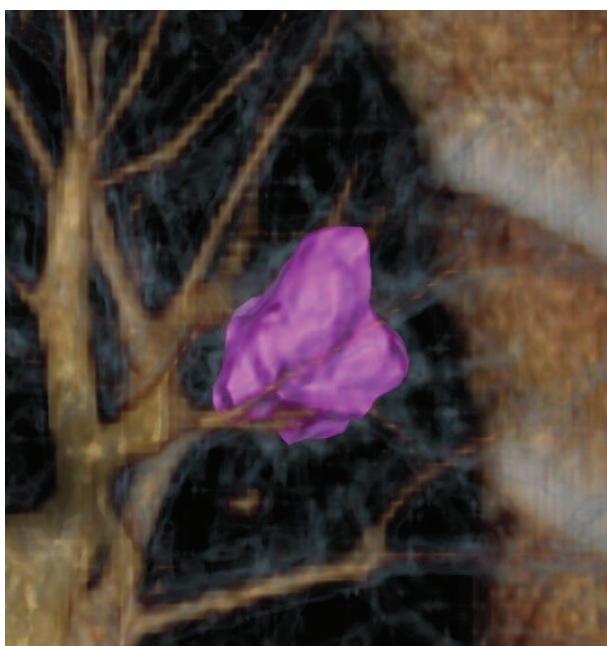


Analiza radiologicznych cech zmian ogniskowych wykrytych
w niskodawkowej tomografii komputerowej klatki piersiowej
u osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuca

Katarzyna Dziadziuszko



Gdańsk, 2014

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Michał Studniarek



Miejsce wykonania pracy:

I Zakład Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wykaz skrótów stosowanych w pracy:

AUC	Pole powierzchni pod krzywą
BCCA	<i>British Columbia Cancer Agency</i>
DANTE	Włoskie randomizowane przesiewowe badanie kliniczne
DEPISCAN	Francuskie randomizowane przesiewowe badanie kliniczne
DLCST	<i>Danish Lung Cancer Screening Trial</i>
ELCAP	<i>Early Lung Cancer Project</i>
EULCT	<i>European Union Lung Cancer Trials</i>
FDG	18-fluorodeoksyglukoza
I – ELCAP	<i>International Early Lung Cancer Project</i>
ITALUNG	<i>Italian Lung Cancer Screening Trial</i>
LSS	<i>Lung Screening Study</i>
MILD	<i>Multi-Centric Italian Lung Detection</i>
MR	Tomografia rezonansu magnetycznego
NCI	<i>National Cancer Institute</i> , Narodowy Instytut Raka USA
NDTK	Niskodawkowa tomografia komputerowa
NELSON	<i>Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek</i> , holendersko-belgijskie badanie przesiewowe
NLST	<i>National Lung Screening Trial</i>
OR	<i>Odds ratio</i> , iloraz szans
PanCan	<i>Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study</i>
PET	Pozytronowa tomografia emisyjna
PET-TK	Pozytronowa tomografia emisyjna zintegrowana z tomografią komputerową
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial</i>
PPPWWRP	Pomorski pilotażowy program wczesnego wykrywania raka płuca
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
RTG	Klasyczna radiografia
TK	Tomografia komputerowa
UKLS	<i>United Kingdom Lung Cancer Screening Trial</i>
ZU	Zakres ufności

Spis treści:

1.	Wstęp	1
1.1	Wprowadzenie	1
1.2	Diagnostyka obrazowa raka płuca	2
1.3	Badania przesiewowe	4
1.3.1	Randomizowane badania przesiewowe z zastosowaniem klasycznej radiografii i oceny cytologicznej płwociny	4
1.3.2	Badania przesiewowe z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK)	7
1.4	Podsumowanie	14
2.	Cele pracy	15
3.	Materiał i metody	16
3.1	Grupa badana	21
3.2	Metody oceny radiologicznej	25
3.3	Metody statystyczne	28
4.	Wyniki	29
4.1	Analiza opisowa cech radiologicznych zmian ogniskowych i danych klinicznych	29
4.2	Analiza zgodności cech radiologicznych w ocenie dwóch obserwatorów	29
4.3	Analiza częstości występowania raka płuca w zależności od cech radiologicznych i demograficznych	30
4.4	Analiza dokładności diagnostycznej cech ciągłych na podstawie krzywych ROC	33
4.5	Model jednoczynnikowy i wieloczynnikowy prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany ogniskowej z uwzględnieniem cech radiologicznych i demograficznych	37
4.6	Model ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej	40
5.	Omówienie wyników	41
5.1	Wprowadzenie	41
5.2	Cechy kliniczne a złośliwy charakter guzka	42
5.3	Cechy radiologiczne a złośliwy charakter guzka	44
5.3.1	Wymiary zmiany ogniskowej, gęstość oraz parametry wolumetryczne	44
5.3.2	Lokalizacja zmiany ogniskowej oraz liczba zmian ogniskowych	46
5.3.3	Kształt i zarysy zmiany ogniskowej	47
5.4	Model ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej	48
5.5	Podsumowanie	52
6.	Wnioski	53
7.	Streszczenie	54
8.	Summary	56
9.	Piśmiennictwo	58

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem pod względem umieralności zarówno w populacji mężczyzn jak i kobiet w Polsce, a także w większości rozwiniętych krajów świata. W Polsce w 2011 roku odnotowano blisko 16.000 zgonów w populacji mężczyzn i ponad 6.200 zgonów wśród kobiet z powodu tego nowotworu. Rak płuca jest od ponad dwudziestu lat dominującą przyczyną zgonów w grupie mężczyzn w naszym kraju, a od 2007 roku stanowi najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych u kobiet (1).

Prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia u chorych na raka płuca w Polsce wynosi obecnie około 12% (1), a w USA 17% (2). Złe wyniki leczenia tego nowotworu są związane z jego agresywnym przebiegiem i wysokim stopniem zaawansowania w momencie rozpoznania. Chorzy zgłaszają się do lekarza z niecharakterystycznymi objawami choroby, takimi jak kaszel, nawracające infekcje płuc, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, spadek masy ciała - najczęściej związanymi z zaawansowanym, objawowym stadium choroby, w którym zastosowane leczenie stwarza niewielkie szanse wyleczenia.

Główną przyczyną rozwoju raka płuca jest czynne palenie tytoniu (3). Do pozostałych czynników ryzyka należy bierne palenie tytoniu (3-6), narażenie na azbest, krzemionkę, niektóre metale oraz promieniowanie jonizujące (7). Najskuteczniejszym sposobem zmniejszenia zachorowalności na raka płuca jest ograniczenie palenia tytoniu (8). Wieloletni palacze tytoniu pozostają jednak w grupie ryzyka zachorowania na raka płuca, nawet wiele lat po zaprzestaniu palenia, choć ryzyko względne zachorowania na raka płuca jest u nich znacząco mniejsze (9).

Na przestrzeni ostatnich lat pomimo znacznego postępu wiedzy w dziedzinie biologii raka płuca oraz jego leczenia poprawa wskaźników umieralności jest marginalna (10).

1.2 Diagnostyka obrazowa raka płuca

Podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce raka płuca jest klasyczna radiografia klatki piersiowej (RTG klatki piersiowej). Badanie to wykonywane jest w jednej bądź dwóch projekcjach (tylno-przedniej i bocznej). Duże znaczenie w wykryciu zmiany ogniskowej w płucu w badaniu RTG klatki piersiowej ma lokalizacja guzka. Zmiany ogniskowe położone w szczytach płuc, zasercowo czy w zachyłkach przeponowo-żebrowych są bardzo często niedostępne badaniu. Również zmiany ogniskowe małe, kilkumilimetrowe, są na ogół trudne do uwidocznienia. Każda podejrzana zmiana ogniskowa stwierdzona w badaniu RTG klatki piersiowej wymaga poszerzenia diagnostyki o tomografię komputerową klatki piersiowej. Na obecność raka płuca w badaniu obrazowym oprócz pojedynczej zmiany ogniskowej, mnogich guzków czy obecności nacieku w mięszu płuca może wskazywać również obecność zmiany jamistej, niedodmy, płynu w jamach opłucnowych, powiększonych węzłów chłonnych w obrębie wnęk płucnych i śródpiersia. Zastosowanie spiralnej, wielorzędowej tomografii komputerowej (TK) w codziennej diagnostyce umożliwia wykrycie nawet bardzo małych guzków w mięszu płuca wielkości około 3mm, z czułością wynoszącą ponad 90%. Nowoczesna tomografia komputerowa pozwala także na dokładniejszą ocenę charakteru stwierdzonych zmian ogniskowych oraz stopnia zaawansowania nowotworu. W przypadku podejrzenia zmiany złośliwej wykonujemy badanie TK z dożylnym podaniem środka kontrastującego celem oceny dynamiki wzmocnienia kontrastowego i stosunku nowotworu do naczyń oraz struktur śródpiersia w obszarze klatki piersiowej. Dzięki zaawansowanym technologiom zastosowanym w najnowszych aparatach wielorzędowych TK możliwe jest zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie jonizujące. Niskodawkowe badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej (NDTK) pozwala na ocenę mięszu płuca pod kątem niewielkich zmian ogniskowych przy zastosowaniu względnie niskiej dawki promieniowania, zbliżonej do sumarycznej dawki stosowanej w badaniu rtg klatki piersiowej w dwóch projekcjach (11, 12). Obecnie dzięki zastosowaniu algorytmów rekonstrukcji iteracyjnej w najnowszych aparatach TK dawka efektywna otrzymywana przez pacjenta w trakcie badania NDTK

w przypadku szczupłych pacjentów może być mniejsza niż 1mSv, a u osób bardziej otyłych rzadko przekracza wartość 3mSv (13).

W wybranych przypadkach w trakcie diagnostyki guza płuca wykonywane jest badanie pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) bądź badanie pozytronowej tomografii emisyjnej zintegrowanej z tomografią komputerową (PET-TK) z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG). Zwiększone gromadzenie znakowanej FDG przemawia na ogół za złośliwym charakterem zmiany i ma znaczenie rokownicze w raku płuca. Poza tym badanie PET służy głównie do oceny stopnia zaawansowania nowotworu w zakresie węzłów chłonnych i przerzutów odległych (14).

Badanie tomografii rezonansu magnetycznego (MR) nie jest rutynowo stosowane do wykrywania i stopniowania raka płuca. Wyjątek stanowi ocena naciekania splotu ramiennego przez guz szczytu płuca (guz Pancoasta). Również w przypadku niejednoznacznych wyników badań TK badanie MR może umożliwić dokładniejszą ocenę nacieku ściany klatki piersiowej, śródpiersia, przepony czy kanału kręgowego. Ocena ograniczenia dyfuzji w sekwencji DWI może pomóc w ocenie zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia bądź ułatwić różnicowanie stwierdzonych w miększu płuca zmian ogniskowych (15, 16). Pomimo dynamicznego rozwoju metod obrazowania, rak płuca we wczesnej fazie rozwoju jest nadal trudny do wykrycia. Od wielu lat na świecie trwają badania poszukujące optymalnej metody oceny obrazowej jako testu przesiewowego w kierunku raka płuca (17).

1.3 Badania przesiewowe

Celem badań przesiewowych jest zmniejszenie umieralności na skutek wykrycia nowotworu we wczesnym stadium zaawansowania, co pozwala na jego skuteczniejsze leczenie. Badania przesiewowe dotyczą populacji osób bezobjawowych o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworu w porównaniu z populacją ogólną. Testy przesiewowe mogą mieć duże znaczenie kliniczne w przypadku nowotworów charakteryzujących się wysoką zachorowalnością i umieralnością (18).

Dokładniejsza diagnostyka w momencie pojawienia się objawów i wykrycia choroby oraz poprawa w zakresie metod leczenia jak dotąd nie przyniosły znaczących efektów pod postacią zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca. Jedynie działania profilaktyczne zmierzające do ograniczenia palenia tytoniu cechuje wymierny efekt populacyjnego spadku umieralności (19). Zachęcające wyniki badań przesiewowych prowadzonych celem wczesnego wykrycia takich nowotworów jak rak szyjki macicy, rak piersi czy jelita grubego przyczyniły się do rozwoju prac mających na celu stworzenie skutecznego testu przesiewowego również dla raka płuca (20-22).

1.3.1 Randomizowane badania przesiewowe z zastosowaniem klasycznej radiografii i oceny cytologicznej plwociny

Pierwsze programy wczesnego wykrywania raka płuca z losowym doбором chorych pojawiły się już w drugiej połowie ubiegłego stulecia i wykorzystywały dostępne wówczas metody diagnostyczne czyli klasyczną radiografię oraz badanie cytologiczne plwociny. Programy te powstały na bazie przeprowadzonych w latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych badań przesiewowych bez grupy kontrolnej w kierunku raka płuca, takich jak *Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project*, *Veterans Administration Trial*, *Tokyo Metropolitan Government Study* i *South London Cancer Study*. Pierwsze dwa wymienione projekty nie wykazały korzyści z przeprowadzanych okresowo badań kontrolnych RTG klatki piersiowej.

Natomiast dwa kolejne badania wykazały poprawę przeżyć 5-letnich w porównaniu z populacją osób nie objętych badaniem (23-26).

W latach 1972-1977 w Niemczech przeprowadzono badanie, w którym u 41.532 mężczyzn z czterech regionów kraju wykonywano RTG klatki piersiowej co 6 miesięcy, a w grupie 102.348 mężczyzn z 10 innych regionów wykonywano RTG klatki piersiowej co 18 miesięcy. Po 10 latach obserwacji nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w umieralności na raka płuca (współczynniki umieralności wynosiły odpowiednio 0,6/1000 i 0,8/1000) (27). Nieco wcześniej, w 1960 roku *Northwest London Mass Radiography Service* rozpoczął nabór ochotników do randomizowanego badania przesiewowego, w którym ostatecznie przebadano 55.000 pracowników fabryk powyżej 40 r.ż. U 29.723 z nich wykonywano badanie RTG kl. piersiowej co 6 miesięcy przez 3 lata. W grupie kontrolnej liczącej 25.300 mężczyzn wykonano badanie RTG klatki piersiowej na początku obserwacji i po 3 latach. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w umieralności na raka płuca w obu obserwowanych grupach (28, 29).

Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych (NCI) zainicjował trzy duże projekty badawcze prowadzone przez czołowe ośrodki uniwersyteckie w USA: *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, *Johns Hopkins University* i *Mayo Clinic*. W każdym z tych programów przebadano ponad 10.000 palących papierosy mężczyzn powyżej 45 r.ż. W badaniach prowadzonych w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* i *Johns Hopkins University* w grupie badanej wykonywano badanie RTG klatki piersiowej przy przyjęciu do programu i powtarzano je co rok. Natomiast badanie cytologiczne płwociny zlecano co 4 miesiące. Okres obserwacji znajdował się w zakresie od 5 do 8 lat. W grupie kontrolnej wykonywano badanie RTG klatki piersiowej na początku i w odstępach jednego roku przez 5-8 lat trwania obserwacji (30-34). *Mayo Clinic Lung Project* zakładał wykonanie badania RTG klatki piersiowej i cytologicznego płwociny przy przyjęciu do programu i powtarzanie ich co 4 miesiące przez 6 lat w grupie badanej. Natomiast grupa kontrolna przebywała pod stałą, standardową opieką medyczną z zaleceniem wykonywania badania RTG klatki piersiowej raz do roku (35). Badania te nie wykazały przydatności badania cytologicznego płwociny do wczesnego wykrywania raka płuca. Nie stwierdzono też znamiennej

statystycznie różnicy w umieralności na raka płuca w obserwowanych grupach. W przypadku *Mayo Clinic Lung Project* współczynnik umieralności na raka płuca po 20,5 latach obserwacji w grupie badanej wyniósł 4,4 a w grupie kontrolnej 3,9. Różnica ta nie była znamieną statystycznie ($p=0,09$) (36,37). Podobny wynik przyniosło badanie czeskosłowackie przeprowadzone w grupie 6.364 palących tytoń mężczyzn. Na początku badania wykonano wszystkim uczestnikom wstępne badanie RTG klatki piersiowej i badanie cytologiczne płwociny, następnie przydzielono losowo do poszczególnych grup. W grupie badanej wykonywano badanie RTG klatki piersiowej i badanie płwociny co 6 miesięcy przez trzy kolejne lata. W grupie kontrolnej wykonano badanie RTG klatki piersiowej i badanie cytologiczne płwociny po trzech latach. Następnie w trakcie kolejnych trzech lat obserwacji wszystkim uczestnikom badania wykonywano kontrolny rentgenogram klatki piersiowej raz w roku. Wykryto 108 zmian złośliwych w płucach w grupie eksperymentalnej i 82 w grupie kontrolnej, stwierdzono 85 zgonów z powodu raka płuca w grupie eksperymentalnej i 67 w grupie kontrolnej. Całkowita liczba zgonów uwzględniająca również inne przyczyny niż rak płuca w grupie eksperymentalnej wyniosła po 6 latach 341, a w grupie kontrolnej 291 (38-40).

Z powyższych badań wynika, że systematyczne wykonywanie badań RTG klatki piersiowej z częstotliwością przynajmniej raz w roku nie zmniejsza umieralności z powodu raka płuca. Kolejnym projektem potwierdzającym tę tezę był przeprowadzony w USA w latach 1992 – 2001 *The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial (PLCO)*. Badanie to charakteryzowało się bardzo dużą liczebnością badanej populacji (154.942 osoby) oraz jej dużą różnorodnością (płeć, rasa, historia palenia tytoniu). Oceniano w nim m.in. wartość badania RTG klatki piersiowej w wykrywaniu raka płuca. Współczynnik ryzyka zgonu w grupie eksperymentalnej względem grupy kontrolnej wyniósł 0,99 (95% zakres ufności [ZU], 0,87 – 1,22). Wyniki te dowiodły, że badanie RTG klatki piersiowej wykonywane raz do roku nie przyczynia się do zmniejszenia wskaźników umieralności (41).

Poszukiwania skutecznego testu przesiewowego skłoniły wielu badaczy do retrospektywnej analizy posiadanych danych dotyczących

pacjentów, którzy zachorowali na raka płuca. Pięć takich analiz przeprowadzono w latach 90-tych w Japonii, a jedną w Niemczech. Analiza niemiecka przeprowadzona w oparciu o badanie przesiewowe w kierunku gruźlicy nie wykazała związku pomiędzy okresowym badaniem RTG klatki piersiowej a zmniejszoną umieralnością z powodu raka płuca. Badanie to miało jednak małą wartość ze względu na dobór pacjentów, którzy częściowo tylko należeli do grupy zwiększonego ryzyka (42). W pięciu retrospektywnych badaniach przeprowadzonych w Japonii (43-46) zanalizowano zachorowania na raka płuca w populacji mężczyzn z grupy średniego do wysokiego ryzyka i kobiet z grupy niskiego ryzyka. Analiza ta wykazała korzyść związaną z wykonaniem badania RTG klatki piersiowej w okresie do dwóch lat przed rozpoznaniem. Niemniej z powodu niejednorodnego doboru chorych, braku szczegółowych danych dotyczących innych czynników ryzyka poza paleniem tytoniu i braku randomizacji wyniki tych badań należy interpretować ostrożnie.

1.3.2 Badania przesiewowe z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK)

Pojawienie się na początku lat 90-tych spiralnej tomografii komputerowej stanowiło przełom w diagnostyce chorób klatki piersiowej, w tym również w diagnostyce raka płuca. Nowe technologie pozwoliły na znaczne skrócenie czasu badania z możliwością wykonywania badań niskodawkowych, w których stosuje się bardzo cienkie warstwy i obrazowanie objętościowe z wykorzystaniem dedykowanych programów do wykrywania zmian ogniskowych w płucach (47, 48). Znacznie wyższa czułość niskodawkowej spiralnej tomografii komputerowej w porównaniu z klasyczną radiografią stworzyła możliwości wykrycia nawet niewielkich, 2-3 mm zmian ogniskowych w płucach przy zastosowaniu porównywalnej dawki promieniowania jonizującego do klasycznych badań rentgenowskich klatki piersiowej (49).

Badania nierandomizowane z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK)

Pierwsze badania z zastosowaniem NDTK zostały przeprowadzone w Japonii w latach 90-tych. W badaniu Kaneko i wsp. (50) wśród 1.396 palaczy tytoniu w przeciągu 1,5 roku trwania badania wykryto 15 przypadków raka płuca z czego 11 nie było widocznych na klasycznym zdjęciu RTG klatki piersiowej, a 93% wykrytych guzów było w I stopniu zaawansowania. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Sobue i wsp. (51), w którym u 1.611 osób (palących i niepalących), u których wykonywano co 6 miesięcy badanie niskodawkowe TK, RTG klatki piersiowej oraz badanie cytologiczne płwociny stwierdzono 36 przypadków raka płuca, w tym 93% w I stopniu zaawansowania. Badanie to również potwierdziło wyższą czułość NDTK w wykrywaniu wczesnych zmian o charakterze nowotworowym w płucach w porównaniu z klasycznym badaniem RTG klatki piersiowej i badaniem cytologicznym płwociny.

W badaniach Sone i wsp. (52-54) oraz Nawa i wsp. (53, 55) przeprowadzonych z użyciem NDTK i obejmujących duże grupy uczestników (odpowiednio 5.483 i 7.956 osób), ok. 90% wykrytych raków płuca stwierdzono w I stopniu zaawansowania. Równolegle z japońskimi projektami powstały kolejne nierandomizowane badania w USA i Europie, w tym *Early Lung Cancer Project* (ELCAP) (56, 57), badanie przeprowadzone przez *Mayo Clinic* (58), niemieckie badanie opublikowane przez Diederich i wsp. (59) oraz wielośrodkowe międzynarodowe badanie *International Early Lung Cancer Project* (I - ELCAP) (60), które objęło swoim zasięgiem ośrodki w USA, Kanadzie, Izraelu, Włoszech, Hiszpanii i Szwajcarii. Na szczególną uwagę zasługuje badanie ELCAP, w którym uczestniczyło 1.000 ochotników w wieku 60 lat lub więcej, bez chorób nowotworowych w wywiadzie i z historią palenia tytoniu minimum 10 paczkolet. Uczestnicy programu zostali ocenieni pod kątem możliwości przeprowadzenia ewentualnego zabiegu operacyjnego i wykonano im badanie RTG i NDTK klatki piersiowej. Jednym z celów tego projektu była ocena przydatności badań RTG klatki piersiowej w porównaniu z NDTK klatki piersiowej w wykrywaniu raka płuca (56, 61, 62). Badanie wykazało ok. czterokrotnie wyższą skuteczność diagnostyczną

TK w porównaniu z badaniem RTG klatki piersiowej w wykrywaniu złośliwych zmian ogniskowych w płucach i ok. sześciokrotnie wyższą w wykrywaniu zmian złośliwych w I stopniu zaawansowania. Kontynuacją tego projektu na skalę międzynarodową było badanie I-ELCAP, które przeprowadzono w trzydziestu ośmiu ośrodkach w pięciu krajach. W badaniu wzięło udział 31.567 uczestników z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca, zdefiniowanej w różny sposób w poszczególnych ośrodkach biorących udział w badaniu. W wyniku badania u 484 osób stwierdzono raka płuca, w tym u 412 (85%) nowotwór wykryto w I stopniu zaawansowania. W grupie 302 pacjentów po przeprowadzonym w przeciągu miesiąca od rozpoznania zabiegu operacyjnym prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego wyniosło 92% (95% ZU, 88-95%). Na podstawie tych danych, autorzy projektu wykazują, że w niskodawkowym badaniu TK wykonywanym raz w roku można wykryć raka płuca w początkowym stadium zaawansowania choroby, który można wyleczyć chirurgicznie u prawie wszystkich osób (63).

Podobne projekty na nieco mniejszą skalę zostały rozpoczęte w Polsce latach 2008 – 2010 i stanowiły modyfikację badania I-ELCAP. W Szczecinie przebadano 16.330, natomiast w Poznaniu 6.469 ochotników w wieku 55-77 lat z przynajmniej 20-letnią historią palenia tytoniu. Wśród stwierdzonych przypadków raka płuca w grupie szczecińskiej 52% było w I stopniu zaawansowania, a odsetek wykrytych raków płuca wyniósł 0,85% (64). W badaniu poznańskim odsetek wykrytych raków płuca wyniósł 1,07%. W rozpoczętym badaniu w ośrodku warszawskim o podobnych kryteriach naboru, do oceny radiologicznej za pomocą NDTK zakwalifikowano 1.740 osób. Wśród wykrytych raków płuca 70% było w I stopniu zaawansowania; odsetek wykrytych raków płuca wyniósł 1,0% (65). W Pomorskim Pilotażowym Programie Wczesnego Wykrywania Raka Płuca przeprowadzonym przez Zespół prof. Witolda Rzymana w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w latach 2009-2011 przebadano 8.649 ochotników w wieku 50-75 lat z historią przynajmniej 20 paczkolet w wywiadzie. U 90 uczestników stwierdzono raka płuca (1,04%), 64% z nich było w I stopniu zaawansowania (66).

Wspomniane projekty ELCAP oraz I-ELCAP pokazały, że w badaniu NDTK klatki piersiowej wykryto więcej raków płuca w I stadium

zaawansowania niż w badaniu RTG. Również wstępne wyniki polskich projektów wskazują na zwiększoną wykrywalność raka płuca w I stopniu zaawansowania przy użyciu NDTK. Niestety są to badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, dlatego nie można na ich podstawie ocenić wpływu zastosowanych metod diagnostycznych na umieralność z powodu raka płuca.

Badania randomizowane z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK)

Największe badanie przesiewowe w kierunku raka płuca z grupą kontrolną, *National Lung Screening Trial (NLST)*, zostało zrealizowane w USA. Do badania między sierpniem 2002 a kwietniem 2004 roku włączono 53.454 aktywnych palaczy bądź byłych palaczy tytoniu z wywiadem minimum 30 paczkolet. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup z klasyczną diagnostyką radiologiczną lub badaniem niskodawkowym TK klatki piersiowej. Odpowiednie badania diagnostyczne w obu grupach wykonywano raz do roku przez okres trzech lat. Po tym okresie prowadzono obserwację uczestników badania do końca 2009r. Projekt ten poprzedziło badanie pilotażowe *Lung Screening Study (LSS)* (67). Głównym założeniem NLST było uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy badanie przesiewowe z wykorzystaniem niskodawkowej TK klatki piersiowej w porównaniu z klasyczną radiografią może przyczynić się do redukcji umieralności z powodu raka płuca. Cel ten osiągnięto. W opublikowanych w połowie 2011 roku wynikach badania po 8 latach obserwacji wykazano 20% zmniejszenie umieralności w ramieniu z niskodawkowym badaniem TK klatki piersiowej (68). Niemniej pojawiło się też wiele kontrowersji dotyczących ubocznych efektów programu przesiewowego jak wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich, który wyniósł w tym badaniu 96%. U 39% pacjentów przynajmniej raz w trakcie trwania badania stwierdzono obecność „zmiany patologicznej” (69). Duże wątpliwości budziło również postępowanie medyczne będące następstwem wykrycia zmian, które w ciągu życia pacjenta mogłyby pozostać bezobjawowe, oraz możliwy karcynogeny

wpływ zastosowanego w NDTK promieniowania jonizującego (70). Uwagę zwróciły także znaczne koszty przeprowadzonych badań (68).

Obecnie w Europie prowadzonych jest kilka randomizowanych badań przesiewowych w kierunku raka płuca, część z nich jest nadal na etapie naboru uczestników (Tabela 1). Największe z nich to holendersko – belgijskie badanie NELSON (*Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*) (71), do którego włączono 15.822 uczestników w latach 2003 – 2006, a jego ostateczne wyniki spodziewane są w roku 2016. Do projektów o mniejszej liczbie uczestników należą włoskie badania ITALUNG (*Italian Lung Cancer Screening Trial*) – 3.206 uczestników (72, 73), DANTE – 2.747 uczestników (74, 75), MILD (*Multi-Centric Italian Lung Detection*) – 4.099 uczestników (76) oraz duńskie DLCST (*Danish Lung Cancer Screening Trial*) – 4.104 uczestników (77, 78) i francuskie DEPISCAN – 765 uczestników (79, 80). Opublikowane wstępne wyniki badań DANTE, MILD i DLCST co prawda wykazały większy odsetek raków wykrytych w I stopniu zaawansowania w ramieniu z badaniem NDTK niemniej nie potwierdziły statystycznie znamiennej różnicy w umieralności na raka płuca pomiędzy grupą w ramieniu kontrolnym, a grupą w ramieniu z NDTK. Jednocześnie we wszystkich trzech badaniach wykazano wzrost umieralności w ramieniu z NDTK z innych przyczyn niż rak płuca (75-76, 78). Pozostałe badania czekają na publikację wyników po ustalonym okresie obserwacji. Niemiecki projekt LUSI (81) jest jeszcze w trakcie naboru uczestników, a poprzedzone badaniem pilotażowym randomizowane badanie przesiewowe w kierunku raka płuca w Wielkiej Brytanii zostało zainicjowane w 2011r (11). Protokoły tych badań wykazują pewne różnice metodologiczne, niemniej większość z nich porównuje grupę eksperymentalną, w której co roku wykonuje się niskodawkowe badanie TK klatki piersiowej z grupą kontrolną uczestników zakwalifikowanych losowo do ramienia, w którym nie wykonuje się diagnostyki radiologicznej. Wyjątek stanowią badania MILD i DEPISCAN. W projekcie MILD w jednym ramieniu badania wykonywano niskodawkowe badanie TK klatki piersiowej raz do roku, w drugim ramieniu co dwa lata, a w trzecim ramieniu uczestnicy otrzymali jedynie standardową opiekę medyczną bez dodatkowej diagnostyki obrazowej. W projekcie DEPISCAN uczestników losowo kwalifikowano do ramienia z NDTK bądź RTG klatki piersiowej.

Badacze zaangażowani w tworzenie tych projektów na spotkaniu grupy EULCT (*European Union Lung Cancer Trials*) w Pizie w 2011r podsumowali stan wiedzy dotyczący badań wczesnego wykrywania raka płuca. Ustalono, że europejskie projekty będą kontynuowane, aby wyjaśnić czy wprowadzenie badania przesiewowego przyczynia się do zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca. W tym celu zostanie przeprowadzona metaanaliza wyników badań randomizowanych z zastosowaniem NDTK ze wszystkich ośrodków europejskich. Konieczność przeprowadzenia takiej metaanalizy zauważono już wcześniej. (8, 82). Ponadto podsumowano dotychczasowe doświadczenia i ustalono dodatkowe zagadnienia, których wyjaśnieniu mają służyć prowadzone projekty. Należy do nich określenie docelowej populacji o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka płuca, która kwalifikowałaby się do badań przesiewowych. Ustalono, że należy wyznaczyć czynniki ryzyka zachorowania na ten nowotwór z uwzględnieniem markerów nowotworowych oraz wypracować optymalny sposób postępowania w przypadku wykrycia podejrzanych zmian ogniskowych w płucach z wyznaczeniem kryteriów możliwie najkorzystniejszego protokołu badań przesiewowych. Ponadto prowadzone obecnie w Europie programy mają ustalić efektywność ekonomiczną tej procedury, określić sposób postępowania w przypadku wykrycia zmian patologicznych poza miąższem płuca, oszacować skutki uboczne diagnostyki, która często prowadzi do wykrycia zmian nieistotnych klinicznie, oraz ocenić wpływ procedury na stosunek uczestników programów przesiewowych do nałogu palenia tytoniu (83).

