

# Radiološki probir karcinoma pluća

---

Kaniški, Kristijan

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:326308>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristijan Kaniški**

# **Radiološki probir karcinoma pluća**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, pod vodstvom doc. dr. sc. Maje Hrabak Paar, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

2D - Dvodimenzionalno

3D – Trodimenzionalno

CAD – Računalno potpomognuta detekcija (engl. computer-aided detection)

CT – Kompjutorizirana tomografija (engl. Computed tomography)

I-ELCAP - The International Early Lung Cancer Action Program

IASLC - International Association for the Study of Lung Cancer

LDCT - Low Dose computed tomography

MDCT - Multidetector computed tomography

NELSON - nizozemski akronim za Dutch Belgian randomised lung cancer screening trial (Nederlands Leuvens Longkanker Screeningsonderzoek)

NLST - The National Lung Screening Trial

NPP – Nacionalni program probira

PET – Pozitronska emisijska tomografija

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. Uvod .....   | 1  |
| 2. Karcinom pluća .....   | 2  |
| 2.1. TNM klasifikacija.....   | 2  |
| 3. LDCT .....   | 6  |
| 3.1. Kompjutorizirana tomografija (CT) .....                        | 6  |
| 3.2. Tehničke karakteristike LDCT-a .....                           | 7  |
| 3.3. Noduli na LDCT-u .....   | 7  |
| 3.4. Pristup dijagnosticiranim nodulima.....                        | 9  |
| 4. Učinkovitost probira karcinoma pluća (NELSON, NLST studija)..... | 12 |
| 4.1. NLST studija .....   | 13 |
| 4.2. NELSON studija .....   | 14 |
| 4.3. Usporedba NLST i NELSON studija .....                          | 16 |
| 5. Europske smjernice .....   | 18 |
| 5.1. Izazovi .....  | 19 |
| 5.2. Akcijski plan .....  | 20 |
| 6. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća .....  | 22 |
| 6.1. Organizacija nacionalnog programa probira (NPP) .....          | 22 |
| 6.2. Dokumentacija i praćenje.....                                  | 23 |
| 6.3. Pristup nodulima .....   | 24 |
| 7. Zaključak.....   | 25 |
| 8. Zahvale .....  | 26 |
| 9. Popis literature .....   | 27 |
| 10. Životopis .....   | 32 |

## **SAŽETAK**

### **Radiološki probir karcinoma pluća**

#### **Kristijan Kaniški**

Unatoč smanjenju ukupnog broja pušača u svijetu i napretku u liječenju karcinoma pluća, on i dalje ostaje najčešći uzrok smrti među svim novotvorinama. Većina karcinoma pluća i dalje se otkriva u poodmaklim stadijima, što najčešće završava fatalno. Zadnjih 20-ak godina, istraživanja na temu ranog otkrivanja karcinoma pluća pokazala su značajan napredak. Stopa incidencije karcinoma pluća u Hrvatskoj iznosi 76,2/100.000 osoba, a u 2021. godini je od karcinoma pluća umrlo ukupno 2814 osoba. Najvažniji čimbenik koji uzrokuje karcinom pluća je pušenje. Od kraja 90-ih godina 20. stoljeća za rano otkrivanje karcinoma pluća sve više se koristi low dose computed tomography (LDCT), koji omogućuje snimanje s niskim dozama zračenja. Kvaliteta slika koje nastaju takvim protokolom snimanja dovoljna je kako bi se na njima mogli prepoznati sumnjivi plućni noduli. Kako ne bi došlo do nepotrebne pretjerane dijagnostike, razvijaju se algoritmi prema kojima se ti noduli klasificiraju. Provedeno je više istraživanja diljem Europe i Sjedinjenih Američkih Država. Dva najveća od njih su NLST i NELSON. Rezultati tih istraživanja pokazuju značajnu razliku u ukupnom broju dijagnosticiranih karcinoma u istraživanoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. Karcinomi dijagnosticirani u istraživanoj skupini češće su u prvom stadiju u odnosu na kontrolnu skupinu. Dugogodišnje praćenje sudionika obje studije pokazalo je i smanjenje ukupnog mortaliteta kod osoba koje su se podvrgnule probiru LDCT-om, što je i krajnji cilj istraživanja. Europska komisija ulaže značajne napore u pripremu smjernica i organizaciju probira koji bi se provodio u svim zemljama Europske Unije. Način na koji je organizirana Europska Unija, gdje svaka država donosi svoje zakone otežava sam proces, no za vjerovati je da će se proces probira proširiti diljem Europe. Hrvatska je napravila prve korake te krenula s provođenjem programa 2020. godine. Smjernice se kontinuirano revidiraju kako bi dobiveni podatci bili što vjerodostojniji te ne bi bilo odstupanja zbog grešaka tijekom istraživanja.

**Ključne riječi:** probir, LDCT, mortalitet, karcinom pluća

## **SUMMARY**

### **Lung cancer screening**

**Kristijan Kaniški**

Despite the overall reduction in the number of smokers worldwide and the advancements in lung cancer treatment, it still remains the most common cause of death among all types of cancer. The majority of lung cancers are still diagnosed at advanced stages, often leading to a fatal outcome. Over the past 20 years, research on early detection of lung cancer has shown significant progress. The incidence rate of lung cancer in Croatia is 76.2 per 100,000 individuals, and in 2021, a total of 2,814 people died from lung cancer. The most important factor causing lung cancer is smoking. Since the late 1990s, low-dose computed tomography (LDCT) has been increasingly used for lung cancer screening, enabling imaging with low radiation doses. The image quality obtained through this imaging protocol is sufficient to detect suspicious nodules. In order to avoid unnecessary overtreatment, algorithms are being developed to classify these nodules. Several studies have been conducted across Europe and the United States, with the two largest ones being NLST and NELSON. The results of these studies demonstrate a significant difference in the overall number of diagnosed cancers in the screening group compared to the control group. Cancers diagnosed in the screening group are more often in the early stage compared to the control group. Long-term follow-up of participants in both studies has also shown a reduction in overall mortality among those who underwent LDCT screening, which is the ultimate goal of the research. The European Commission is making significant efforts to prepare guidelines and organize screening programs to be implemented in all European Union countries. The organizational structure of the European Union, where each country has its own laws, poses challenges to the process, but it is believed that the screening process will be initiated in the near future in all European countries. Croatia has taken the first steps and started implementing the program in 2020. The guidelines are continuously revised to ensure the obtained data is reliable and to minimize deviations due to research errors.

Key words: screening, LDCT, mortality, lung cancer

## 1. Uvod

Rano otkrivanje bolesti postaje prioritet u zdravstvenim sustavima mnogih zemalja, kako Europe tako i svijeta. Cilj je smanjenje mortaliteta te financijsko rasterećenje zdravstvenog sustava. Razvoj tehnologije i znanstvena otkrića na području dijagnostike i liječenja bolesti dovela su do uspostave više različitih programa probira. Oni omogućuju dijagnostiku bolesti ne samo kod simptomatskih pacijenata, već kod onih koji nemaju nikakvih simptoma ni znakova bolesti, u vrijeme dok je bolest izlječiva u većine bolesnika. Iznimno je važno kroz istraživanja utvrditi osjetljivost i specifičnost pretrage, potencijalne rizike te je li cijena samog probira opravdana. U zadnjih 20-ak godina došlo je do značajnog pomaka u ranom otkrivanju karcinoma pluća. Velik broj aktivnih pušača obolijeva od karcinoma pluća. Simptomi se uglavnom javljaju u podmaklim stadijima bolesti, što posljedično dovodi do kasnog postavljanja dijagnoze te neuspješnog liječenja. Razvojem niskodozne kompjutorizirane tomografije (engl. Low dose computed tomography, LDCT) sve više europskih država, kao i Sjedinjene Američke Države provode opsežna istraživanja kako bi dokazali korisnost LDCT-a, uveli ga u širu upotrebu te smanjili mortalitet od karcinoma pluća.



