρίς παρέμβαση.Η μελέτη UKLS (UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial) κατέταξε τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, με βάση ένα πολυθεματικό ερωτηματολόγιο και όχι μόνο με βάση την ηλικία και το ιστορικό καπνίσματος

Το ενεργητικό κάπνισμα είναι ο πιο σαφώς συσχετιζόμενος παράγοντας κινδύνου με τον ΚΠ.Με βάση τον NCCN το παθητικό κάπνισμα δεν αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, σε αντίθεση με την έκθεση σε αμιάντο. Ισχυρή συσχέτιση με τον ΚΠ έχει τόσο το οικογενειακό όσο και το ατομικό ιστορικό κακοήθειας. Τέλος ισχυρή συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει ανάμεσα στο ιστορικό μη κακοήθων νόσων του πνεύμονα όπως η ΧΑΠ και το πνευμονικό εμφύσημα και της κακοήθειας

Αξιολόγηση ευρημάτων-Προβλεπτικά μοντέλα επιλογής υποψηφίων για screening και πιθανοί κίνδυνοι

- Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του ο NCCN προτείνει τη χρήση του αυτόματου μαθηματικού μοντέλου Lung CT Screening Reporting and Data System(Lung RADS V1.), που δημιουργήθηκε από το American College of Radiology, με σκοπό να συσχετίσει τη μέση διάμετρο του όζου με τον όγκο. Μία αναδρομική μελέτη που εφάρμοσε το συγκεκριμένο σύστημα στους συμμετέχοντες της έρευνας NLST,απέδειξε ότι το Lung RADS μειώνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα από το 23,5% στο 12,8% στον πρώτο γύρο ελέγχου ,παράλληλα όμως επιφέρει και μία μείωση της ευαισθησίας από το 93,5% στο 84,9%.
- Το σκορ LLP (Liverpool Lung Project) χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη UKLS για την ένταξη των υποψηφίων. Είναι ένα μαθηματικό μοντέλο που εκτός από την ηλικία συμπεριλαμβάνει και άλλους παράγοντες όπως διάρκεια καπνίσματος, ιστορικό πνευμονίας , ιστορικό κακοήθειας στην οικογένεια κτλ. Όσοι ασθενείς είχαν σκορ πάνω από 5% θεωρούνταν υψηλού κινδύνου και επομένως κατάλληλοι για screening.
- Το μοντέλο PLCO_(M2012) περιελάμβανε παράγοντες όπως η ηλικία, η εθνικότητα, το φύλο , η κοινωνικοοικονομική κατάσταση , ο δείκτης μάζας σώματος ,η ΧΑΠ ,το ατομικό ιστορικό καρκίνου , το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου πνεύμονα και το ιστορικό καπνίσματος. Οι ερευνητές συμπεράναν ότι το μοντέλο αυτό είχε μεγαλύτερη ευαισθησία και ίδια ειδικότητα με τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη NLST.[
- Η διαδικασία του προσυμπτωματικού ελέγχου με LDCT φαίνεται να είναι μια ασφαλής διαδικασία για τον ασθενή από πλευράς πρόσληψης ακτινοβολίας. Σε ένα πρόγραμμα ετήσιου προσυμπτωματικού ελέγχου που διαρκεί περίπου μία δεκαετία, ο συμμετέχων θα λάβει περίπου όση δόση ακτινοβολίας λαμβάνει σε μία συμβατική CT.
- Ωστόσο ορισμένοι κίνδυνοι είναι δυνατόν να προκύψουν από τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της LDCT ,τα οποία με τη σειρά τους θα επιφέρουν περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο και πιθανώς περαιτέρω επεμβατικές πράξεις.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ

Τα υψηλά ποσοστά των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων, έπειτα από προσυμπτωματικό έλεγχο με LDCT δημιουργούν την ανάγκη για περισσότερο εξατομικευμένη προσέγγιση των ατόμων υψηλού κινδύνου που είναι κατάλληλα για screening. Οι βιοδείκτες είναι μία υποσχόμενη λύση σε αυτό το ζήτημα και ήδη αρκετές μελέτες έχουν γίνει προς αυτή την κατεύθυνση. Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2018 οι ερευνητές συνέκριναν δείγματα πλάσματος 144 ασθενών με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα ,68 ασθενών με καλοήγη πνευμονική νόσο , 83 ασθενών με μεταστατικό νεόπλασμα στον πνεύμονα από το γαστρεντερικό και 48 ασθενών με τυπικό καρκινοειδές. Οι ερευνητές διαπίστωσαν διαφορετική συγκέντρωση των πρωτεϊνών CXCL17, CEACAM5, VEGFR2 και ERBB3 στους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα.Μία επιπλέον έρευνα που δημοσιεύτηκε στο JAMA Oncology ,υποδεικνύει ότι υπάρχουν κυκλοφορούσες πρωτεΐνες που μπορούν να ανιχνευτούν πρώιμα στα άτομα υψηλού κινδύνου για ΚΠ. Στο πάνελ των πρωτεϊνών που χρησιμοποιήθηκε ανήκαν οι παρακάτω παράγοντες: καρκινικό αντιγόνο 125 [CA125],καρκινοεμβρυικό αντιγόνο [CEA], cytokeratin-19 fragment [CYFRA 21-1], και πρόδρομη μορφή του επιφανειοδραστικού παράγοντα Β[Pro-SFTPB)]. [34] Στη μελέτη ITALUNG λήφθηκαν δείγματα πλάσματος και σιέλου από την ομάδα που υπεβλήθη σε LDCT με σκοπό τον έλεγχο του κυκλοφορούντος DNA στο πλάσμα και τον έλεγχο της γενομικής αστάθειας του γενετικού υλικού. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός αυτών των βιοδεικτών με την LDCT βελτιώνουν τόσο την ευαισθησία αλλά κυρίως την ειδικότητα του screening, σε σχέση με την LDCT μόνη της. (από 71% στο 89%) .