Tabela 1. Randomizowane badania przesiewowe w kierunku raka płuca z wykorzystaniem NDTK klatki piersiowej

Badanie	Okres rekrutacji	Kraj	Rodzaj badania obrazowego w grupie eksperymentalnej / grupie kontrolnej	Liczba zaplanowanych ocen radiologicznych	Kryteria włączenia do badania		
					Wiek uczestników (lata)	Historia palenia tytoniu (paczkolata)	Czas od zaprzestania palenia tytoniu (lata)
NLST	2002-2004	USA	NDTK / RTG	3	55 - 74	≥ 30	< 15
NELSON	2003-2006	Holandia, Belgia	NDTK /standardowa opieka medyczna	4	50 -75	> 15- 8,75	< 10
DLCST	2004-2006	Dania	NDTK /standardowa opieka medyczna	5	50 - 70	≥ 20	< 10
DANTE	2001-2006	Włochy	NDTK /standardowa opieka medyczna	5	60 -74	≥ 20	< 10
ITALUNG	2004-2006	Włochy	NDTK /standardowa opieka medyczna	4	55 - 69	≥ 20	< 10
MILD	2005-2008	Włochy	NDTK /standardowa opieka medyczna	Brak danych	50 -75	≥ 20	< 10
LUSI	2007-obecnie	Niemcy	NDTK /standardowa opieka medyczna	5	50 - 69	długoletni palacze	brak danych
DEPISCAN	2002-2004	Francja	NDTK / RTG	3	50 - 75	≥ 15	< 15
UKLS	2011-obecnie	Wielka Brytania	NDTK /standardowa opieka medyczna	1	50 -75	Osoby z przynajmniej 5% ryzykiem raka płuca w ciągu 5 lat określonym zgodnie z modelem LLP (Liverpool Lung Project)	-

1.4 Podsumowanie

Wprowadzenie badania przesiewowego jako metody o udowodnionej przydatności jest uzasadnione, jeśli wczesne wykrycie nowotworu w badaniu przesiewowym oraz jego skuteczne leczenie przyczynia się do spadku umieralności. Wyniki przeprowadzonego w USA badania NLST dowodzą, że jest to możliwe przy zastosowaniu NDTK klatki piersiowej jako badania przesiewowego. Podobnie badacze europejscy mają nadzieję, że zaprojektowane przez nich randomizowane badania przesiewowe wykażą statystycznie znamienne spadki umieralności związane z zastosowaniem NDTK jako metody przesiewowej. Jednocześnie autorzy trwających obecnie projektów oraz przeprowadzonych wcześniej badań ELCAP, I-ELCAP i NLST zwracają uwagę na wysoki wskaźnik wyników fałszywie dodatnich, znaczne koszty przeprowadzonej diagnostyki, możliwość indukcji wtórnych nowotworów w wyniku zastosowanego promieniowania jonizującego oraz znaczący odsetek wykrytych zmian, które w ciągu życia pacjenta pozostałyby bezobjawowe (13, 68).

Ustalenie optymalnych kryteriów oceny diagnostycznej wykrytej zmiany ogniskowej w płucu ma kluczowe znaczenie dla weryfikacji jej złośliwego lub łagodnego charakteru i może przyczynić się do zmniejszenia odsetka wyników fałszywie dodatnich w badaniach przesiewowych, a także stanowić praktyczną pomoc dla radiologa w jego codziennej pracy.

2. Cele pracy

Celem pracy jest analiza związku pomiędzy cechami radiologicznymi i demograficznymi, a nowotworowym charakterem zmian ogniskowych stwierdzanych w mięszu płuca oraz ustalenie radiologicznych kryteriów złośliwości zmian ogniskowych wykrytych u osób uczestniczących w Pomorskim pilotażowym programie wczesnego wykrywania raka płuca (PPPWWRP).

3. Materiał i metody

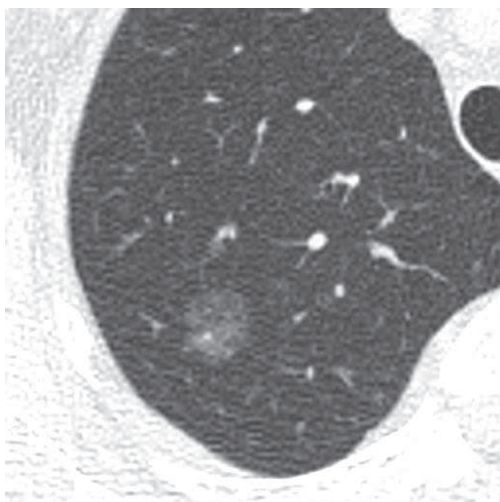
Materiał do oceny stanowiły badania NDTK wykonane w ramach Pomorskiego pilotażowego programu wczesnego wykrywania raka płuca (PPPWWRP). Ocenę radiologiczną wszystkich badań przeprowadziło dwóch niezależnych radiologów (dr med. Joanna Pieńkowska i lek. med. Katarzyna Dziadziuszko, Zakład Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego).

Przedmiotem analizy niniejszej pracy doktorskiej byli ochotnicy poddani diagnostyce w ramach PPPWWRP, u których wykryto obecność przynajmniej jednego guzka, którego średni wymiar wyniósł powyżej 10mm, bądź jego cechy radiologiczne budziły niepokój w ocenie radiologicznej.

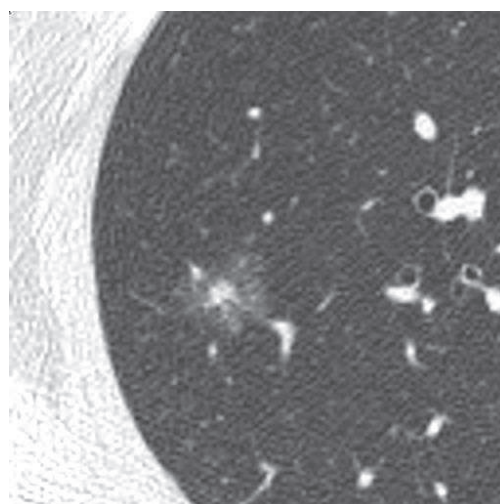
PPPWWRP został przeprowadzony w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierownictwem prof. Witolda Rzymana w okresie od lutego 2009 do kwietnia 2011. Fundusze na przeprowadzenie badania pochodziły z grantu zrealizowanego w ramach Programu Innowacyjna Gospodarka (*European Economic Area Financial Mechanism*, 85% wkładu) oraz Urzędu Marszałkowskiego Województwa Pomorskiego (15% wkładu). W trakcie trwania programu diagnostyce poddano 8.649 ochotników mieszkańców Województwa Pomorskiego w wieku 50-75 lat, obecnych lub byłych palaczy z historią przynajmniej 20 paczolat w wywiadzie lub którzy wykazali się rodzinnym wywiadem i minimum dziesięcioletnią historią biernego palenia tytoniu. Warunkiem kwalifikacji do projektu był brak objawów klinicznych raka płuca takich jak np. krwioplucie lub utrata masy ciała.

W służącej do obliczeń statystycznych bazie danych zgromadzono następujące informacje: wiek i płeć chorych, cechy radiologiczne stwierdzonej zmiany ogniskowej (wielkość, objętość, kształt, obecność zwapnień, ich charakter lub brak zwapnień, obecność lub brak powietrza w masie guza, gęstość, lokalizacja i położenie zmiany ogniskowej, obecność współistniejącej adenopatii śródpiersiowej i wnękowej) oraz rodzaj zastosowanej procedury diagnostycznej. Przykładowe analizowane cechy radiologiczne guzków przedstawiono na Ryc. 1-3. W przypadku zmian zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego ujęto również dane dotyczące

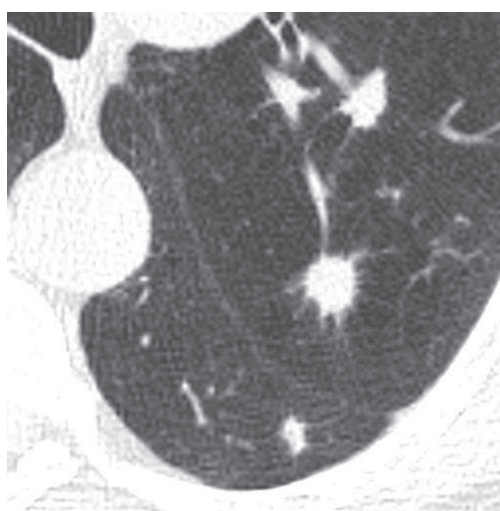
daty zabiegu operacyjnego, rodzaju wykonanego zabiegu, a w przypadku zmian złośliwych: postaci histologicznej raka płuca, stopnia zaawansowania według klasyfikacji pTNM i stopnia zróżnicowania nowotworu.



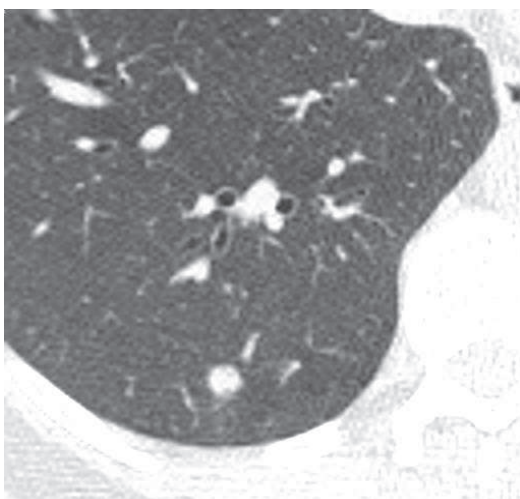
Ryc.1a Nielity guzek w płacie górnym płuca prawego.
W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym - rak gruczołowy o lepidycznym typie wzrostu w stopniu zaawansowania 1A.



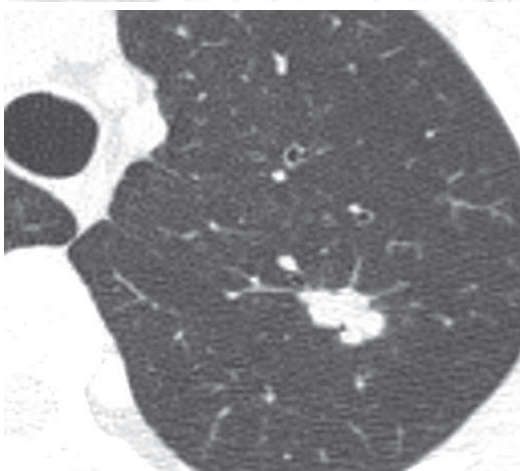
Ryc.1b Częściowo lity guzek w płacie górnym płuca prawego.
W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym - rak gruczołowy o lepidycznym typie wzrostu w stopniu zaawansowania 1A



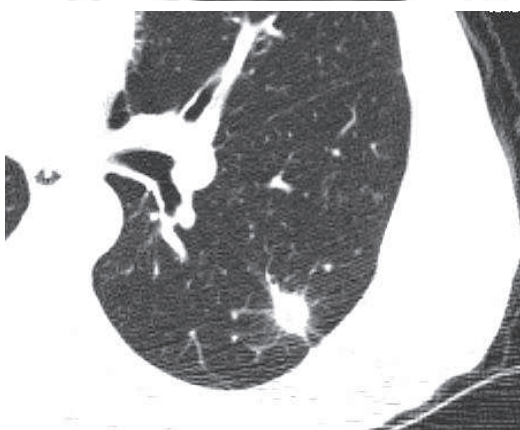
Ryc.1c Lite guzki w płacie górnym i dolnym płuca lewego.
W badaniu cytologicznym po wykonanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej – rak gruczołowy w stopniu zaawansowania IV



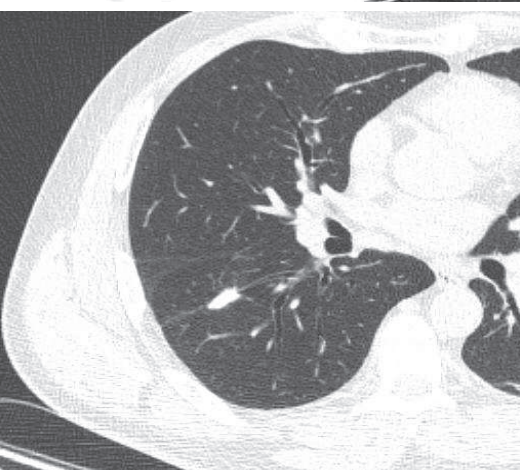
Ryc.2a Okrągła lita zmiana ogniskowa w płacie dolnym płuca prawego w - trakcie obserwacji w badaniu NDTK uległa całkowitej regresji



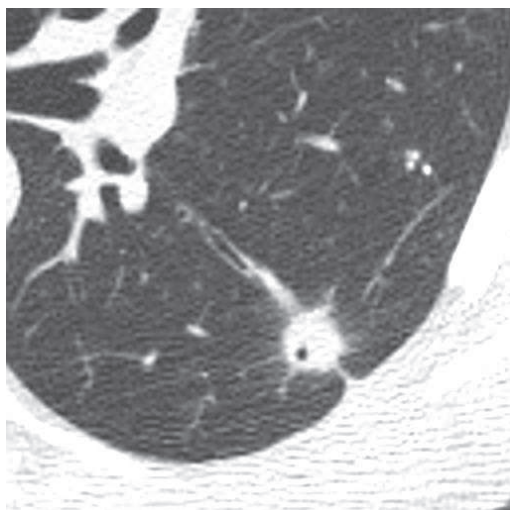
Ryc.2b Policykliczna lita zmiana ogniskowa w płacie górnym płuca lewego.
W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym - rak gruczołowy w stopniu zaawansowania 1A



Ryc.2c Spikularny guzek w płacie dolnym płuca lewego.
W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym - rak gruczołowy w stopniu zaawansowania 1A

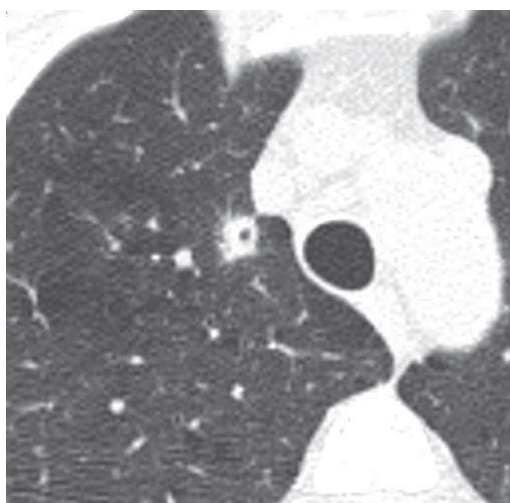


Ryc.2d Namiotowata zmiana ogniskowa w płacie środkowym płuca prawego. W wykonanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej nie wykazano obecności komórek nowotworowych



Ryc.3a Spikularny guzek w płacie dolnym płuca lewego z objawem powietrza.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym - rak gruczołowy w stopniu zaawansowania 1A



Ryc.3b Spikularny guzek w płacie górnym płuca prawego z objawem powietrza.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym - rak gruczołowy w stadium zaawansowania 1A

3.1 Grupa badana

W PPPWWRP spośród 8.649 zdrowych ochotników do dalszej diagnostyki zakwalifikowano grupę 283 osób, u których w wykonanym w ramach programu badaniu NDTK klatki piersiowej stwierdzono przynajmniej jedną zmianę ogniskową w mięszu płuca wielkości co najmniej 10mm (średnia dwóch wymiarów: najdłuższego wymiaru guzka i wymiaru do niego prostopadłego) bądź zmianę ogniskową o budzących niepokój cechach radiologicznych i mniejszym wymiarze. Wszystkie te zmiany ogniskowe po wstępnej ocenie radiologicznej były konsultowane przez panel ekspertów w składzie: prof. Michał Studniarek – radiolog, dr med. Janusz Dębski – radiolog oraz prof. Witold Rzyman – torakochirurg.