## 2. Karcinom pluća

Literatura iz područja kliničke onkologije te patologije opisuje visoku incidenciju i smrtnost od karcinoma pluća kako u visoko razvijenim zemljama svijeta tako i u zemljama u razvoju, s tendencijom porasta incidencije u posljednjih 40-ak godina (1,2). Ukupna svjetska epidemiološka statistika pokazuje da karcinom pluća kod muškaraca ima najvišu incidenciju od svih zloćudnih bolesti, također je i prvi po smrtnosti od zloćudnih bolesti. Kod žena je karcinom pluća na trećem mjestu po incidenciji, dok je po smrtnosti na drugom mjestu. Svjetska epidemiološka statistika može se preslikati i na populaciju Hrvatske. Prema podacima iz Biltena incidencije raka u Hrvatskoj (3) 2020. godine je od raka pluća oboljelo ukupno 3084 osoba (stopa incidencije 76,2/100 000), od čega 1065 žena (stopa incidencije 51,2/100 000) i 2019 muškaraca (stopa incidencije 102,6/100 000). Posljednji podaci o mortalitetu iz 2020. godine, dostupni u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2021. godinu (4), pokazuju kako je od raka pluća umrlo ukupno 2814 osoba, od toga 1899 muškaraca i 915 žena.

Pušenje se spominje kao najvažniji rizični čimbenik za nastanak karcinoma pluća, kako aktivno tako i pasivno. Prestankom pušenja, dolazi do smanjenja incidencije karcinoma pluća. Osim pušenja, bitan čimbenik je i onečišćen zrak. Tako je incidencija veća u urbanim sredinama, također i u osoba nižeg socioekonomskog statusa, koje češće rade u lošijim uvjetima, a i sklonije su pušenju.

Najčešći oblici karcinoma pluća, prema histološkoj klasifikaciji su: adenokarcinom, karcinom pločastih stanica, karcinom velikih stanica te karcinom malih stanica (5).

### 2.1. TNM klasifikacija

Stadij karcinoma pluća određuje se prema TNM klasifikaciji. Trenutno se koristi 8. izdanje klasifikacije, a izdaje ga IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer). Tablica 1 prikazuje spomenutu klasifikaciju, dok tablica 2 pokazuje određivanje stadija tumora prema karakteristikama navedenima u tablici 1 (6).

Tablica 1: TNM klasifikacija karcinoma pluća

| <b>Primarni tumor</b>  |   |
|------------------------|---|
| <i>T</i><br>kategorija | Definicija  |
| <i>T<sub>x</sub></i>   | Karcinom je dokazan histopatološki (maligne stanice u bronhopulmonalnom sekretu/ispirku), ali se ne može procijeniti ili se ne može dokazati radiološki ili bronhoskopski   |
| <i>T<sub>0</sub></i>   | Nema dokaza primarnog tumora.   |
| <i>T<sub>is</sub></i>  | Karcinom in situ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karcinom in situ pločastih stanica</li> <li>• Adenokarcinom in situ (čisti lepidički uzorak <math>\leq 3</math> cm u najvećoj dimenziji)</li> </ul>  |
| <i>T<sub>1</sub></i>   | Veličina: $\leq 3$ cm.<br>Lokacija u dišnom putu: u ili distalno od lobarnih bronha<br>Lokalna invazivnost: ne postoji (okružen plućima ili visceralnom pleurom)<br>Podskupine T1mi: minimalno invazivni adenokarcinom (čisti lepidički uzorak $\leq 3$ cm u najvećoj dimenziji i $\leq 5$ mm invazivnost) - T1a (veličina $\leq 1$ cm) – T1b ( $1\text{cm} < \text{veličina} \leq 2\text{cm}$ ) – T1c ( $2\text{ cm} < \text{veličina} \leq 3\text{cm}$ )                |
| <i>T<sub>2</sub></i>   | Jedna od sljedećih karakteristika:<br>Veličina: $>3$ cm, ali $\leq 5$ cm.<br>Lokacija u dišnom putu: invazija glavnih bronha (nevezano uz udaljenost do karine) ili prisutnost atelektaze ili opstrukcije<br>Pneumonitis koji se proteže do hilarne regije<br>Lokalna invazija: visceralna pleura (PL1 ili PL2)<br>Podskupine: T2a ( $3\text{ cm} < \text{veličina} \leq 4\text{ cm}$ ili se ne može odrediti) i T2b ( $4\text{ cm} < \text{veličina} \leq 5\text{cm}$ ). |
| <i>T<sub>3</sub></i>   | Jedna od sljedećih karakteristika:<br>Veličina: $>5$ cm, ali $\leq 7$ cm.   |

Lokalna invazivnost: direktna invazija torakalne stijenke (uključujući tumore superiornog sulcusa), parijetalne pleure (PL3), n. frenikusa ili parijetalnog perikarda.

Izdvojeni tumorski čvorovi u istom režnju kao primarni tumor

*T4*

Jedna od sljedećih karakteristika:

Veličina >7cm.

Lokacija u dišnom putu: invazija karine ili traheje.

Lokalna invazija: dijafragma, medijastinum, srce, velike žile, n. laringeus rekurens, jednjak, trup kralješka.

Izdvojeni tumorski čvorovi primarnog tumora u drugom režnju ipsilateralnog plućnog krila.

#### ***Limfni čvorovi (N)***

| <i>Oznaka</i> | Definicija  |
|---------------|---|
| <i>Nx</i>     | Nemogućnost procjene regionalnih limfnih čvorova.   |
| <i>N0</i>     | Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni.   |
| <i>N1</i>     | Zahvaćenost ipsilateralnih peribronhalnih i/ili ipsilateralnih hilarnih limfnih čvorova (uključujući direktno širenje na intrapulmonalne čvorove).  |
| <i>N2</i>     | Zahvaćenost ipsilateralnih medijastinalnih i/ili subkarinalnih limfnih čvorova.   |
| <i>N3</i>     | Zahvaćenost bilo kojih od navedenih skupina limfnih čvorova: kontralateralni medijastinalni, kontralateralni hilarni, ipsilateralni ili kontralateralni skalenski ili supraklavikularni čvorovi |

#### ***Udaljene metastaze (M)***

| <i>Oznaka</i> | Definicija   |
|---------------|--|
| <i>M0</i>     | Nema udaljenih metastaza.  |
| <i>M1</i>     | Udaljene metastaze prisutne.<br>Podskupine: M1a (izdvojeni tumorski čvorovi u kontralateralnom plućnom krilu ili tumor s pleuralnim ili perikardijalnim nodulima ili |

malignim izljevom); M1b (jedna ekstratorakalna metastaza); M1c (multiple ekstratorakalne metastaze u jedan ili više organa)