Επιπλέον μια ομάδα επιστημόνων προτείνει ως βιοδείκτες ορισμένες καρβονικές ομάδες που έχουν παρατηρηθεί στον εκπνεόμενο αέρα ασθενών με κακοήθεια όπως 2-βουτανόνη, η 3-υδρόξυ-2-βουτανόνη,2-υδρόξυ-ακεταλδεϋδη.Συγκρίνοντας τον εκπνεόμενο αέρα 156 ασθενών με ΚΠ και 194 υγείων συμμετεχόντων συμπεράναν ότι το συγκεκριμένο τεστ είχε 93,6% ευαισθησία και 85,6% ειδικότητα. Τέλος σε μία αναδρομική μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν συμμετέχοντες της μελέτης MILD μελετήθηκε ο ρόλος των micro-RNAs στον προσυμπτωματικό έλεγχο του ΚΠ. Τα micro-RNAs είναι μικρές μη κωδικοποιούμενες περιοχές του RNA που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων και εκφράζονται ανώμαλα στα καρκινικά κύτταρα. 939 δείγματα πλάσματος ελήφθησαν μεταξύ των οποίων 69 ασθενών με ΚΠ και 870 συμμετεχόντων ελεύθερων νόσου. Ο συνδυασμός των micro-RNAs με την LDCT μείωσε τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο πενταπλάσιο

Στοιχεία επικοινωνίας

Δημήτριος Χατζής
Ναυτικό Νοσοκομείο Σαλαμίνας
Email: chatzisdimit@gmail.com
Τηλέφωνο: 6976786351

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στο Pub Med χρησιμοποιώντας ως λέξεις –κλειδιά : “Lung Neoplasms AND Mass Screening”. Οι ανωτέρω όροι επιλέχθηκαν έπειτα από χρήση των Mesh Terms. Επιπλέον φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα κάτωθι: α)Άρθρα εντός πενταετίας β) Αγγλική Γλώσσα γ) Ανθρώπινο είδος δ) Clinical Trial, Meta analysis, RCT, Systematic Review.

TABLE 4. The incidence of early disease (Stage IA, IB) across the main randomized LCS trials

Study	Group	Subjects n	Age years	Lung cancer diagnosed by LDCT (% of screened group)	Stage IA (% of lung cancer diagnosed by LDCT)	Stage IB (% of lung cancer diagnosed by LDCT)
NELSON (15)	LDCT	7428	50-75	187 (3)	100 (6)	1
	CT	7129		82	41	3
	T1	4249		32	16	1
	T2	4385		72	41	6
	Control	7957				
ITALUNG (16)	LDCT	1426	55-69	41*	23 (56)	
	CT	1426		18	10 (55)	
	T1	1354		9	2 (100)	
	T2	1354		6	9 (100)	
	Control	1975				
OLEST (17)	LDCT	2822	50-70	69 (2)	37 (53)	10 (14)
	CT	2827			6	1
	T1	1974		4	4	0
	T2	1844		10	10	0
	Control	2822				
MILD (18)	LDCT annual	1192	49-75	29 (2.5)	19 (52)	1 (8)
	LDCT biennial	1184		21 (2)	9 (42)	3 (14)
	CT	1194		46	14 (30)	2 (4)
	T1					
	Control	2827				
EMPIRE (19)	LDCT	1584	60-74	46 (3)	21 (46)	14 (30)
	CT	1584		21 (1)	6	10
	T1					
	T2					
	Control	1584				
NLST (14)	LDCT	26309	50-74	460 (1.7)	230 (50)	71 (15)
	CT	24716		230 (1.0)	109 (47)	11 (5)
	T1	24120		21 (0.1)	10 (22)	4 (14)
	Control	26309				
	T2	22440				

Πίνακας 1 Οι κυριότερες μελέτες

Lung-RADS® Version 1.1
Assessment of Lung Cancer Risk

Assessment	Category	Management
1	Low	Repeat CT scan in 12 months
2	Low	Repeat CT scan in 12 months
3	Low	Repeat CT scan in 12 months
4	Low	Repeat CT scan in 12 months
5	High	Repeat CT scan in 12 months
6	High	Repeat CT scan in 12 months