Warunkiem przystąpienia do projektu było wyrażenie pisemnej zgody na badanie NDTK klatki piersiowej. Ponadto każdy z uczestników programu został poproszony o wypełnienie ankiety zawierającej m.in. pytania dotyczące okresu palenia tytoniu, narażenia na czynniki rakotwórcze, wywiadu rodzinnego w kierunku raka płuca lub innych nowotworów oraz wyrażenie zgody na pobranie krwi do badań molekularnych przeprowadzonych w osobnym projekcie badawczym „MOLTEST”.

Po pierwszej ocenie radiologicznej w NDTK u 227 uczestników projektu zdecydowano o dalszej diagnostyce inwazyjnej stwierdzonych zmian ogniskowych w mięszu płuca. W wyniku przeprowadzonych procedur diagnostycznych, takich jak biopsja cienkoigłowa, bronchoskopia, mediastinoskopia czy skalenobiopsja, wykryto 78 raków płuca. W sumie w trakcie trwania całego programu diagnostyka została wdrożona u 283 osób. Wykryto łącznie 90 raków płuca, dwa chłoniaki, jednego raka wątroby z przerzutami do płuc i jednego raka nerki z przerzutami do płuc, cztery guzy śródpiersia i jeden guz ściany klatki piersiowej (tłuszczak).

Do analizy w niniejszej pracy z grupy 283 osób, u których została wdrożona diagnostyka w ramach PPPWWRP, zakwalifikowano 192 osoby ze zmianami ogniskowymi w mięszu płuca, których wielkość w pierwszorazowym badaniu NDTK wynosiła 10mm lub więcej bądź w ocenie konsultanta podejrzane były o tło rozrostowe. Z analizy wykluczono osoby ze zmianami ogniskowymi położonymi śródoskrzelowo oraz zmianami

położonymi centralnie zlewającymi się z powiększonymi węzłami chłonnymi i strukturami śródpiersia, u których niemożliwa była wiarygodna ocena ich wielkości w badaniu NDTK. Ponadto wykluczono osoby ze zmianami o charakterze wtórnym oraz pacjentów, u których po ocenie radiologicznej wykonanej na potrzeby niniejszej pracy doktorskiej nie stwierdzono zmian w miąższu płuca bądź stwierdzono zmiany odpowiadające zwłóknieniom bądź ogniskowym zwapnieniom. Czterdziestu trzech uczestników badania ze względów technicznych (brak dostępu do badania pierwszorazowego NDTK klatki piersiowej) nie zostało poddanych analizie.

Ostateczną analizę statystyczną przeprowadzono zatem w grupie 192 chorych (tab. 2a i 2b). W ocenianej grupie było 87 kobiet (45%) oraz 105 mężczyzn (55%), średnia wieku wynosiła 61 lat (zakres: 50 – 76 lat, tab.3). Grupa pacjentów oceniana w niniejszej pracy pochodziła z ośmiu Ośrodków Województwa Pomorskiego zgłoszonych do PPPWWRP. Spośród 65 raków płuca stwierdzonych w tej grupie 44 stanowił rak gruczołowy, 15 rak płaskonabłonkowy, 6 rak drobnokomórkowy.

Tabela 2a. Charakterystyka radiologiczna grupy badanej

CECHY RADIOLOGICZNE ZMIAN OGNISKOWYCH	LICZBA CHORYCH (%)
Liczba zmian 1 2 3 >3	69 (35,9%) 42 (21,9%) 27 (14,1%) 54 (28,1%)
Położenie Centralne Obwodowe	17 (8,9%) 175 (91,1%)
Strona Lewa Prawa	79 (41,1%) 113 (58,9%)
Gęstość Lita Częściowo lita Nielita	135 (70,3%) 45 (23,4%) 12 (6,3%)
Zwapnienia Brak Wzór łagodny Wzór złośliwy	169 (88%) 15 (7,8%) 8 (4,2%)
Kształt Regularny Nieregularny	41 (21,4%) 151 (78,6%)
Obrys Okrągły Policykliczny Namiotowaty Spikularny	31 (16,1%) 44 (22,9%) 36 (18,8%) 81 (42,2%)
Obecność powietrza w guzie Tak Nie	57 (29,7%) 135 (70,3%)

Tabela 2b. Charakterystyka radiologiczna grupy badanej c.d.

WIELKOŚĆ ZMIANY OGNISKOWEJ	
Wymiar Krótszy (mediana) Dłuższy (mediana)	12mm 17mm
Całkowita objętość (cm ³)	1,19
Objętość części litej (cm ³)	0,91
Objętość części nielitej (cm ³)	0,16

Tabela 2c. Charakterystyka radiologiczna grupy badanej c.d.

CECHA	LICZBA CHORYCH (%)
Obecność węzłów chłonnych w śródpiersiu lub wnękach płucnych Tak Nie	181 (94,3%) 11 (5,7%)
Wymiar największego węzła chłonnego mierzonego w osi krótkiej ≥ 10mm < 10mm	57 (29,7%) 135 (70,3%)
Mediana największego węzła chłonnego mierzonego w osi krótkiej (mm)	8

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna grupy badanej

CECHA	
Wiek (lata)	
Średnia	61,2
Zakres	50 - 76
Płeć (N, %)	
Kobiety	87 (45%)
Mężczyźni	105 (55%)
Liczba paczkołat	
Średnia	39,6
Zakres	0 - 114

3.2 Metody oceny radiologicznej

Badania niskodawkowe tomografii komputerowej klatki piersiowej zostały wykonane na aparatach TK minimum 4-rzędowych, o ustawieniach 120 kVp, 40-80mA i grubości warstwy nie większej niż 1,25mm. Badanie wykonywano na jednym wdechu (akwizycja ciągła) z objęciem okolicy klatki piersiowej od wlotu do poziomu nadnerczy. W trakcie badania nie podawano kontrastu.

Dwóch niezależnych radiologów dokonało oceny wykonanych badań (dr med. Joanna Pieńkowska i lek. med. Katarzyna Dziadziuszko, Zakład Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego). Ocenę radiologiczną przeprowadzono na monitorach wysokiej rozdzielczości. Celem oceny wymiarów stwierdzonych zmian ogniskowych w miększu płuca lub obecności ewentualnych zmian patologicznych w obrębie śródpiersia ustalono stałe parametry poziomu i szerokości okna, dla okna płucnego: szerokość 1500, poziom – 650; dla okna śródpiersiowego: szerokość 350, poziom 25.

Analiza cech radiologicznych obejmowała ocenę guzków płuca pod kątem:

- wielkości (wymiary, średnia z dwóch prostokątnych wymiarów)
- objętości
- kształtu i obrysów zmiany
- obecności zwapnień i ich charakteru lub braku zwapnień
- obecności lub braku objawu powietrza
- gęstości guzka
- lokalizacji i położenia guzka
- obecności powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu i wnękach płucnych

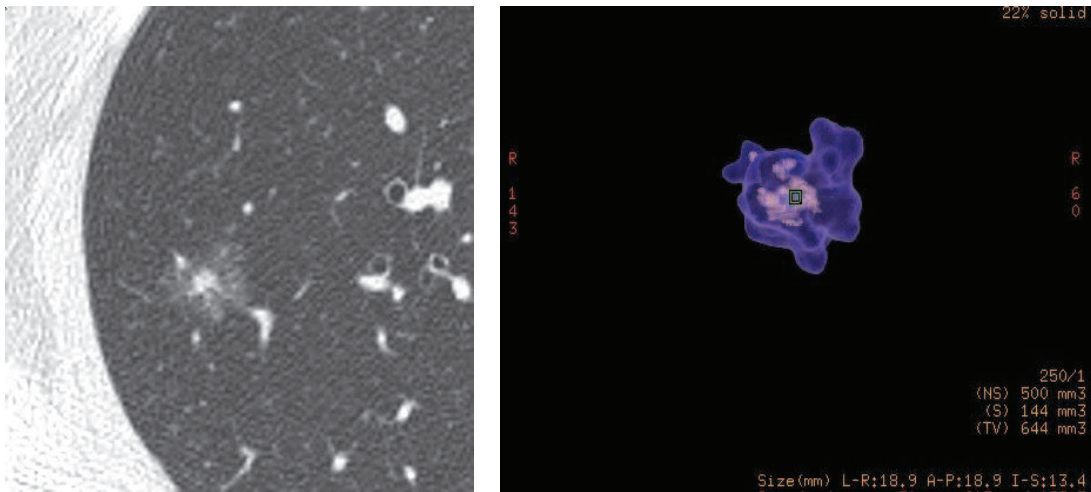
W przeprowadzonej analizie w każdym przypadku oceniano największą podejrzaną zmianę ogniskową. Na oknie płucnym przy dwukrotnym powiększeniu określano dwa wymiary: największy wymiar guzka i prostokąty do niego na danym obrazie. Przy użyciu oprogramowania *Lung V-CAR (General Electric)* oceniano objętość guzka (Ryc.4).

Położenie guzka w mięszu płuca definiowano jako centralne w odległości do 2cm od oskrzeli głównych bądź obwodowe w odległości powyżej 2cm od oskrzeli głównych, z lokalizacją po stronie lewej bądź prawej i określeniem anatomicznym segmentu płuca.

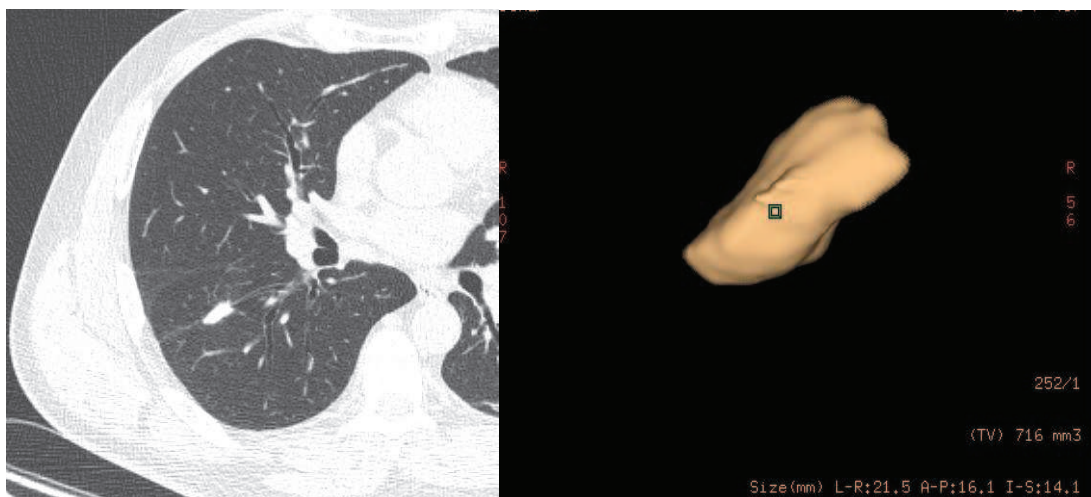
Podejrzaną zmianę ogniskową zaszeregowano do jednego z trzech typów:

- lity – przesłania strukturę mięszu płuca,
- częściowo lity – posiada fragmenty nie przesłaniające mięszu płuca,
- nielity – nie przesłania struktury mięszu płuca (mleczna szyba).

Oceniano kształt guzka (regularny lub nieregularny) oraz jego obrisy: okrągły, policykliczny, namiotowaty, promienisty spikularny, jak również zawartość powietrza i zwapnień oraz charakter zwapnień (wzór łagodny lub złośliwy) (Ryc.1-3).



Ryc. 4a Częściowo lity guzek w płacie górnym płuca prawego. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym - rak gruczołowy o lepidycznym typie wzrostu w stopniu zaawansowania 1A. W ocenie wolumetrycznej: całkowita objętość guzka (TV) wynosiła 644mm³, objętość części litej (S) 144mm³, objętość części niełitej (NS) 500mm³



Ryc. 4b Namiotowata zmiana ogniskowa w płacie środkowym płuca prawego. W wykonanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej nie wykazano obecności komórek nowotworowych. W ocenie wolumetrycznej całkowita objętość guzka (TV) wynosiła 716mm³

3.3 Metody statystyczne

Analizy opisowej zmiennych dokonano przedstawiając tabele kontyngencji (zmiennie kategoryzowane) oraz średnią, medianę i zakres (zmiennie ciągłe). Zmiennie kategoryzowane porównano w podgrupach za pomocą testu chi-kwadrat lub testu dokładnego Fishera w przypadku niskich liczebności oczekiwanych w podgrupach. Zmiennie ciągłe porównywano w podgrupach testem U Manna-Whitney'a. Analizę zgodności przeprowadzono wykorzystując statystykę kappa (zmiennie kategoryzowane) oraz regresję liniową (zmiennie ciągłe). Wartość współczynnika kappa Cohena znajduje się w zakresie od -1 do 1, przy czym wartość 1 oznacza pełną zgodność, wartość 0 oznacza zgodność na poziomie takim samym jak dla losowego rozkładu danych w tabeli kontyngencji, wartości ujemne oznaczają odwrotną zależność (w praktyce takie sytuacje zdarzają się wyjątkowo rzadko). W analizie regresji liniowej jako miarę zgodności podano współczynnik r^2 Pearsona – będący miarą wariacji jednej zmiennej wyjaśnionej przez drugą zmienną. Wartość diagnostyczną wybranych zmiennych ciągłych (krótki wymiar guzka, długi wymiar guzka, objętość całkowitą guzka, objętość części litej i objętość części nielitej) dla rozpoznania złośliwego charakteru guzka przeanalizowano za pomocą krzywych ROC (*receiver operating characteristics*). Optymalny punkt odcięcia dla czułości i swoistości wybrano za pomocą statystyki Youdena. Wpływ poszczególnych zmiennych na złośliwy charakter guzka w modelu jednoczynnikowym i modelu wieloczynnikowym oceniono za pomocą jedno- i wieloczynnikowej regresji logistycznej. W opisie wyników analizy podano wartości ilorazu szans (*odds ratio*) wraz z 95% zakresem ufności i współczynnikiem istotności statystycznej p . Ostateczny model wieloczynnikowy uzyskano za pomocą wstecznej eliminacji zmiennych, uwzględniając w początkowym modelu te cechy, dla których wartości istotności statystycznej w modelu jednoczynnikowym p były mniejsze niż 0,20. Jako kryterium eliminacji zmiennych przyjęto test ilorazu wiarygodności (*likelihood ratio test*) – zmiennie wyłączano z modelu metodą krokową przy wartościach $p > 0,10$. We wnioskowaniu statystycznym przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$. Nie zastosowano korekty dla wielokrotnego testowania.