Tablica 2. Određivanje stadija karcinoma pluća

*Stadiji karcinoma*

|                         |                                    |
|-------------------------|------------------------------------|
| <i>Okultni karcinom</i> | (TxN0M0)                           |
| <i>Stadij 0</i>         | (TisN0M0)                          |
| <i>Stadij IA1</i>       | (T1aN0M0) (T1(mi)N0M0)             |
| <i>Stadij IA2</i>       | (T1bN0M0)                          |
| <i>Stadij IA3</i>       | (T1cN0M0)                          |
| <i>Stadij IB</i>        | (T2aN0M0)                          |
| <i>Stadij IIA</i>       | (T2bN0M0)                          |
| <i>Stadij IIB</i>       | (T(1-2)N1M0) (T3N0M0)              |
| <i>Stadij IIIA</i>      | (T(1-2)N2M0) (T3N1M0) (T4N(0-1)M0) |
| <i>Stadij IIIB</i>      | (T(1-2)N3M0) (T(3-4)N2M0)          |
| <i>Stadij IIIC</i>      | (T(3-4)N3M0)                       |
| <i>Stadij IVA</i>       | (Bilo koji T, Bilo koji N, M1a,b)  |
| <i>Stadij IVB</i>       | (Bilo koji T, Bilo koji N, M1c)    |

### 3. LDCT

#### 3.1. Kompjutorizirana tomografija (CT)

Kompjutorizirana tomografija (CT, slika 1) je slojevno snimanje koje za nastanak slike koristi rendgenske zrake. Rendgenske zrake nastaju pretvaranjem kinetičke energije elektrona ubrzanih u električnom polju u rendgenske zrake, koje prolazeći kroz neko tkivo gube svoju energiju što registriraju detektori, koji fotone rendgenskih zraka pretvaraju u fotone svjetlosne energije i potom ponovo u elektrone. Broj rendgenskih zraka koje su prošle kroz tkivo obrnuto je proporcionalan u odnosu na gustoću tkiva. U CT-u dolazi do rotiranja rendgenske cijevi oko pacijenta, dok su s druge strane detektori.



*Slika 1: Multidetektorski CT uređaj.*

Rendgenske zrake prolaze kroz tijelo pod različitim kutovima te zbog različite gustoće tkiva dio zraka prolazi kroz tkivo, što posljedično oblikuje i sliku. S obzirom da CT-om nastaje niz dvodimenzionalnih (2D) slojeva njihovim spajanjem nastaje trodimenzionalna (3D) slika. Debljina svake slike varira ovisno o odluci liječnika, no najčešće su debljine od 0,5 do 5 milimetara. Kvaliteta slike ovisi o više faktora, no najveću važnost imaju prostorna rezolucija i kontrast (7). Slika dobivena CT-om okrenuta je kao da presjek gledamo odozdo, odnosno tako da je lijeva strana slike zapravo pacijentova desna strana tijela. CT se koristi kod različitih bolesti i stanja (8). Važno je naglasiti kako se CT može koristiti u dijagnostičke svrhe, ali i tijekom obavljanja nekih terapijskih postupaka kod kojih postoji potreba za preciznim lokaliziranjem struktura u kojima se izvodi zahvat, a također i sredstva kojim se izvodi zahvat.

CT snimanje pruža informacije u stvarnom vremenu koje omogućuju dijagnosticiranje, a posljedično i liječenje određene bolesti. Iako postoje određeni rizici prvenstveno vezani uz primjenu ionizirajućeg zračenja i nuspojave primjene jodnih kontrastnih sredstava, benefiti ih svakako nadmašuju. Tehnološki napredak čini ovu metodu sve boljom, efektivnijom te opravdava relativno visoku cijenu svakog snimanja. Upotreba LDCT-a u zadnjih 20-ak godina pokazala se korisnom metodom u preventivnoj medicini i organiziranim probirima za rano dijagnosticiranje karcinoma pluća (9).

### 3.2. Tehničke karakteristike LDCT-a

LDCT je posebna tehnika snimanja, čije su ukupne doze zračenja značajno niže od klasičnog snimanja CT-om. Doza zračenja kod LDCT-a iznosi otprilike 1.4 milisiverta (mSv), dok doza kod klasičnog snimanja CT-om iznosi oko 7 mSv (10). Danas za CT snimanje koristimo isključivo multidetektorske CT (MDCT) uređaje s volumnom akvizicijom podataka. Većina čvorova nađenih na plućima su malog promjera te je volumnim snimanjem uz primjenu odgovarajućih računalnih programa moguće izmjeriti i njihov volumen. MDCT uređaj, ima više redova detektora. Takve tehničke karakteristike omogućuju nastanak slika debljine 0,5 mm, što znači bolju rezoluciju (11). Za LDCT se preporučaju uređaji s najmanje 16 redova detektora kako bi snimanje moglo biti obavljeno za vrijeme jednog udaha (12). Zrak u plućima predstavlja dobro kontrastno sredstvo, što omogućuje lakšu dijagnostiku plućnih nodula pomoću LDCT-a gdje nije potrebna primjena jodnih kontrastnih sredstava. Razvoj tehnologije danas omogućuje CT snimanje s ultraniskim dozama zračenja od 0,2 mSv bez značajnog gubitka na kvaliteti slike (13).

### 3.3. Noduli na LDCT-u

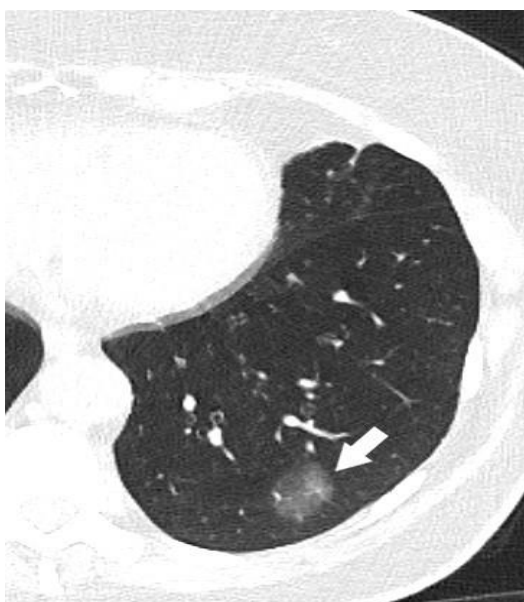
Fokus LDCT-a su nekalcificirani plućni čvorovi. Oni se dijele u dvije skupine: solidni čvorovi (slika 2) i subsolidni čvorovi, koji se nadalje dijele u još dvije skupine: ne-solidni

čvorovi (slika 3) i djelomično solidni čvorovi (slika 4). Ova podjela je utemeljena iz razloga što različite skupine čvorova zahtijevaju drugačiji pristup. Ne-solidni i djelomično solidni čvorovi češće su maligni, dok su solidni čvorovi maligni tek u oko 10% slučajeva (14). Ne-solidni čvorovi sporije rastu u odnosu na djelomično solidne i solidne čvorove, koji uz brži rast pokazuju i invazivnost u malignoj formi. Subsolidni čvorovi najčešće su atipične adenomatozne hiperplazije, adenokarcinomi in situ i minimalno invazivni adenokarcinomi (15).