Πίνακας 2. Το μοντέλο LUNG RADS

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ/ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ ΠΡΟΕΛΞΗΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΗΚΑΝ
1. ΠΡΩΤΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ	ΕΛΛΑΔΑ	2018	• CXCL17 • CEACAM5 • VEGFR2 • ERBB3
2. ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ	ΕΛΛΑΔΑ	2018	• καρκινικό αντιγόνο 125 (CA125) • καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) • κυτταροεστίν-19 (CYFRA 21-1) • προδρομική μορφή του επιφανειοδραστικού παράγοντα Β (Pro-SFTPB)
3. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ	ΙΤΑΛΙΑ	2017	• κυτταροεστίν-19 (CYFRA 21-1) • καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) • προδρομική μορφή του επιφανειοδραστικού παράγοντα Β (Pro-SFTPB)
4. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ	ΓΕΡΜΑΝΙΑ	2015	• αντιγόνο 125 (CA125) • καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) • κυτταροεστίν-19 (CYFRA 21-1) • προδρομική μορφή του επιφανειοδραστικού παράγοντα Β (Pro-SFTPB)
5. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΧΕΙΡΙΑΣΗΣ	ΙΤΑΛΙΑ	2013	• καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) • κυτταροεστίν-19 (CYFRA 21-1) • προδρομική μορφή του επιφανειοδραστικού παράγοντα Β (Pro-SFTPB)

Πίνακας 3. Βιοδείκτες που μελετήθηκαν

Συμπεράσματα

- Με βάση την ανασκόπηση στη πρόσφατη βιβλιογραφία , η LDCT αποτελεί σήμερα τη μέθοδο εκλογής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο για άτομα υψηλού κινδύνου για ΚΠ. Με βάση τον NCCN στον έλεγχο συμπεριλαμβάνονται όσοι εκ των υποψηφίων ανήκουν σε μία από τις δύο ομάδες υψηλού κινδύνου:
- A)**άτομα ηλικίας 55-77 ετών με ιστορικό καπνίσματος ίσο ή μεγαλύτερο από 30 πακέτα-έτη, που είναι είτε ενεργοί καπνιστές είτε έχουν διακόψει το κάπνισμα λιγότερο από 15 έτη (**σύσταση κατηγορίας 1 με βάση τον NCCN**).
- B)**άτομα ηλικίας ίσα ή μεγαλύτερα από τα 50 έτη με ιστορικό καπνίσματος μεγαλύτερο είτε ίσο από τα 20 πακέτα-έτη και οι οποίοι συγκεντρώνουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως η έκθεση στον αμιάντο, ιστορικό ΚΠ στην οικογένεια ,ΧΑΠ κτλ.(**σύσταση κατηγορίας 2Α με βάση τον NCCN**).

- Η χρήση ερωτηματολογίων όπως το LLP(Liverpool Lung Project) ενδοχόμενως να βοηθήσει σε μία ποιο εξατομικευμένη προσέγγιση των ατόμων υψηλού κινδύνου.
- Η χρήση του αυτόματου μαθηματικού μοντέλου Lung CT Screening Reporting and Data System(Lung RADS V1.), που δημιουργήθηκε από το American College of Radiology, με σκοπό να συσχετίσει τη μέση διάμετρο του όζου με τον όγκο, μειώνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. .
- Η διαδικασία του προσυμπτωματικού ελέγχου με LDCT φαίνεται να είναι μια ασφαλής διαδικασία για τον ασθενή από πλευράς πρόσληψης ακτινοβολίας.
- Ωστόσο ορισμένοι κίνδυνοι είναι δυνατόν να προκύψουν από τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της LDCT ,τα οποία με τη σειρά τους θα επιφέρουν περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο και πιθανώς περαιτέρω επεμβατικές πράξεις.
- Η χρήση των βιοδεικτών φαίνεται ότι μπορεί να εξατομικεύσει ακόμα περισσότερο τον προσυμπτωματικό έλεγχο και θα πρέπει να γίνουν μεγαλύτερες μελέτες από τις ήδη υπάρχουσες προκειμένου να εξακριβωθεί η χρησιμότητα τους.

REFERENCES

- (2011). Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, 365(5), 395–409. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1102873>
- NCCN, 2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Lung Cancer Screening Version 1.2021 — [WWW Document]. NCCN.org. URL <https://www.nccn.org/professionals>
- de Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A., Scholten, E. T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M. A., ... Oudkerk, M. (2020). Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 503–513. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911793>
- Djureinovic, D., Pontén, V., Landelius, P., Al Sayegh, S., Kappert, K., Kamali-Moghaddam, M., ... Stähle, E. (2019). Multiplex plasma protein profiling identifies novel markers to discriminate patients with adenocarcinoma of the lung. *BMC Cancer*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5943-3>