4. Wyniki

4.1 Analiza opisowa cech radiologicznych zmian ogniskowych i danych klinicznych

W ocenianej grupie 192 osób było 87 kobiet (45%) oraz 105 mężczyzn (55%), średnia wieku wynosiła 61 lat (zakres: 50 - 76 lat). Większość wykrytych guzków płuca stanowiły pojedyncze zmiany ogniskowe (35,9%) oraz zmiany położone głównie obwodowo (w odległości powyżej 2cm od głównych oskrzeli) w miąższu płuca (91,1%). 58,9% zmian ogniskowych stwierdzono w płucu prawym. Najczęściej zmiany ogniskowe zlokalizowane były w segmencie 1 co stanowiło 24% wszystkich zmian oraz w segmentach 3 i 6 – po 17,2% i w segmencie 10 – 15,6%. Mediana wymiaru guzka w osi krótkiej i długiej wynosiła odpowiednio 12mm i 17mm, a mediana jego całkowitej objętości 1,19cm³. Najczęściej były to guzki lite (70,3%). Guzki nielite stanowiły jedynie 6,3% wszystkich wykrytych zmian. Zmiany ogniskowe w większości przypadków nie zawierały zwapnień (88%), miały kształt nieregularny (78,6%), obrysy najczęściej spikularne (42,2%) bądź policykliczne (22,9%). Obecność objawu powietrza stwierdzono w przypadku 29,7% zmian. U 94,3% pacjentów wykazano obecność węzłów chłonnych w obrębie śródpiersia bądź wnęk płucnych. Mediana długości największego węzła chłonnego mierzona w osi krótkiej wyniosła 8mm.

4.2 Analiza zgodności cech radiologicznych w ocenie dwóch obserwatorów

Stwierdzono bardzo wysoką zgodność pomiędzy ocenami dwóch niezależnych radiologów w zakresie wszystkich analizowanych cech. Przykładowo obrysy zmiany ogniskowej sklasyfikowano do tej samej kategorii w 169 przypadkach na 192 oceniane, a współczynnik zgodności kappa dla tej cechy wyniósł 0,831. Wartości współczynnika kappa dla poszczególnych cech przedstawiono w tab. 4

Tabela 4. Wyniki analizy zgodności cech radiologicznych w ocenie dwóch obserwatorów

CECHY ZMIAN OGNISKOWYCH	LICZBA PRZYPADKÓW O NIEZGODNEJ KLASYFIKACJI	WSPÓŁCZYNNIK KAPPA
Liczba	22/192	0,849
Położenie	0/192	1,000
Strona	0/192	1,000
Segment płuca	2/192	0,988
Gęstość	15/192	0,814
Obecność zwapnień	5/192	0,867
Kształt	9/192	0,864
Obrysy	23/192	0,831
Obecność powietrza	16/192	0,796
Obecność węzłów chłonnych	4/192	0,767

4.3 Analiza częstości występowania raka płuca w zależności od cech radiologicznych i demograficznych.

W wykonanej analizie wykazano ścisłą zależność pomiędzy wiekiem, płcią męską i liczbą paczkolet historii palenia tytoniu, a występowaniem raka płuca. Częściej na raka płuca chorowali mężczyźni, wieloletni palacze papierosów a choroba ujawniała się częściej u osób starszych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Cechy demograficzne w zależności od charakteru rozpoznanej zmiany

CECHA	RAK	ZMIANA ŁAGODNA	WARTOŚĆ P
WIEK (lata)			
Średnia	62,3	60,6	0,020
Zakres	52 - 76	50 - 75	
PŁEĆ (N, %)			
Kobiety	24 (37%)	63 (50%)	0,095
Mężczyźni	41 (63%)	64 (50%)	
Liczba paczkołat			
Średnia	43,9	37,4	0,003
Zakres	20 - 114	0 - 105	

Częstość występowania raka płuca w zależności od cech radiologicznych porównano za pomocą testu Chi-kwadrat (Tab. 6). Wykazano, że policykliczne i spikularne zarysy zmian ogniskowych częściej charakteryzują zmiany rozrostowe o złośliwym charakterze. W analizowanym materiale wykazano również znamienne większą predylekcję raka do płuca lewego. Dla pozostałych cech nie stwierdzono zależności statystycznie znamiennej. W ocenianym materiale nie wykazano związku pomiędzy liczbą zmian ogniskowych, ich gęstością w ocenie jakościowej i obecnością węzłów chłonnych w śródpiersiu. Wartości współczynnika znamienności statystycznej zbliżone do poziomu istotności wykazano w przypadku takich zmiennych jak nieregularny kształt zmiany ogniskowej, zawartość powietrza oraz brak zwapnień.

Tabela 6. Cechy radiologiczne w zależności od charakteru rozpoznanej zmiany

CECHY RADIOLOGICZNE ZMIAN OGNISKOWYCH	RAK	ZMIANA ŁAGODNA	WARTOŚĆ P CHI - KWADRAT
Liczba			
1	27 (39,1%)	42 (60,9%)	0,445
2	17 (40,5%)	25 (59,5%)	
3	6 (22,2%)	21 (77,8%)	
>3	15 (27,8%)	39 (72,2%)	
Strona			0,001
Lewa	37 (46,8%)	42 (53,2%)	
Prawa	28 (24,8%)	85 (75,2%)	
Zwapnienia			0,054
Brak	62 (36,7%)	107 (63,3%)	
Wzór łagodny	1 (6,7%)	14 (93,3%)	
Wzór złośliwy	2 (25,0%)	6 (75,0%)	
Gęstość			0,351
Lita	49 (36,3%)	86 (63,7%)	
Częściowo-lita	14 (31,1%)	31 (68,9%)	
Nielita	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
Kształt			0,069
Regularny	9 (22,0%)	32 (78,0%)	
Nieregularny	56 (37,0%)	95 (63,0%)	
Obrys			< 0,001
Okrągły	7 (22,6%)	24 (77,4%)	
Policykliczny	19 (43,2%)	25 (56,8%)	
Namiotowaty	2 (5,6%)	34 (94,4%)	
Spikularny	37 (45,7%)	44 (54,3%)	
Obecność powietrza			0,057
Tak	25 (43,9%)	32 (56,1%)	
Nie	40 (29,6%)	95 (70,4%)	
Obecność węzłów chłonnych			0,258
Tak	63 (34,8%)	118 (65,2%)	
Nie	2 (18,2%)	9 (81,8%)	

4.4 Analiza dokładności diagnostycznej cech ciągłych na podstawie krzywych ROC

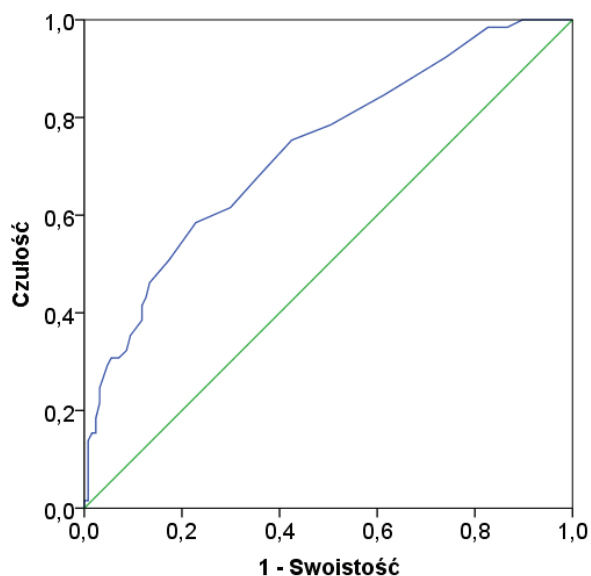
Przeprowadzona analiza miała na celu określenie, jaki punkt odcięcia dyskryminuje najlepiej zmianę łagodną od złośliwej pod względem dokładności diagnostycznej. Analizie poddano następujące zmienne ciągłe: krótki i długi wymiar zmiany ogniskowej, jej objętość całkowitą, objętość części litej i nielitej. Dokładność diagnostyczna dla poszczególnych parametrów mierzona była za pomocą pola pod krzywą ROC (*receiver operating characteristics*). Punkty odcięcia poszczególnych zmiennych, które najlepiej dyskryminują zmiany łagodne od złośliwych podano w tab.7 Wszystkie otrzymane wyniki były znamienne statystycznie.

Wykazano, że zmiany łagodne od złośliwych najlepiej dyskryminuje pod względem czułości i swoistości wartość 14,5mm w krótkim wymiarze, 16,5mm w długim wymiarze oraz 1,7cm³ objętości całkowitej, 0,1cm³ objętości frakcji nielitej i 1,1cm³ frakcji litej zmiany ogniskowej. Spośród 59 guzków o wymiarze 0-9 mm w osi krótkiej, 10 miało charakter złośliwy (16,9%); spośród 125 guzków o wymiarze 0-14mm w osi krótkiej, 27 miało charakter złośliwy (21,6%); natomiast spośród 152 guzków o wymiarze 0-19mm w osi krótkiej, 40 miało charakter złośliwy (26,3%).

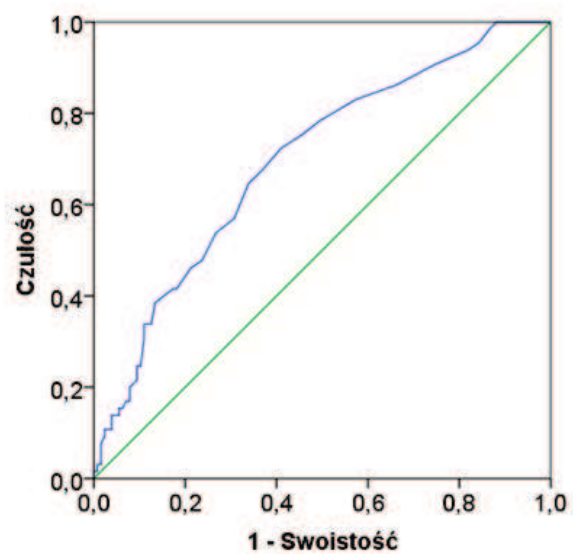
Tabela 7. Wyniki analizy ROC opisującej dokładność diagnostyczną poszczególnych cech w ocenie złośliwego charakteru zmiany ogniskowej

CECHA ZMIANY OGNISKOWEJ	N	AUC (POLE POD KRZYWĄ)	95% ZAKRES UFNOŚCI	P	PUNKT ODCIĘCIA
Krótki wymiar	192	0,73	0,66 – 0,81	<0,001	14,5 mm
Długi wymiar	192	0,70	0,62 – 0,77	<0,001	16,5 mm
TV	162	0,74	0,66 – 0,82	<0,001	1,7 cm ³
NSV	162	0,61	0,51 – 0,71	0,023	0,1 cm ³
SV	162	0,73	0,65 – 0,82	<0,001	1,1 cm ³

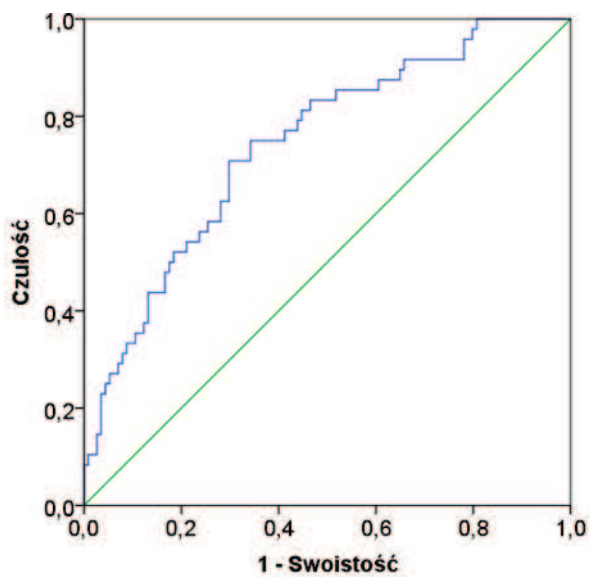
Ryc.5 Krzywa ROC: krótki wymiar guzka, N=192



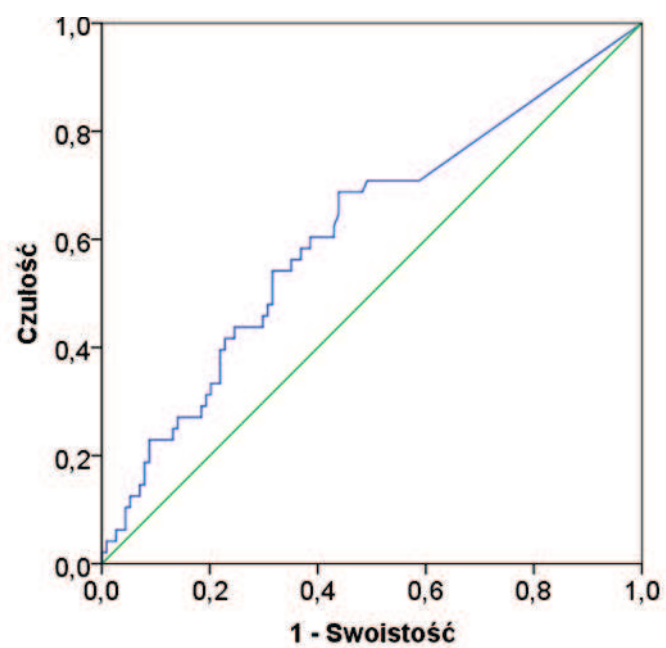
Ryc.6 Krzywa ROC: długi wymiar guzka, N=192



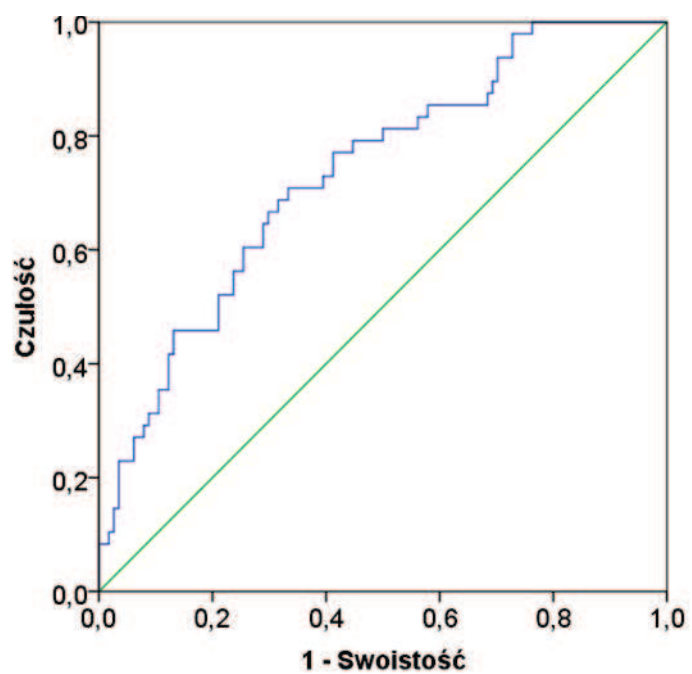
Ryc.7 Krzywa ROC: objętość całkowita guzka (TV) , N=162



Ryc.8 Krzywa ROC: objętość części nielitej, N=162



Ryc.9 Krzywa ROC: objętość części litej, N=162



4.5 Model jednoczynnikowy i wieloczynnikowy prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany ogniskowej z uwzględnieniem cech radiologicznych i demograficznych.