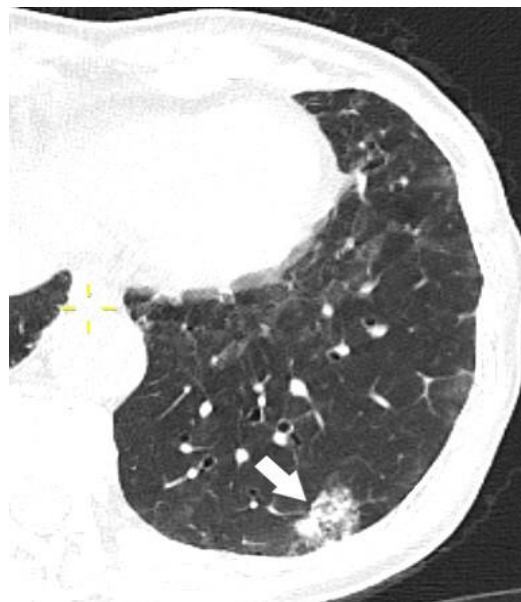
Problem koji se pojavljuje kod probira su lažno pozitivni i lažno negativni rezultati. Više je različitih faktora koji mogu utjecati na to, kao npr.: lokalizacija nodula, iskustvo radiologa, tehničke karakteristike CT-a i dr. Primjerice, noduli koji su smješteni perihilarno dijagnosticirani su sa senzitivnošću od 36.7% u odnosu na 73.9% kod onih smještenih periferno (16).



*Slika 2:* CT prikaz solidnog nodula spikuliranih rubova u desnom gornjem plućnom režnju (strelica). Također se izdvaja umjeren centrilobularni emfizem.



*Slika 3:* CT prikaz nesolidnog plućnog nodula u lijevom donjem plućnom režnju (strelica).



*Slika 4:* CT prikaz djelomično solidnog nodula u donjem lijevom plućnom režnju (strelica).

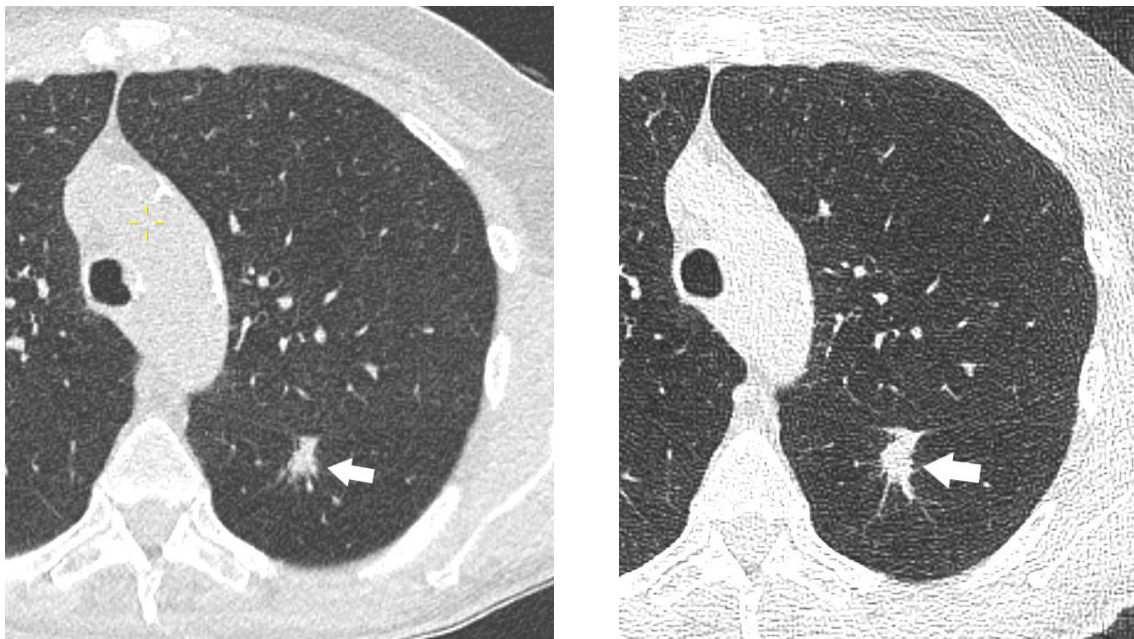
Ovom problemu pristupilo se dodavanjem računalno potpomognute detekcije (engl. computer-aided detection - CAD) te dvostrukog očitavanja snimaka. Provedeno je nekoliko istraživanja na temu dvostrukog očitavanja snimaka, a krajnji rezultati potvrdili su tezu da takav način očitavanja povećava broj detektiranih nodula (17,18). CAD je tehnologija dizajnirana primarno kao pomoć radiolozima, kako bi se smanjio broj lažno negativnih rezultata. Napravljena je tako da se fokusira na iste značajke kao i radiolozi prilikom analiza slika (19). U studiji koju su proveli Rubin i njegov tim (20) uspoređeni su rezultati očitavanja CT snimke između pojedinačnog očitavanja, duplog očitavanja te korištenja CAD-a. Rezultati navedenog istraživanja objavljeni 2005. godine pokazali su da korištenje CAD-a pri dijagnostici nodula ima veću senzitivnost (prosječno 76%) nego duplo očitavanje (prosječno 63%), dok recentno objavljene studije pokazuju i značajno veću osjetljivost (86,3%) za CAD-a za detekciju malih nodula promjera 4-6 mm (21).

#### 3.4. Pristup dijagnosticiranim nodulima

Dva najvažnija čimbenika kod pristupa su veličina i brzina rasta nodula. Najčešći načini praćenja veličine nodula su pomoću ručno mjerenih promjera (najduža ili dvije najduže ortogonalne dimenzije) te pomoću računalno mjerenih volumena nodula. Dvije najveće studije koristile su različiti pristup: NLST je koristila manualno mjereni promjer, dok su u NELSON studiji korišteni i promjer i volumen nodula (22,23). Kod solidnih nodula mjerenje volumena je bolja metoda za procjenu rasta. Male promjene u volumenu zahtijevaju i snimanje kod kojeg su slojevi debljine oko 1 mm (12). S druge strane, zbog sporijeg rasta i nepravilnog oblika, subsolidni noduli zahtijevaju drugačiji pristup (16). Kod praćenja nodula potrebno je koristiti iste metode i uvjete, koji su korišteni tijekom prošlih mjerenja. Različite studije koristile su različite kriterije kojima definiraju rast nodula. Primjerice, u NLST studiji rast je definiran povećanjem promjera čvora za  $\geq 10\%$  (22), dok je u NELSON studiji definiran kao povećanje volumena nodula za  $\geq 25\%$  u rasponu od najmanje od 3 mjeseca (23). Maligni čvorovi su, generalno, brzo rastuće lezije. U najvećem broju slučajeva do udvostručenja veličine nodula dolazi za manje od 500 dana od njegovog dijagnosticiranja (slika 5). Kod adenokarcinoma, koji se većinom javljaju kao subsolidni noduli, to vrijeme može iznositi više od 500 dana. Stoga se u slučaju udvostručenja u manje od 500 dana kod solidnog čvora može pretpostaviti da se



radi o malignom tumoru, dok kod subsolidnih nodula vrijeme podvostručenja može biti i dulje. Kod čvorova s vrlo brzim rastom, odnosno onih kod kojih dolazi do udvostručenja volumena za manje od mjesec dana te onim sa vrlo sporim rastom, duže od 600 dana, najvjerojatnije se radi o benignoj leziji (16).



*Slika 5:* Patohistološki potvrđen karcinom donjeg lijevog plućnog režnja otkriven programom ranog otkrivanja karcinoma pluća. U listopadu 2021. prosječni promjer nodula iznosio je 11,7 mm uz volumen 1149 mm<sup>3</sup> (a), 8 mjeseci kasnije prosječni promjer bio je 16 mm uz volumen 2045 mm<sup>3</sup> (b). Vrijeme udvostručenja nodula navedene neoplazme bilo je 280 dana.

U meta-analizi 8 velikih LDCT studija, prevalencija malignih lezija ovisno o veličini nodula iznosila je: 0-1% kod nodula  $\leq 5$  mm, 6-28% kod nodula između 5 mm i 10 mm, te 64-82% kod nodula  $\geq 20$ mm (24). Kod nodula veličine 4-5 mm LDCT snimanje se ponavlja nakon godine dana. Ako je na ponovljenom snimanju došlo do rasta nodula, postupa se prema predloženim smjernicama ovisno o veličini.

Subsolidni noduli su, kao što je već navedeno, češće maligni od solidnih nodula. Kod otkrića takvih promjena potrebno je praćenje barem 5 godina nakon inicijalnog snimanja (16). Iako češće maligni, rastu sporije, imaju niži metastatski potencijal i dobru prognozu. Agresivnost subsolidnih nodula ovisi o veličini nodula (veći noduli su agresivniji) te o

postojanju i veličini solidne komponente, koja je kod malignih karcinoma predstavlja invazivnu tumorsku komponentu. Ako dolazi do povećanja veličine nodula, razvoja nove solidne komponente ili rasta već postojeće solidne komponente, postoji sumnja da se radi o malignoj progresiji te je potrebna dodatna obrada (25). Za procjenu slučajno nađenih subsolidnih nodula najčešće se koriste smjernice Fleischnerovog društva. Smjernice preporučaju praćenje pomoću CT-a barem 5 godina za subsolidne nodule s prosječnim promjerom  $\geq 6$  mm, koji ne rastu te ne razvijaju nove solidne komponente. Za subsolidne nodule manje od 6 mm praćenje se ne preporučuje (26).

#### 4. Učinkovitost probira karcinoma pluća (NELSON, NLST studija)

Počeci probira karcinoma pluća pomoću rendgenograma torakalnih organa sežu u 70-te godine 20. stoljeća. Američki nacionalni institut za tumore financirao je tri različita istraživanja: Memorial Sloan-Kettering Study, Johns Hopkins Study i Mayo Lung Project, ali niti jedno od njih nije dovelo do značajnog smanjenja mortaliteta. U isto vrijeme napravljena je studija i u Čehoslovačkoj, čiji rezultati također nisu pokazali smanjenje u mortalitetu. Početkom 2000-ih dolazi do sve većeg interesa za korištenjem LDCT-a u probiru karcinoma pluća. U nekoliko istraživanja koja su slijedila, dokazana je veća učestalost dijagnosticiranja promjena na plućima koja su okarakterizirana kao novotvorine. Usprkos tome, niti jedno od istraživanja nije bilo postavljeno tako da može dati konkretan odgovor na pitanje, smanjuje li ova metoda smrtnost od karcinoma pluća ili ne (27).

Velika meta-analiza na ovu temu objavljena je 2020. godine (5). Obuhvaća 9 studija koje su provedene u razdoblju od 2002. do 2014. godine. U svim studijama sudjelovalo je ukupno 96.559 ispitanika. Prosječna dob ispitanika bila je oko 60 godina, 64.1% bili su muškog roda, 51.7% aktivni pušači, a prosječna konzumacija cigareta iznosila je 40 pack/years ili više. Pregledom 8 studija koje su istraživale incidenciju raka pluća, probirom LDCT-om dijagnosticirano je ukupno 1910 karcinoma, dok je u kontrolnoj skupini dijagnosticirano 1578 karcinoma. Sveukupno, 48.5% karcinoma dijagnosticiranih LDCT-om bili su u 1. stadiju, dok je ta brojka u kontrolnoj skupini iznosila 24.3%. U ispitivanoj skupini bilo je ukupno 3755 smrti, od kojih 890 kao posljedica karcinoma pluća. U kontrolnoj skupini bilo je ukupno 3912 smrti, od kojih 1062 kao posljedica karcinoma pluća (5). Procjena rizika od pogreške u istraživanjima pokazala je da najmanju vjerojatnost pogreške imaju NELSON i NLST istraživanje. Također, imaju i najveći broj ispitanika, što ih čini i najrelevantnijima te će svako od njih biti posebno opisano.

#### 4.1. NLST studija

Godine 2000. Američki nacionalni institut za tumore pokrenuo je istraživanje pod nazivom Lung Screening Study (LSS). U istraživanju je napravljena usporedba između LDCT-a i radiografskog snimanja u probiru karcinoma pluća (22,28). LDCT-om otkriveno je 40 slučajeva karcinoma pluća, dok je radiografskim snimanjem otkriveno 20. Tumori otkriveni u stadiju 1 kod LDCT-a činili su 48%, dok su kod radiografske metode činili 40% svih novodijagnosticiranih tumora (28). Ova studija poslužila je kao temelj velike američke The National Lung Screening Trial (NLST) studije koja je započela 2002. godine (27). Primarni cilj studije bio je smanjenje mortaliteta uzrokovanog karcinomom pluća. Cilj istraživanja bio je obuhvatiti 50 000 ispitanika. Uključni i isključni kriteriji prikazani su u tablici koja je preuzeta iz rada *The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design* (27) i prevedena.

Tablica 3. Uključni i isključni kriteriji NLST studije

##### *Uključni kriteriji:*

- Dob: 55-74 godina
- Pušenje: 30 ili više pack/years (pack/years=kutija dnevno\*godine pušenja)
- Bivši pušači: prestanak pušenja unutar 15 godina od početka istraživanja
- Mogućnost ležanja na leđima s rukama podignutima iznad glave
- Potpisan informirani pristanak.

##### *Isključni kriteriji:*

- Metalni implantati ili uređaji u prsnom košu ili leđima, poput elektrostimulatora
- Liječenje, ili dokaz, bilo kojeg karcinoma osim nemelanomskih karcinoma kože ili karcinoma in situ (s izuzetkom karcinoma in situ prijelaznog epitela ili karcinoma mokraćnog mjehura in situ) unutar 5 godina prije početka istraživanja
- Anamneza karcinoma pluća
- Anamneza odstranjenja dijela pluća, osim biopsije iglom
- Potreba za suplementacijom kisikom kod kuće
- Sudjelovanje u drugom ispitivanju probira karcinoma

- Sudjelovanje u istraživanju za prevenciju karcinoma, osim istraživanja o prestanku pušenja
- Neobjašnjiv gubitak kilograma od više od 7 kg u 12 mjeseci prije početka istraživanja
- Nedavna hemoptiza
- Pneumonija ili akutna respiratorna infekcija liječena antibioticima unutar 12 tjedana prije istraživanja
- CT prsnog koša unutar 18 tjedana prije istraživanja

U istraživanju je sudjelovalo 23.456 ispitanika koji su bili podijeljeni u dvije skupine: istraživana skupina u kojoj se probir radi pomoću LDCT-a, te kontrolna skupina u kojoj se probir radi radiografijom.