Celem oceny związku pomiędzy cechami radiologicznymi i demograficznymi a złośliwym charakterem zmiany ogniskowej przeprowadzono analizę jedno- i wieloczynnikową regresji logistycznej. Na jej podstawie wykazano, że ryzyko zachorowania na raka płuca rośnie z wiekiem i liczbą paczkołat. Każdy kolejny rok palenia dwudziestu papierosów dziennie zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuca o ok. 2%. Natomiast prawdopodobieństwo zachorowania na raka płuca w grupie wysokiego ryzyka wg definicji przyjętej w PPPWWRP jest o 30% mniejsze w przypadku kobiet.

W analizowanym materiale wykazano, że zmiany ogniskowe zlokalizowane w płucu lewym statystycznie częściej są zmianami złośliwymi. Potwierdzono również ścisłą zależność pomiędzy wymiarami guzków oraz ich objętością a złośliwym charakterem. Określono typowe związane z rakiem płuca cechy morfologiczne, a więc nieregularny kształt i spikularne bądź policykliczne zarysy czy obecność objawu powietrza.

W analizie wieloczynnikowej oceniono wszystkie te zmienne, których wartości istotności statystycznej w analizie jednoczynnikowej wyniosły $< 0,2$. Wyniki dla poszczególnych zmiennych przedstawia tabela 8. W analizie jedno- i wieloczynnikowej obrysów zmiany ogniskowej cechy typowe dla zmiany złośliwej (policykliczne i spikularne, co wykazano we wcześniejszej części pracy w analizie testem chi-kwadrat) zostały ujęte wspólnie.

Tabela 8. Analiza jedno- i wieloczynnikowa regresji logistycznej cech demograficznych w ocenie złośliwego charakteru zmiany ogniskowej

MODEL	JEDNOCZYNNIKOWY			WIELOCZYNNIKOWY- MODEL OSTATECZNY		
	Zmienna demograficzna	OR	95%zakres ufności	P	OR	95%zakres ufności
Wiek (lata)	1,06	1,01 - 1,11	0,021	-	-	-
Płeć						
M	1,00	-	-	-	-	-
K	0,71	0,41 - 1,22	0,217			
Liczba paczkołat	1,02	1,00 - 1,03	0,038	1,03	1,01-1,05	0,011

Tabela 9. Analiza jedno- i wieloczynnikowa regresji logistycznej cech radiologicznych w ocenie złośliwego charakteru zmiany ogniskowej

MODEL	JEDNOCZYNNIKOWY			WIELOCZYNNIKOWY MODEL OSTATECZNY		
	zmienna	OR	95%zakres ufności	P	OR	95% zakres ufności
Strona						
L	1,00	-	-	-	-	-
P	0,37	0,20 - 0,69	0,002	0,217	0,09 - 0,50	<0,001

Wymiar krótki	1,11	1,07 - 1,16	<0,001	1,133	1,06 - 1,21	<0,001
Wymiar długi	1,05	1,03 - 1,08	<0,001	-	-	-
Liczba guzków	0,99	0,94 - 1,06	0,927	-	-	-
Gęstość: Lity	1,00	-	-	-	-	-
Częściowo-lity	0,79	0,39 - 1,63	0,528			
nielity	0,35	0,07 - 1,67	0,188			
Kształt: Regularny	1	-	-	-	-	-
nieregularny	2,10	0,93 - 4,71	0,073			
Obrysy: Okrągły i Namiotowaty vs. Policykliczny i spikularny	1,00	-	-	-	-	-
	5,23	2,38 - 11,48	<0,001	2,72	1,07 - 6,90	0,035
Obecność powietrza: Nie tak	1,00	-	-	-	-	-
	1,855	0,978-3,520	0,059			
Obecność zwapnień: Nie Tak	1,00	-	-	-	-	-
	0,259	0,074-0,906	0,035	-	-	-
Obecność węzłów chłonnych: Nie Tak	1	-	-	-	-	-
	2,403	0,504-11,461	0,272	-	-	-
Wymiar największego węzła chłonnego w osi krótkiej	1,092	1,005-1,186	0,038	-	-	-
Całkowita objętość	1,156	1,066-1,253	<0,001	-	-	-
Objętość części niełitej	1,455	1,008-2,100	0,045	-	-	-
Objętość części litej	1,162	1,064-1,270	0,001	-	-	-

4.6 Model ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej

Wyniki analizy wieloczynnikowej regresji logistycznej wskazują na związek pomiędzy złośliwym charakterem guzka a następującymi cechami: narażenie na dym tytoniowy w paczkolatach, położenie guzka (po stronie lewej prawdopodobieństwo zmiany złośliwej było wyższe), kształt zmiany (spikularny i wielołukowy vs. okrągły i namiotowaty) oraz krótki wymiar guzka. Na podstawie powyższych danych możliwe było określenie modelu ryzyka, uwzględniającego wszystkie powyższe cechy łącznie.

Szansa (*odds*) złośliwego charakteru guzka jest wyrażona równaniem:

$$O = \text{EXP} (0,03 \cdot P - 1,53 \cdot S + 0,125 \cdot W + K - 2,125) \quad [4.6.1]$$

gdzie:

P – liczba paczolat

S – strona (1=lewa; 2=prawa)

W – wymiar guzka w mm

K – kształt zmiany (0=okrągły lub namiotowaty; 1=spikularny lub wielołukowy;

Wyrażone w procentach prawdopodobieństwo złośliwego charakteru guzka przedstawia równanie:

$$P = [O / (1 + O)] \cdot 100 \quad [4.6.2]$$

gdzie O jest to szansa wyrażona wzorem 4.6.1

Należy podkreślić, że powyższy model dotyczy jedynie osób z wykrytym guzkiem płuca wielkości równej lub większej niż 10 mm lub w ocenie konsultanta podejrzanej o tło rozrostowe w populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do PPPWWRP. Jego wartość praktyczna powinna być przedmiotem walidacji w niezależnej grupie osób poddanych badaniom przesiewowym. Na podstawie powyższego modelu stworzono również kalkulator ryzyka złośliwego charakteru guzka w programie Excel, dostępny u autora pracy (kado@gumed.edu.pl)

5. Omówienie wyników

5.1 Wprowadzenie

Przedmiotem niniejszej rozprawy jest analiza radiologicznych i demograficznych cech zmian ogniskowych wykrytych w mięszsu płuca w badaniach NDTK klatki piersiowej u osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuca.

Doświadczenia z licznych badań przesiewowych prowadzonych na przestrzeni lat pozwoliły na opracowanie wytycznych ułatwiających optymalne postępowanie w przypadku wykrycia zmiany ogniskowej w badaniu NDTK klatki piersiowej, najważniejsze z nich to wytyczne *Fleischner Society Recommendations*, *National Comprehensive Cancer Network Guidelines*, *American College of Chest Physicians*. Są one na bieżąco uzupełniane i uwzględniają najnowsze doniesienia związane z badaniami przesiewowymi w kierunku raka płuca.

Opublikowane w 2010r wyniki największego randomizowanego badania przesiewowego NLST dokumentujące 20% zmniejszenie umieralności na raka płuca przy zastosowaniu NDTK jako badania przesiewowego w porównaniu z badaniem RTG klatki piersiowej (68) przyczyniły się do bardzo żywej dyskusji dotyczącej wprowadzenia badań przesiewowych jako standardowego postępowania w profilaktyce tego nowotworu. Wprowadzenie takich badań do rutynowego postępowania planowane od początku przyszłego roku w USA, pociągałaby za sobą konieczność wprowadzenia jednolitych kryteriów oceny i postępowania w przypadku stwierdzenia zmian ogniskowych w mięszsu płuca. Jednocześnie w piśmiennictwie pojawiło się wiele pytań i wątpliwości gdyż żadne z opublikowanych dotychczas wstępnych ani ostatecznych wyników badań przesiewowych nie potwierdziły doniesień badania NLST (13), (84,85). W pracach naukowych podsumowujących zakończone i trwające badania przesiewowe szczególną uwagę zwracano m.in. na wysoką liczbę zbędnych procedur diagnostycznych, wykonywanych z powodu wyników fałszywie dodatnich. Zastanawiano się nad określeniem optymalnej grupy docelowej badanych osób, sposobem postępowania w przypadku wykrycia małych, nie

powiększających się zmian ogniskowych. Dyskusji poddano zagadnienia narażenia dużej grupy osób na dodatkową, potencjalnie szkodliwą dawkę promieniowania, określenia optymalnego sposobu postępowania ze zmianami patologicznymi wykrytymi poza miąższem płuca, jak również kosztów przeprowadzonych badań czy problemów związanych z zapewnieniem odpowiedniej liczby wyszkolonego personelu medycznego do przeprowadzenia tych badań.

W badaniach klinicznych oceniających znaczenie NDTK klatki piersiowej jako badania przesiewowego dla raka płuca podejmowano próbę określenia cech radiologicznych zmian ogniskowych, które jednoznacznie wskazywałyby na ich złośliwy charakter (86-87). W niniejszej pracy doktorskiej analizie poddano głównie ocenione w badaniu radiologicznym cechy zmian ogniskowych wykrytych w materiale zebrany w ramach PPPWWRP u chorych, u których wykryto guzki o średnim wymiarze równym lub większym niż 10 mm lub w ocenie konsultanta podejrzane o tło rozrostowe i które zostały następnie poddane szczegółowym badaniom inwazyjnym celem określenia ich charakteru. W analizie uwzględniono zarówno cechy radiologiczne jak i dane demograficzne. Jednocześnie w analizowanym materiale stwierdzono istotny odsetek małych guzków o złośliwym charakterze co pośrednio potwierdza wyższą czułość badania NDTK w porównaniu do badania RTG klatki piersiowej.

5.2 Cechy kliniczne a złośliwy charakter guzka

W niniejszej pracy doktorskiej w analizowanym materiale 192 osób wykazano, że w grupie 65 raków płuca większość (41, 63%) nowotworów dotyczyła mężczyzn. Wykazano silny związek pomiędzy zachorowaniem na raka płuca a historią palenia tytoniu (liczbą paczkołat) oraz wiekiem. W analizie regresji logistycznej oszacowano, że każdy kolejny rok palenia dwudziestu papierosów dziennie zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuca o ok. 2%. Jednocześnie w modelu jednoczynnikowym oceniono, że prawdopodobieństwo zachorowania na raka płuca w grupie wysokiego ryzyka jest o 30% mniejsze w przypadku kobiet. Wyniki te są zgodne z analizami opublikowanymi na podstawie danych z największego europejskiego randomizowanego badania przesiewowego NELSON, w

którym wzięło udział 15.822 uczestników. W badaniu tym u 7.582 osób wykonano przynajmniej 1 badanie NDTK, wykrywając 209 raków płuca. Ryzyko raka płuca wzrastało z wiekiem i związane było z długoletnim wywiadem palenia tytoniu. Jednocześnie wykazano, że rak płuca u kobiet występował w nieco młodszym wieku. Tej zależności nie potwierdzono w materiale analizowanym w niniejszej pracy doktorskiej gdzie średni wiek kobiet z rakiem płuca wynosił 62 lata i był zbliżony do średniego wieku mężczyzn z tym rozpoznaniem (63 lata). Natomiast w badaniu NELSON zaobserwowano, że wyższy współczynnik BMI (*body mass index*), oceniany przed randomizacją) zarówno u kobiet jak i mężczyzn wiązał się z wyższym stopniem zaawansowania raka płuca (88). Obserwacja ta jest sprzeczna z wcześniejszymi publikacjami, w których wykazano, że niższy współczynnik BMI był związany z ryzykiem zachorowania na raka płuca (89). W niniejszej pracy nie analizowano tej cechy.

Nieco inny rozkład czynników ryzyka zachorowania na raka płuca zaproponowano w modelu opracowanym na podstawie analizy danych pochodzących z dwóch badań przesiewowych: *Pan-Canadian Early Detection of Lung cancer Study* (PanCan; 1.871 uczestników) oraz *British Columbia Cancer Agency* (BCCA; 1.090 uczestników), które opublikowano w 2013r. Wykazano, że prawdopodobieństwo zachorowania na raka płuca w grupie wysokiego ryzyka jest o 90% większe w przypadku kobiet niż mężczyzn ($P=0,008$) (86). Zaobserwowano również częstsze występowanie raka płuca w starszym wieku i u osób obciążonych wywiadem rodzinnym występowania raka płuca, ale te czynniki były nieznamienne statystycznie.

Związek występowania raka płuca z liczbą paczkołat i wiekiem analizowano już w latach 90-tych. Badacze w Mayo Clinic przeanalizowali materiał 629 pacjentów ze zmianami ogniskowymi (4 - 30mm) w mięszu płuca i na tej podstawie opracowali model ryzyka złośliwego charakteru zmiany ogniskowej. Podobny model opracowany został na podstawie danych z *Veterans Administration Cooperative Study*, w którym przeanalizowano dane 375 pacjentów z guzkami wielkości 7 - 30mm. Obydwa modele wśród czynników ryzyka zachorowania na raka płuca wymieniały liczbę paczkołat i starszy wiek (90-92).

Potwierdzoną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem raka płuca a wiekiem pacjenta, liczbą paczkolet a także czasem od zaprzestania palenia tytoniu wykazali badacze grupy I-ELCAP, którzy w trakcie trwania projektu w różnych ośrodkach międzynarodowych przebadali 33.925 osób (60). Przytoczone dane wskazują na bardzo ścisły związek ilościowy palenia tytoniu z występowaniem raka płuca, co wykazano w niniejszej pracy doktorskiej. Różnice związane z mniejszym (o 30%) ryzykiem zachorowania na raka płuca u kobiet jakie wykazano w badanym materiale w porównaniu z modelem ryzyka opracowanym na podstawie badań PanCan/BCCA mogą wynikać z różnic demograficznych oraz z różnego stopnia narażenia na dym tytoniowy w ocenianych populacjach.

5.3 Cechy radiologiczne a złośliwy charakter guzka

5.3.1 Wymiary zmiany ogniskowej, gęstość oraz parametry wolumetryczne

W niniejszej pracy doktorskiej potwierdzono statystycznie znamiennej zależność pomiędzy wymiarem zmiany ogniskowej a jej złośliwym charakterem oraz oszacowano ilościowy wpływ tej zmiennej na ryzyko zachorowania. Określono punkt odcięcia najlepiej dyskryminujący zmianę łagodną od złośliwej pod względem dokładności diagnostycznej. W analizie krzywych ROC na podstawie pomiaru pola pod krzywą wykazano, że zmianę ogniskową łagodną od złośliwej najlepiej różnicuje pod względem czułości i swoistości wymiar 14,5mm w osi krótkiej i 16,5mm w osi długiej. Takie cechy jak wymiar długi zmiany ogniskowej, jej objętość całkowita oraz objętość części litej i nielitej w modelu jednoczynnikowym wykazały wartości znamienne statystycznie, jednak w analizie wieloczynnikowej nie wniosły dodatkowej informacji do modelu ryzyka najprawdopodobniej na skutek silnej korelacji z wymiarem krótkim zmiany. Cechy te nie zostały więc uwzględnione w ostatecznym modelu wieloczynnikowym.

W analizowanym materiale 192 osób wykazano, że wraz ze wzrostem wymiaru krótkiego zmiany ogniskowej rośnie prawdopodobieństwo jej

złośliwego charakteru. Jednocześnie nie wykazano podobnej zależności w przypadku pomiaru całkowitej objętości zmiany ogniskowej oraz jej frakcji litej i nielitej w ostatecznym modelu wieloczynnikowym. Brak potwierdzenia związku pomiarów wolumetrycznych z charakterem guzków w analizie wieloczynnikowej może wynikać z nieco mniejszej liczebności grupy poddanej analizie, która wynosiła w tym przypadku 162 osoby. W pozostałych 30 przypadkach niemożliwy był pomiar objętości guzka ze względu na dużą zawartość komponenty nielitej, położenie podopłucnowe bądź w przyleganiu do struktur śródpiersia, co ogranicza możliwość praktycznego zastosowania metod wolumetrycznych. Jednocześnie należy podkreślić, że dla poszczególnych parametrów takich jak wymiar długi, krótki, objętość guzka, zawartość komponenty litej i nielitej dokładność diagnostyczna oceniona polem pod krzywą (AUC) w analizie ROC była bardzo zbliżona (wartości AUC w zakresie 0,61-0,73). Stosunkowo niski parametr dokładności diagnostycznej związany jest przesiewowym charakterem badania.

W analizowanym materiale większość zmian (70,3%) stanowiły zmiany lite. Ze względu na małą liczbę zmian częściowo litych i nielitych nie analizowano ich oddzielnie. Należy jednak podkreślić, że w literaturze pojawiły się doniesienia związane z analizą nielitych i częściowo litych zmian ogniskowych w mięszu płuca, które często ze względu na powolny charakter wzrostu (czas podwojenia objętości > 400 dni) wymagają dłuższej obserwacji oraz być może innego podejścia diagnostycznego (93). Zmiany tego typu mogą odpowiadać zwłóknieniom, zmianom zapalnym bądź krwawieniu, ale również mogą być nowotworami (94). Retrospektywną analizę tego typu zmian ogniskowych przeprowadzili badacze z Uniwersytetu w Seulu (2005-2011) w grupie 253 pacjentów, u których ocenili 272 zmiany ogniskowe nielite bądź częściowo lite. Udowodnili, że w przypadku zmian nielitych wymiar zmiany mniejszy niż 10mm jest bardzo dobrym dyskrminatorem w różnicowaniu przedinwazyjnych postaci raka płuca od inwazyjnego raka płuca. Ponadto wykazali, że postaci przedinwazyjne raka płuca od zmian inwazyjnych w grupie zmian częściowo litych bardzo dobrze różnicuje mniejszy wymiar zmiany, mniejszy wymiar frakcji litej, ale także brak spikularnego bądź policyklicznego zarysu (95).

We wspomnianym wcześniej modelu ryzyka zachorowania na raka płuca opracowanym na podstawie badań PanCan i BCCA, w których odsetek nielitych i częściowo litych zmian ogniskowych wynosił odpowiednio 20,1% i 10,2%, potwierdzono również ścisłą zależność pomiędzy wielkością guzka a jej złośliwym charakterem (86). Podobne zależności oceniane były po zakończeniu pierwszej rundy badań przesiewowych w ramach badania NELSON gdzie na podstawie analizy 469 litych guzków większych niż 50mm³ i nie zawierających zwapnień wykazano, że wielkość guzka, nieregularny kształt z policyklicznymi lub spikularnymi zarysami przemawia za jego złośliwym charakterem (96).

5.3.2 Lokalizacja zmiany ogniskowej oraz liczba zmian ogniskowych

W niniejszym materiale wykazano statystycznie znamiennej zależność pomiędzy lokalizacją zmiany ogniskowej w płucu lewym a jej złośliwym charakterem. Zależność tę potwierdzono w modelu wieloczynnikowym ($P < 0,001$). W literaturze analizowano wielokrotnie położenie zmiany ogniskowej jako czynnika związanego z ryzykiem raka płuca, nie potwierdzono jednak powyższej obserwacji. W większości prac guzki zlokalizowane w płatach górnych miały charakter złośliwy (36, 90, 97). W badaniu NELSON wykazano że 45% wykrytych raków płuca w badanym materiale zlokalizowanych było w płacie górnym płuca prawego (88) co tłumaczy się budową anatomiczną drzewa oskrzelowego oraz tym, że największy napływ powietrza na początku wdechu kieruje się do płuca prawego, do oskrzela górnopłatowego (98-99).

Znamiennie częstsze występowanie raka płuca w płucu lewym stwierdzone w materiale pochodzącym z PPPWWRP analizowanym w niniejszej pracy doktorskiej może być związane z częstszym występowaniem zmian pogrążliczych w badanej populacji, które lokalizują się głównie w płatach górnych i w konsekwencji mogą prowadzić do rozwoju zmian nowotworowych w bliźnie pogrążliczej niezależnie od predyspozycji anatomicznej (100, 101). Położenie zmiany ogniskowej w płatach górnych oraz liczba wykrytych zmian ogniskowych (mniejsza liczba guzków jest związana z większym prawdopodobieństwem zmiany złośliwej) zostały

uwzględnione w modelu ryzyka na podstawie danych ze wspomnianego wcześniej badania PanCan i BCCA (86).

W analizowanym w niniejszej pracy doktorskiej materiale również zaobserwowano, że rak płuca występuje częściej u pacjentów z mniejszą liczbą zmian ogniskowych. Zaobserwowano także częstsze występowanie zmian złośliwych w płatach górnych (segmenty 1, 2, 3) obu płuc jednak otrzymane wartości nie były znamienne statystycznie ($P=0,22$). Spośród wszystkich guzków w płatach górnych (segmenty 1, 2, 3), 38% miało charakter złośliwy. Ponad 58% wszystkich wykrytych nowotworów złośliwych było zlokalizowanych w płatach górnych obu płuc. Guzki złośliwe częściej występowały w partiach obwodowych płuc zdefiniowanych jako miąższ płucny położony w odległości powyżej 2cm od drzewa oskrzelowego (zależność ta nie była znamienna statystycznie). Natomiast wykazano większy odsetek raków wśród guzków położonych centralnie ($P<0,001$). Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie analizy danych w projekcie NELSON, w którym również oceniono dystrybucję wykrytych raków w miąższu płuca. W badaniu tym miąższ płucny w przekroju poprzecznym podzielono na cztery sektory: 1 - centralny – obejmujący 1/3 część miąższu płuca położoną centralnie ; 2 - środkowy - obejmujący 1/3 część środkową miąższu płuca; 3 - obwodowy - obejmujący 1/3 część obwodową miąższu płuca; 4 – guzki podopłucnowe położone w przyleganiu do opłucnej. W przeprowadzonej analizie potwierdzono statystycznie znamiennej zależność pomiędzy występowaniem raka płuca a położeniem zmiany ogniskowej w części obwodowej płuc ($P=0.001$) (88).

5.3.3 Kształt i zarysy zmiany ogniskowej

W niniejszej pracy doktorskiej wzorując się na założeniach projektu I-ELCAP przeanalizowano takie cechy morfologiczne guzków płuca jak regularny i nieregularny kształt oraz okrągłe, namiotowate, policykliczne i spikularne zarysy. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że zmiany ogniskowe łagodne najczęściej cechuje namiotowaty bądź okrągły zarys, a spikularny bądź policykliczny zarys wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem złośliwego charakteru guzka. Wykazano, że zmiany

łagodne stanowiły 94,4% wszystkich zmian o namiotowatym kształcie i 77,4% wszystkich zmian okrągłych, natomiast zmiany o charakterze złośliwym stanowiły 45,7% zmian spikularnych i 43,2% zmian policyklicznych. W analizowanym materiale w analizie jedno i wieloczynnikowej cechy typowe dla zmiany o charakterze złośliwym ujęto łącznie i potwierdzono wysoce znamiennej zależność pomiędzy występowaniem zarysu spikularnego lub policyklicznego a złośliwym charakterem guzka. Jednocześnie należy podkreślić, że wysoki odsetek guzków łagodnych (94,4%) wśród zmian namiotowatych może być związany z występowaniem w tej grupie guzków określanych w literaturze jako guzki okołoszczelinowe (*perifissural nodules*). Przyjmują one bardzo często kształt owalny, soczewkowaty, trójkątny bądź wielokątny i położone są w przyleganiu do szczelin międzypłatowych bądź w niewielkiej od nich odległości. Jak wykazali m.in. badacze grupy NELSON na podstawie ponad pięcioletniej obserwacji 200 guzków o tym charakterze są one w 100% łagodne i odpowiadają najprawdopodobniej śródplucnym węzłom chłonnym (102). Nieregularny kształt i spikularne bądź policykliczne zarysy określone były wielokrotnie w literaturze jako sugerujące złośliwy charakter guzka (90, 103, 104). W badaniu NELSON wykazano, że w przypadku nieuwapnionych guzków większych niż 50mm³ nieregularny kształt i policykliczny bądź spikularny zarys wyraźnie zwiększają prawdopodobieństwo złośliwości zmiany ogniskowej (96). Twórcy modelu ryzyka opracowanego na podstawie badań PanCan i BCCA, którzy zaproponowali dwie wersje modelu bez spikularnego zarysu i z uwzględnieniem tej cechy wykazali, że dodanie do modelu spikularnego zarysu jako cechy predykcyjnej nieznacznie poprawiło dokładność diagnostyczną opracowanego modelu. Powyższe wyniki są zgodne z obserwacjami zawartymi w niniejszej pracy doktorskiej.

5.4 Model ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej

W niniejszej pracy doktorskiej określono model ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej. W modelu uwzględniono takie zmienne jak liczba paczkołat, lokalizacja zmiany ogniskowej w odpowiednim płucu, zarys zmiany ogniskowej oraz krótki wymiar. Radiologiczne cechy takie jak

lokalizacja w płucu lewym, spikularny bądź policykliczny zarys zmiany ogniskowej w modelu wieloczynnikowym wykazywały znamiennej związek ze złośliwym charakterem guzka. Przykładowo u pacjenta z 30-letnim wywiadem palenia tytoniu (jedna paczka dziennie), u którego w badaniu NDTK klatki piersiowej wykryto guzek w płucu lewym o spikularnych zarysach, którego krótki wymiar wynosił 8mm prawdopodobieństwo złośliwego charakteru guzka według opracowanego modelu wynosi 29%. Powyższy model przed zastosowaniem klinicznym wymaga walidacji w niezależnym badaniu wczesnego wykrywania raka płuca.

W tabeli nr 10 i 11 zestawiono modele ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej opracowane na podstawie badań z wykorzystaniem klasycznej radiografii oraz tomografii komputerowej jako metod wczesnego wykrywania raka płuca.

Opublikowana w 2008r walidacja dwóch modeli opracowanych na podstawie badań *Mayo Clinic Study i Veterans Affairs Cooperative Study* wykazała, że modele te mogą stanowić pomoc w podejmowaniu decyzji klinicznych dotyczących dalszego postępowania diagnostycznego z pacjentem u którego wykryto pojedynczą zmianę ogniskową w płucu. Wspomniane modele zawierały podobne zmienne demograficzne: wiek, liczbę paczkolet. Model opracowany na podstawie *Mayo Clinic Study* uwzględniał dodatkowo takie zmienne jak lokalizacja guzka i jego spikularny zarys. Pomimo tych różnic obydwie modele wykazały podobną dokładność diagnostyczną mierzoną polem powierzchni pod krzywą.

W 2013r badacze kanadyjscy opracowali model ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej uzupełniony o takie cechy radiologiczne jak gęstość guzka, liczbę guzków i obecność rozedmy. Dodatkowo ujęto takie cechy demograficzno-kliniczne jak płeć i wywiad nowotworowy w rodzinie. Analizowano dwa rodzaje modeli z uwzględnieniem spikularnych zarysów zmiany ogniskowej i bez tej cechy. Tak skonstruowane modele poddano walidacji w grupie pacjentów niezależnego badania prewencji farmakologicznej przeprowadzonego przez *British Columbia Cancer Agency (BCCA)*. Obydwie modele wykazały dokładność diagnostyczną określoną powierzchnią pola pod krzywą na poziomie 0,94. Dokładność diagnostyczna była również wysoka (>0,90) w przypadku małych zmian ogniskowych,

których maksymalny wymiar poprzeczny nie przekraczał 10mm. Dodatkową zaletą tych modeli było uwzględnienie w analizie zmian częściowo litych i nielitych, które jak podają autorzy stanowią ok. ¼ wszystkich wykrywanych zmian ogniskowych w badaniach NDTK prowadzonych w ramach projektów wczesnego wykrywania raka płuca.

Tabela 10. Badania na podstawie, których opracowano modele ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej

AUTOR/ROK (pozycja piśmiennictwa)	BADANIE	WALIDACJA/ROK (pozycja piśmiennictwa)
Stephen J. Swensen 1997r (90)	Mayo Clinic Study	E. M .Schultz 2008r (92)
Michael K. Gould 2007r (91)	Veterans Affairs Cooperative Study	E. M. Schultz 2008r (92)
Annette McWilliams 2013r (86)	PanCanadian Early detection of Lung Cancer Study (PanCan Study)	Annette McWilliams 2013r (British Columbia Cancer Agency trials - BCCA) (86)

Tabela 11. Zestawienie cech uwzględnionych w poszczególnych modelach ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej

ZMIENNE W MODELU OSTATECZNYM	MAYO CLINIC STUDY	VA COOPERATIVE STUDY	PANCAN STUDY
Wiek	X	X	X
Płeć			X
Paczkołata	X	X	
Czas od zaprzestania palenia tytoniu		X	
Historia raka w wywiadzie >5lat wcześniej	X		
Wywiad nowotworowy w rodzinie			X
Wymiar guzka	X	X	X
Lokalizacja w odpowiednim płacie	X		X
Spikularny zarys guzka	X		X
Gęstość guzka			X
Liczba guzków			X
Rozedma			X

5.5 Podsumowanie

Wprowadzenie w latach 90-tych do diagnostyki radiologicznej spiralnej tomografii komputerowej przyczyniło się do wykrywania znacznie mniejszych zmian ogniskowych w mięszu płuca, a co za tym idzie raków płuca we wcześniejszym stopniu zaawansowania w porównaniu z klasyczną radiografią (56, 57). Jednocześnie na przestrzeni ostatnich 15 lat dokonał się znaczny postęp technologiczny w tomografii komputerowej. Obecnie w trakcie badania TK klatki piersiowej wykonywanego na pojedynczym wdechu uzyskujemy około 700 skanów w porównaniu do zaledwie 30 skanów na początku lat 90-tych. Znacznie wyższa rozdzielczość uzyskiwanych obecnie obrazów umożliwia wykrywanie coraz mniejszych zmian ogniskowych (94). Wykrywanie coraz większej liczby subcentymetrowych guzków płuca w badaniach TK kl. piersiowej stanowi bardzo duży problem diagnostyczny. Przyczynia się do dużej liczby rozpoznań fałszywie dodatnich i pociąga za sobą wykonywanie zbędnych procedur diagnostycznych: zwiększoną liczbę badań kontrolnych TK, zwiększoną liczbę procedur interwencyjnych łącznie z niepotrzebnie wykonywanymi resekcjami mięszu płuca (105-107). Ze względu na powyższe ograniczenia badań przesiewowych, niezbędne jest określenie szczegółowego protokołu postępowania w przypadku wykrycia zmiany ogniskowej w mięszu płuca z uwzględnieniem cech demograficznych i radiologicznych guzków. Analizy przeprowadzone na podstawie badań przesiewowych przeprowadzonych z zastosowaniem NDTK są również źródłem cennych informacji, które mogą być wykorzystane w codziennej praktyce lekarskiej do oceny przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych w mięszu płuca.

W niniejszej pracy doktorskiej w wyniku analizy wielu zmiennych radiologicznych i demograficznych określono cechy zmiany ogniskowej wskazujące na jej złośliwy charakter. Cechy te ujęto w modelu ryzyka określającym prawdopodobieństwo złośliwego charakteru zmiany ogniskowej. Informacje te stanowią istotny wkład w poznanie optymalnego sposobu postępowania w przypadku guzków płuca wykrytych w ramach badań wczesnego wykrywania raka płuca jak i w trakcie rutynowych badań diagnostycznych wykonywanych z innych przyczyn.