Rezultati istraživanja objavljeni su 2011. godine. Ukupno je LDCT-om dijagnosticirano 1060 karcinoma pluća, dok je u kontrolnoj skupini dijagnosticiran 941 slučaj. Mortalitet uzrokovan karcinomom pluća iznosio je ukupno 356 smrti u istraživanoj skupini i 443 u kontrolnoj skupini. Navedeni rezultati predstavljaju 20%-tno smanjenje specifičnog mortaliteta kod istraživane skupine. LDCT pokazuje veću osjetljivost kod dijagnosticiranja karcinoma, dok radiografija ima veću specifičnost (29).

#### 4.2. NELSON studija

Nekoliko provedenih istraživanja već je dokazalo kako je LDCT superioran u dijagnosticiranju karcinoma pluća u odnosu na radiografiju. Zbog problema s kojima se susreću takva istraživanja, poput visoke cijene, dužine istraživanja te pretjerane dijagnostike, 2003. je pokrenuta NELSON studija. Kao istraživana skupina odabrane su osobe kod kojih se provodi probir pomoću LDCT-a, dok se kod kontrolne skupine nije provodio nikakav oblik probira. Hipoteza rada bila je da će probir pomoću LDCT-a smanjiti 10-godišnju smrtnost od raka pluća za 25% kod visokorizičnih (bivših) pušača dobi između 50 i 75 godina (23). U istraživanje su uključeni pušači starosti od 50 do 75 godina, na području Nizozemske i Belgije. Osobama koje su prema starosti odgovarale navedenim kriterijima poslan je upitnik u kojem su odgovarali na pitanja o zdravlju,

eventualnim tumorima, pušenju i dr. Na temelju upitnika, u istraživanje su uključeni pušači te bivši pušači koji su prestali pušiti prije maksimalno 10 godina, a pušili su/puše više od 15 cigareta dnevno kroz 25 godina ili više od 10 cigareta dnevno kroz 30 godina. Isključni kriteriji bili su: loše zdravstveno stanje, nemogućnost penjanja na 2. kat po stepenicama, tjelesna masa  $\geq 140$  kg, karcinom pluća u zadnjih 5 godina koji je izliječen ili je u procesu liječenja, karcinom bubrega koji je u stadiju liječenja ili izliječen, melanom, rak dojke ili CT toraksa u zadnjih godinu dana. Cilj istraživanja bio je obuhvatiti 16 000 ispitanika, a na kraju je u ispitivanje ušlo 15 792 ispitanika (13 195 muškaraca, 2594 žene).

Prvi rezultati objavljeni su 2009. u *New England Journal of Medicine* (30). U prvom krugu testiranja, koje je trajalo od travnja 2004. do prosinca 2006. godine, LDCT snimanju podvrgnuto je 7557 ispitanika, te je dijagnosticirano 70 karcinoma pluća. Osjetljivost je u prvom krugu probira iznosila 94.6%, dok je negativna prediktivna vrijednost bila 99.7%. Drugi krug testiranja održan je od travnja 2005. do travnja 2008. godine, a testiranju je pristupilo 7289 ispitanika. U drugom krugu dijagnosticirana su 54 nova karcinoma pluća. Osjetljivost drugog kruga ispitivanja je bila 96.4% dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 99.9% (23). Nakon 10 godina praćenja kumulativna incidencija raka pluća kod muškaraca bila je 5.58 na 1000 osoba/godišnje u ispitivanoj skupini (ukupno 344 karcinoma pluća) te 4.91 na 1000 osoba/godišnje u kontrolnoj skupini (ukupno 304 karcinoma pluća). Važno je spomenuti da je 58.6% probirom otkrivenih karcinoma bilo u stadiju 1, dok je u kontrolnoj grupi samo 13.5% karcinoma bilo u stadiju 1. Stadij 4 bio je prisutan kod 9.4% karcinoma dijagnosticiranih probirom te kod čak 45.7% karcinoma dijagnosticiranih u kontrolnoj skupini. Tijekom desetogodišnjeg praćenja, od karcinoma pluća umrlo je 156 muškaraca u istraživanoj (2.5 smrti na 1000 osoba/godišnje) te 206 muškaraca u kontrolnoj skupini (3.30 smrti na 1000 osoba/godišnje) (31). NELSON studija pokazala je značajno smanjenje mortaliteta kod osoba podvrgnutih LDCT probiru u odnosu na kontrolnu skupinu (5). U muškaraca je mortalitet od raka pluća smanjen za 25% nakon 8 godina praćenja, odnosno 26% nakon 10 godina praćenja. Učinak probira bio je još značajniji u žena u kojih je smanjenje mortaliteta od raka pluća iznosilo 61% nakon 8 godina praćenja, odnosno 39% nakon deset godina praćenja (31).

### 4.3. Usporedba NLST i NELSON studija

U tablici 4. prikazana je usporedba između dvije prije spomenute studije, a podatci su preuzeti iz meta-analize *Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis* (5).

Tablica 4.: Usporedba NLST i NELSON studija

|  | <i>Prosječna<br/>dob (SD);<br/>medijan<br/>(IQR);<br/>raspon (%)<br/>% &lt; 65</i> | <i>Muškarci<br/>(%)</i> | <i>Pack-years<br/>prosjek<br/>(SD);<br/>medijan<br/>(IQR);<br/>raspon (%)</i> | <i>Aktivni<br/>pušači<br/>(%)</i> | <i>LDCT probir i<br/>usporedba (N)</i>   | <i>Praćenje<br/>(godina)<br/>prosječno<br/>(SD);<br/>medijan<br/>(IQR)</i> | <i>Broj<br/>novodijagnosticiranih<br/>karcinoma<br/>(istraživana skupina/<br/>kontrola)</i> | <i>Broj<br/>novodijagnosticiranih<br/>karcinoma u stadiju 1<br/>(istraživana skupina/<br/>kontrola)</i> | <i>Broj umrlih od<br/>karcinoma pluća<br/>(istraživana<br/>skupina/ kontrola)</i> |
|--|--|-------------------------|---|-----------------------------------|--|--|---|---|---|
| <b>National Lung Screening Trial (NLST)</b><br>SAD, 2002. - 2004.<br>33 lokacije<br>Dob: 55-74<br>Broj godina aktivnog pušenja: ≥30 pack-years<br>Aktivni pušači ili prestanak pušenja ≤15 godina<br>Broj ispitanika: N=53452  | 61.4 (SD 5.0)<br>73.4% < 65  | 59.0                    | 48 (SD nije navedena)   | 48.2                              | LDCT, 3 kruga godišnje (N=26 722)<br>Kontrola, radiografija, 2 kruga godišnje (N=26 730)   | 6.5 (IQR nije naveden)   | 1060/941  | 139/41  | 469/552   |
| <b>Nederlands Leuvens Longkanker Screeningsonderzoek (NELSON)</b><br>Belgija/Nizozemska, 2004. – 2006.<br>4 lokacije<br>Broj godina aktivnog pušenja: 25 godina ≥ ¾ kutije ili 30 godina > ½ kutije<br>Prestanak pušenja ≤10 godina<br>Isključeni bolesnika s karcinomom pluća unutar < 5 godina i/ili oni na terapiji<br>Broj ispitanika: N = 15792 | 58 (IQR 8)<br>82.7% < 65   | 83.6                    | 38 (IQR 19.8)   | 55.5                              | LDCT, 4 kruga: na početku, nakon 1 godine, nakon 3 godine, nakon 5.5 godina (N=7900)<br>Kontrola, bez probira (N=7892): na početku, nakon 1 godine, nakon 3 godine, nakon 5.5 godina | 10 (minimalno )  | 344/304   | 520/289   | 186/248   |