6. Wnioski

1. Potwierdzono silną zależność pomiędzy złośliwym charakterem guzka a wyrażoną ilościowo historią palenia tytoniu.
2. Wykazano, że prawdopodobieństwo złośliwego charakteru zmiany ogniskowej ma ścisły związek z jej wielkością.
3. Wykazano, że spikularne i policykliczne obrysy zmiany ogniskowej wskazują na jej złośliwy charakter. Obrys namiotowaty jest charakterystyczny dla zmian łagodnych.
4. W oparciu o powyższe cechy, na podstawie materiału będącego przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej zaproponowano algorytm oceny prawdopodobieństwa złośliwego charakteru guzka płuca.

7. Streszczenie

Celem pracy była analiza cech radiologicznych zmian ogniskowych wykrytych w programie wczesnego wykrywania raka płuca z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej klatki piersiowej u osób z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka płuca. Analizie poddano następujące cechy radiologiczne: kształt, obrysy i wymiary zmiany ogniskowej, obecność lub brak zwapnień (z oceną ich charakteru); obecność lub brak powietrza; gęstość guzka; jego lokalizację, liczbę zmian ogniskowych; obecność powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu i wnękach płucnych.

Powyższe cechy przeanalizowano w grupie 192 osób u których stwierdzono zmianę ogniskową wielkości przynajmniej 10mm lub mniejszą zmianę ogniskową, która w ocenie konsultantów podejrzana była o tło rozrostowe. W grupie 162 osób oceniono również objętość całkowitą zmiany ogniskowej oraz objętość części litej i nielitej. Analizę cech radiologicznych zmian ogniskowych na potrzeby niniejszej pracy doktorskiej przeprowadziło dwóch niezależnych radiologów.

W ocenie statystycznej wykorzystano m.in. test chi-kwadrat, test U Manna-Whitney'a oraz krzywe ROC. Zastosowano również model regresji logistycznej jednoczynnikowej i wieloczynnikowej ze wsteczną eliminacją zmiennych na podstawie testu ilorazu wiarygodności. Na jego podstawie zaproponowano model ryzyka złośliwego charakteru guzka.

Wykazano silny związek pomiędzy zachorowaniem na raka płuca a historią palenia tytoniu. Stwierdzono ścisłą zależność pomiędzy wymiarem krótkim zmiany ogniskowej a jej złośliwym charakterem, co potwierdzono w analizie wieloczynnikowej. W analizie jednoczynnikowej wykazano również związek pomiędzy złośliwym charakterem guzków a ich objętością.

Przeprowadzona analiza statystyczna za pomocą testu chi kwadrat umożliwiła określenie zarysów zmian ogniskowych typowych dla zmian łagodnych i złośliwych. Następnie w analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej potwierdzono, że spikularny i policykliczny zarys guzka związany jest z jego złośliwym charakterem. Na podstawie potwierdzonych w analizie wieloczynnikowej cech zmian ogniskowych takich jak: historia

palenia tytoniu, wymiar krótki i kształt zmiany ogniskowej oraz jej lokalizacja określono model ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej.

Zaproponowany algorytm ma znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne a po przeprowadzeniu walidacji w niezależnej grupie może być istotnym narzędziem pomocnym w ocenie optymalnego sposobu postępowania w przypadku guzków płuca wykrytych w badaniu niskodawkowej tomografii komputerowej klatki piersiowej w ramach badań wczesnego wykrywania raka płuca jak i w trakcie rutynowych badań diagnostycznych wykonywanych z innych przyczyn.

8. Summary

Analysis of radiological features of pulmonary nodules detected in high risk individuals by low-dose computed tomography (LDCT).

The present study aimed at evaluation of radiological features of pulmonary nodules detected by low-dose computed tomography performed in high risk individuals who participated in LDCT screening program. Data were collected from 192 individuals enrolled in the Pomeranian Pilot Lung Cancer Screening Program who were referred for diagnostic work-up. The number, diameter, size, consistency, presence of air, shape, and edge pattern of nodules as well as the presence of calcification and mediastinal lymphadenopathy were recorded and assessed by two independent radiologists. In 162 cases we also evaluated total volume of detected nodules as well as its solid and non-solid part.

Statistical analysis included chi-square test, U-Mann-Whitney non-parametric test and receiver-operating statistics (ROC) curves. Univariate and multivariate regression was used to assess the impact of radiological and demographic variables on the probability of malignancy. Based on the final multivariate calculations, a risk model was proposed to calculate the probability of malignancy.

We confirmed the strong association between lung cancer and the number of pack-years of cigarette smoking. In multivariate analysis we proved that longer short axis diameter is linked to higher probability of lung cancer. The results of univariate analysis showed the relation between larger volume of lung nodule and lung cancer. Using chi-square test we separated different types of nodule shapes into two groups: benign and malignant types. In multivariate analysis we proved that spiculation and lobulation are associated with much higher likelihood of malignant nodules. The multivariate analysis revealed that number of pack-years, location of the nodule, longer short axis diameter, presence of spiculation or lobulation are independent predictive factors for lung cancer. Based on these features we proposed a lung cancer risk assessment calculator. This risk model needs

an independent validation. If successfully validated, such model should aid in the daily practice to estimate the risk of malignancy and guide subsequent management of lung nodule, detected either in screening program or in diagnostic low-dose computed tomography performed for other reasons.

9. Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii–Instytut, Warszawa, 2013.
2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB i wsp. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:252-71.
3. Strauss GM. Bronchiogenic carcinoma. Rozdział w: *Textbook of pulmonary diseases*, 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
4. Trichopoulos D, Mollo F, Tomatis L i wsp. Active and passive smoking and pathological indicators of lung cancer risk in an autopsy study. *JAMA.* 1992;268:1697-701.
5. Fontham ET, Correa P, Reynolds P i wsp. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA.* 1994;271:1752-9.
6. Davila DG, Williams DE. The etiology of lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:170-82.
7. Nesbitt JC, Lee JL, Komaki R, Roth JA. Cancer of the lung. Rozdział w: Holland JF, Bast RC, Jr., Morton DL, Frei E, III, Kufe DW, Weichselbaum RR. *Cancer Medicine*. Baltimore: William & Wilkins; 1997.
8. Field JK, Smith RA, Duffy SW i wsp. The Liverpool Statement 2005: priorities for the European Union/United States spiral computed tomography collaborative group. *J Thorac Oncol.* 2006;1:497-8.
9. Cigarette smoking among adults--United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:1157-61.
10. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
11. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax.* 2011;66:308-13.
12. Gorycki T, Kaminski K, Studniarek M, Szlezak P, Szumska A. Distribution of the radiation dose in multislice computer tomography of the chest - phantom study. *Pol J Radiol.* 2014;79:75-8.
13. Prokop M. Lung cancer screening: the radiologist's perspective. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:91-8.

14. Baldwin DR. Imaging in lung cancer: recent advances in PET-CT and screening. *Thorax*. 2011;66:275-7.
15. Meholic AJ, Lofgren R, Ketai LH. Diagnostyka obrazowa narządów klatki piersiowej. Warszawa, 2008.
16. Pruszyński B, Leszczyński S. Diagnostyka Obrazowa: Płuca i Śródpiersie. Warszawa, 2010.
17. Read C, Janes S, George J, Spiro S. Early lung cancer: screening and detection. *Prim Care Respir J*. 2006;15:332-6.
18. Laprus I, Adamek M, Kozielski J. [The need of lung cancer screening: new evidence, new expectations]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79:419-27.
19. Jha P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med*. 2014;370:60-8.
20. Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. Gdansk: Via Medica, 2013.
21. Krzakowski M. Wybrane zagadnienia onkologii klinicznej. Rozdział w: A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne. Krakow, 2006.
22. Hocking WG, Hu P, Oken MM i wsp. Lung cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:722-31.
23. Weiss W, Boucot KR, Cooper DA. The Philadelphia pulmonary neoplasm research project. Survival factors in bronchogenic carcinoma. *Jama*. 1971;216:2119-23.
24. Weiss W, Boucot KR. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project. Early roentgenographic appearance of bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med*. 1974;134:306-11.
25. Humphrey L. Lung Cancer Screening An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2004.
26. Nash FA, Morgan JM, Tomkins JG. South London Lung Cancer Study. *Br Med J*. 1968;2:715-21.
27. Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Respir J*. 1989;2:656-62.
28. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*. 1968;23:414-20.
29. Brett GZ. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *Br Med J*. 1969;4:260-2.

30. Melamed M, Flehinger B, Zaman M, Heelan R, Perchick W, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *CHEST*. 1984;86:44-53.
31. Heelan RT, Flehinger BJ, Melamed MR i wsp. Non-small-cell lung cancer: results of the New York screening program. *Radiology*. 1984;151:289-93.
32. Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer*. 2000;89 (11 Suppl):2356-62.
33. Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML 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;130:549-54.
34. Levin ML, Tockman MS, Frost JK, Ball WC, Jr. Lung cancer mortality in males screened by chest X-ray and cytologic sputum examination: a preliminary report. *Recent Results Cancer Res*. 1982;82:138-46.
35. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF i wsp. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:561-5.
36. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES i wsp. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:319-29.
37. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM i wsp. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1308-16.
38. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer*. 1986;57:2427-37.
39. Kubik A, Parkin DM, Khlát M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer*. 1990;45:26-33.
40. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer*. 2000;89 (11 Suppl):2363-8.
41. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA i wsp. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1865-73.
42. Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer--results from a case-control study. *Int J Cancer*. 1987;40:141-4.

43. Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Comparison between screen-detected and symptom-detected cases. The Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Cancer*. 1992;69:685-92.
44. Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H i wsp. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer*. 1999;25:77-85.
45. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y i wsp. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer*. 2001;92:588-94.
46. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A i wsp. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2001;85:1326-31.
47. Choi WJ, Choi TS. Automated pulmonary nodule detection based on three-dimensional shape-based feature descriptor. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113:37-54.
48. Xiang D, Zhang B, Doll D, Shen K, Kloecker G, Freter C. Lung cancer screening: from imaging to biomarker. *Biomark Res*. 2013;1:4.
49. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. *Cancer*. 2007;110:2370-84.
50. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H i wsp. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
51. 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;20:911-20.
52. Sone S, Takashima S, Li F i wsp. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-5.
53. Sone S, Li F, Yang ZG 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.
54. Sone S, Nakayama T, Honda T i wsp. Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer*. 2007;58:329-41.

55. 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.
56. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF i wsp. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
57. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF i wsp. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001;92:153-9.
58. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE i wsp. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005;235:259-65.
59. 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;222:773-81.
60. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM i wsp. Overstating the evidence for lung cancer screening: the International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) study. *Arch Intern Med*. 2007;167:2289-95.
61. Investigators NYELCAP. CT Screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. *Radiology*. 2007;243:239-49.
62. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM i wsp. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;952:124-34.
63. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763-71.
64. Grodzki T, Walecka A, Fabian W i wsp. [Program of early detection of pulmonary neoplasms by the computed tomography - preliminary Szczecin experience]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77:521-7.
65. Grodzki T. First low dose chest CT lung cancer screening programs in Poland - overall results. 15th World Lung Cancer Conference 2013, Sydney, 2013.
66. Rzyman W, Jelitto-Gorska M, Dziedzic R i wsp. 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;17:969-73.
67. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening

- with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*. 2004;126:114-21.
68. Aberle DR, Adams AM, Berg CD i wsp. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
 69. Wood DE. Lung cancer screening: the last 10 years. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:1323-5.
 70. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH i wsp. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:1165-9.
 71. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G i wsp. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007;120:868-74.
 72. Lopes Pegna 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.
 73. Picozzi G, Paci E, Lopez Pegna A i wsp. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial "Italung-CT". *Radiol Med*. 2005;109:17-26.
 74. Infante M, Lutman FR, Cavuto S i wsp. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer*. 2008;59:355-63.
 75. Infante M, Cavuto S, Lutman FR i wsp. 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;180:445-53.
 76. Pastorino U, Rossi M, Rosato V i wsp. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21:308-15.
 77. Pedersen JH, 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;4:608-14.
 78. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H i wsp. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*. 2012;67:296-301.

79. Blanchon T, Lukasiewicz-Hajage E, Lemarie E, Milleron B, Brechot JM, Flahault A. [DEPISCAN--a pilot study to evaluate low dose spiral CT scanning as a screening method for bronchial carcinoma]. *Rev Mal Respir.* 2002;19:701-5.
80. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA i wsp. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer.* 2007;58:50-8.
81. Becker N. LUSI: the german component of the European trial on the efficacy of multi-slice CT for the early detection of lung cancer (abstract). *Onkologie* 31 (suppl 1) 2008.
82. Goldberg P. CT scanning advocates propose pooling data from randomized trials, I-ELCAP.P. *Cancer Lett;* 2007, 33:1-6.
83. Paci E. The ITALUNG study and the state of art of randomized screening trials in Europe. *Cancer Prevention Research.* 2011;4 (10 Supplement): str. SS03.
84. Prosch H, Schaefer-Prokop C. Screening for lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014;26:131-7.
85. McLoud TC. Lung cancer screening: current status. *Radiol Med.* 2014;119:1-3.
86. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR i wsp. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013;369:910-9.
87. Meza R, ten Haaf K, Kong CY i wsp. Comparative analysis of 5 lung cancer natural history and screening models that reproduce outcomes of the NLST and PLCO trials. *Cancer.* 2014;120:1713-24.
88. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E i wsp. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:848-54.
89. Tammemagi CM, Pinsky PF, Caporaso NE i wsp. Lung cancer risk prediction: Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1058-68.
90. 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.

91. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2007;131:383-8.
92. Schultz EM, Sanders GD, Trotter PR i wsp. Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax*. 2008;63:335-41.
93. Jennings SG, Winer-Muram HT, Tann M, Ying J, Dowdeswell I. Distribution of stage I lung cancer growth rates determined with serial volumetric CT measurements. *Radiology*. 2006;241:554-63.
94. Henschke CI, Yankelevitz DF, Reeves AP, Cham MD. Image analysis of small pulmonary nodules identified by computed tomography. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:882-93.
95. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee HJ, Wi JY, Kang CH. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features. *Radiology*. 2013;268:265-73.
96. Xu DM, van Klaveren RJ, de Bock GH i wsp. Limited value of shape, margin and CT density in the discrimination between benign and malignant screen detected solid pulmonary nodules of the NELSON trial. *Eur J Radiol*. 2008;68:347-52.
97. Byers TE, Vena JE, Rzepka TF. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. *J Natl Cancer Inst*. 1984;72:1271-5.
98. Subramaniam RP, Asgharian B, Freijer JI, Miller FJ, Anjilvel S. Analysis of lobar differences in particle deposition in the human lung. *Inhal Toxicol*. 2003;15:1-21.
99. Churg A, Stevens B. Association of lung cancer and airway particle concentration. *Environ Res*. 1988;45:58-63.
100. Dacosta NA, Kinare SG. Association of lung carcinoma and tuberculosis. *J Postgrad Med*. 1991;37:185-9.
101. Aoki K. Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1993;23:205-20.
102. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology*. 2012;265:611-6.
103. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003;123 (1 Suppl):89s-96s.
104. Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *Eur Radiol*. 2007;17:449-66.

105. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. How to decide when resection is required. *Postgraduate medicine*. 1997;101:145-50.
106. Esserman LJ, Thompson IM, Jr., Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA*. 2013;310:797-8.
107. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK i wsp. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012;307:2418-29.