## 5. Europske smjernice

Podaci o mortalitetu od karcinoma pluća su porazni, kao što je ranije navedeno. Incidencija karcinoma pluća najviša je u istočnoeuropskim zemljama poput Mađarske, Poljske, Rumunjske, Hrvatske i Latvije. Incidencija karcinoma pluća kod muškog roda je u padu zadnjih 10-ak godina, no porast incidencije kod ženskog roda je viši nego pad kod muškaraca što posljedično dovodi do ukupnog porasta incidencije. Porast incidencije kod žena najviše je izražen u Danskoj, Mađarskoj, Nizozemskoj, Irskoj te u Velikoj Britaniji (32). Vrlo je važno osim humane strane osvrnuti se i na financijsku. Prema istraživanju Luenga Fernandez i suradnika (33) karcinom pluća je 2009. godine Europsku Uniju stajao oko 19 milijuna eura, što zbog pada vrijednosti novca i porasta incidencije danas iznosi i više od 30 milijuna eura. Dijagnosticiranje i liječenje karcinoma u ranijim stadijima osim što smanjuje mortalitet, smanjuje i utrošena financijska sredstva. Da bi sve to moglo uspjeti u praksi, potrebno je uspostaviti dobro organiziran i efikasan program probira.

Sva dosadašnja istraživanja su kao temelj praćenja stanja bolesnika koristila podatke iz bolničkih kartona. U budućnosti bi trebao biti točno propisan program praćenja pacijenata da bi se mogli skupiti i drugi važni podatci poput kvalitete života, eventualnog prestanka pušenja i dr. Trenutno je u tijeku nekoliko različitih pilot istraživanja u državama poput Poljske, Njemačke, Norveške, Španjolske itd. Prva država koja je pokrenula organizirani probir karcinoma pluća korištenjem LDCT-a je Hrvatska, a među europskim zemljama nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma pluća pokrenut je i u Poljskoj, Češkoj i Ujedinjenom Kraljevstvu (34). Na temelju svih tih informacija i inicijative više europskih zdravstvenih organizacija, Europska Komisija donijela je ambiciozan plan „Europe's Beating Cancer Plan“ (32).

The Lung Cancer Policy Network je međunarodna inicijativa čiji članovi su mnoge međunarodne kompanije i stručne organizacije. Inicijativa je podržala uključivanje probira raka pluća u nacrt preporuke Vijeća Europske Unije: „Novi pristup probiru karcinoma“ (35). Međutim smatraju da se može napraviti još više u vezi probira za karcinom pluća te su shodno tome predložili i promjenu preporuka u tri specifična područja. U prvom amandmanu preporučili su Europskoj komisiji da se probir karcinoma

pluća proširi na probir karcinoma prostate te karcinoma želuca u područjima s najvišom incidencijom i stopom smrti od karcinoma želuca. Inicijativa smatra kako bi probir karcinoma pluća trebao biti predstavljen kao samostalna preporuka, jer postoje dobro utemeljeni dokazi za provedbu probira (35). Rezultati meta-analize objavljene 2022. godine koja obuhvaća 11 radova, pokazali su smanjenje smrtnosti od karcinoma pluća za 21% [95%CI 13-28%] te ukupne smrtnosti za 5% [95%CI 1-9%] (36). U drugom amandmanu Inicijativa predlaže postupan pristup pri uvođenju programa probira u zemljama članicama EU, uključujući program probira karcinoma pluća, karcinoma prostate i karcinoma želuca. Inicijativa smatra kako bi uvođenje trebalo biti brže, jer je Program već pokrenut u nekim državama članicama (Poljska, Hrvatska i Češka). Dostupni dokazi i nova znanja stečena u državama koje su pokrenule Program trebaju biti dodatni katalizator uvođenja Programa probira i u ostale članice. Program mora biti proveden uz podršku europskih smjernica koje su utemeljene na dokazima s osiguranjem kvalitete, kako bi se osiguralo uvođenje i praćenje programa probira. U trećem amandmanu predlažu da se rok između početka provođenja Programa probira i izvještaja smanji na 2 godine. Kraći rok bi omogućio bržu provedbu i održao zamah u Programu probira (35). Navedeni amandmani prihvaćeni su 9. prosinca 2022. od strane Vijeća Europske Unije (37).

### 5.1. Izazovi

Usprkos mnogim istraživanjima te ohrabrujućim dokazima, koji govore u prilog korisnosti probira i dalje postoje određeni izazovi koje bi trebalo prevladati za uspješno provođenje programa. Opisali su ih *van Meerbeeck i Franck* (32), a navedeni su u Tablici 5.

Tablica 5.: Izazovi povezani s probirom karcinoma pluća

|  |
|--|
| 1. Smanjenje psihičke, fizičke i radiološke štetnosti  |
| 2. Financijska isplativost   |
| 3. Odabir ispitanika: model optimalnog rizika  |
| 4. Sudjelovanje i suradljivost u slabije pokrivenim visokorizičnim populacijama  |
| 5. Ljudski i materijalni kapaciteti: CT-uređaj, radiolog, torakalni kirurzi, uređaji za radioterapiju, onkološke medicinske sestre |
| 6. Implementacija usluge i osiguranje kvalitete  |
| 7. Dodatne zdravstvene intervencije: prestanak pušenja, KOPB i srčani komorbiditeti  |
| 8. Slučajni nalazi: emfizem, medijastinalni tumori, kalcifikati koronarnih arterija, intersticijska plućna fibroza itd.            |
| 9. Pretjerana dijagnostika i lažno pozitivni nalazi.   |
| 10. Nedostatak svijesti pacijenata i kliničara   |

## 5.2. Akcijski plan

Uspostava probira u Europskoj Uniji bit će teži proces u odnosu na SAD. Tek 3 godine nakon objave rezultata NLST-a objavljene su prve američke smjernice za probir, a važno je naglasiti da je riječ o jedinstvenoj državi. Europska Unija, susreće se s dodatnim problemom, a to je da svaka država ima svoje zakone te je potrebno uložiti veliki trud u planiranje, kako se program ne bi kosio s njima. Velik problem predstavlja i slab odaziv ispitanika na probir od sveukupno 7,3%, a da bi probir bio financijski isplativ potreban je odaziv od barem 40% (32). Zbog svega navedenog važno planirati proces korak po korak.

Planiranje započinje na razini Europske Unije. U prvom koraku okupljaju se sve stručne organizacije, predstavnici nacionalnih vlada te druge relevantne organizacije. Procjenjuje se potreba za infrastrukturom, resursima te se analiziraju postupci i zahtjevi ministarstava zdravstva država članica potrebni za uvođenje programa u nacionalnu strategiju. U isto vrijeme razvijaju se preporuke ili čak i direktiva koju će Europsko vijeće predložiti državama članicama. Nakon toga krovne zdravstvene organizacije pojedinih država imaju

dopuštenje na prilagodbu procesa probira prema svojim financijskim, infrastrukturnim i tehničkim mogućnostima, no ne smije doći do značajnog odstupanja od predloženih pravila. Izradit će se nacionalni registri koji će služiti za unos podataka, a svi oni će biti povezani s jedinstvenim centralnim registrom kako bi se očuvala kvaliteta procesa te omogućilo kontinuirano praćenje rezultata i mogućnost daljnjeg istraživanja.

Nakon implementacije programa u nacionalne strategije država, organizirat će se nacionalne skupine stručnjaka. Kako bi program došao do širih masa ljudi, potrebno je kroz medijske kampanje i druge komunikacijske kanale predstaviti njegove prednosti te potencijalnu korist za pojedinca i društvo. Radne skupine će organizirati centre u kojima će se provoditi organizirani program probira. Kontinuirano će se pratiti kvaliteta te ostali ishodi poput: omjera štete i koristi, pretjerane dijagnostike, psihosocijalnog efekta, financijske isplativosti, potrebe za dodatnom infrastrukturom i osobljem uključenim u program itd. Svi ovi podaci bit će uneseni u registar te će biti temelj daljnjeg praćenja i istraživanja. Radne skupine će cijelo vrijeme pratiti literaturu i nova otkrića u istraživanom području te prema potrebi prilagođavati ili mijenjati plan kako bi bio u skladu s relevantnim informacijama (32,38).

## 6. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća

Godine 2020. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske izdalo je dokument pod nazivom „Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020. – 2024.“ (39). Cijelo poglavlje bazirat će se na navedenom dokumentu, jer je program u tijeku te nisu dostupni rezultati. Nacionalni program ima dva glavna cilja. Prvi cilj je postizanje odaziva od 50% u pet godina među svim pušačima koji zadovoljavaju kriterije za uključivanje u program. Drugi cilj je smanjenje ukupne smrtnosti, uzrokovane rakom pluća, za 20%. Ispunjenje ta dva cilja otkrilo bi 50% karcinoma pluća u ranom stadiju bolesti. Dijagnoza bolesti u ranom stadiju smanjila bi mortalitet za 14%, odnosno spriječila bi se 521 smrt na 1 000 000 stanovnika.

### 6.1. Organizacija nacionalnog programa probira (NPP)

Radna skupina Hrvatskog torakalnog društva i Sekcije za torakalnu radiologiju Hrvatskog društva radiologa donijela je uključne i isključne kriterije za pristupanje probiru. Ciljana skupina su osobe dobi od 50 do 75 godina koje su aktivni pušači ili su prestali pušiti unutar 15 godina, a koje imaju pušački staž od 30 pack/years. Ti kriteriji se slažu s podacima iznesenima u prije spomenutom Biltenu prema kojima se nakon 50 godine života prepoznaje nagli porast incidencije. Osobe koje su prestale pušiti prije više od 15 godina, neće biti uključene u NPP, jer je rizik razvoja karcinoma izjednačen s osobama koje ne puše. Isključni kriteriji su:

1. Prisutnost simptoma koji ukazuju na moguću malignu bolest (pacijenti moraju na pulmološku obradu),
2. CT toraksa u zadnjih 12 mjeseci (pacijent se može uključiti u NPP raka pluća nakon 12 mjeseci od zadnjeg CT snimanja toraksa),
3. Ako je pacijent liječen od raka pluća u zadnjih 5 godina.
4. Ako opće stanje pacijenta onemogućava predviđene dijagnostičke i terapijske postupke.
5. Nesposobnost davanja pristanka na pretragu od strane pacijenta.

6. Nemogućnost ležanja na ravnom, zadržavanja daha te klaustrofobija jer se tada ne može učiniti LDCT.

Prvi korak u procesu probira je pronalaženje kandidata koji ispunjavaju kriterije za probir. Liječnik obiteljske medicine ispunjava panel o pušenju te pacijenta upućuje na ograničenja, rizike i koristi probira. Osobe koje zadovoljavaju kriterije i suglasne su za uključenje u program, bit će upućene u probir, a podatci koji su prikupljeni od pacijenata, koristit će se za evaluaciju odaziva u NPP. Podatci moraju biti jasno strukturirani te sadržavati sve informacije koje jasno pokazuju da osoba zadovoljava kriterije uključivanja u NPP.

Ukoliko je osoba u prethodnom periodu bila na CT-u pluća, potrebno ih je priložiti uz dokumentaciju prije CT snimanja, što povećava specifičnost i osjetljivost probira. Greške se mogu dogoditi ukoliko je osoba u razdoblju neposredno prije ili tijekom snimanja bolovala od infekcije donjih dišnih puteva, stoga se u tim slučajevima termin CT snimanja odgađa za 4-6 tjedana.

## 6.2. Dokumentacija i praćenje

Svi podatci i nalazi unose se u standardizirani elektronički obrazac, a podacima može pristupiti educirano i ovlašteno osoblje. Veličina nodula iskazuje se kao volumen i kao prosječan promjer nodula. Omogućena je automatska usporedba novih nalaza s prethodnima te se automatski izračunava i vrijeme udvostručenja volumena. Pronađeni noduli analiziraju se i kategoriziraju prema modificiranim smjernicama I-ELCAP (International-Early Lung Cancer Action Program) te se prema potrebi pacijent upućuje na daljnju obradu. Svaki pacijent obaviješten je o rezultatima pretrage te se od strane liječnika obiteljske/opće medicine upućuje na ponovno snimanje u određenom vremenskom roku ili pak na daljnju dijagnostičku obradu.

### 6.3. Pristup nodulima

Dijagnostičkim probirom nađe se velik broj nodula. Vrlo je važno pomno analizirati svaki pojedini te odabrati potencijalno maligne nodule, da se osobe s benignim promjenama ne podvrgavaju nepotrebnim dijagnostičkim zahvatima. Karakterizacija nodula provodi se u nekoliko koraka. U prvom koraku određuje se gustoća/atenuacija (solidna, djelomično solidna, gustoća „zrnatog stakla“). U drugom koraku određuje se veličina (volumen), koja se iskazuje u mm<sup>3</sup>. Osim navedenih karakteristika, analiziraju se i druge karakteristike koje mogu upućivati na malignost promjene, poput kalcifikata i rubova. Ukoliko postoje indikacije koje upućuju na malignost, neovisno o veličini nodula, radiolog može inicirati daljnju dijagnostičku obradu. Vrlo je važna usporedba atenuacije i veličine nodula između pojedinih snimanja, a posebice promjena veličine solidnog dijela kod djelomično solidnih nodula. Na temelju tih podataka osobu se upućuje na daljnju obradu ili praćenje u sklopu NPP-a. Iako se u NPP-u primarno nastoji dijagnosticirati karcinom pluća, ne treba zanemariti i druga stanja koja se mogu otkriti u sklopu snimanja, poput KOPB-a, bolesti intersticija te kalcifikata koronarnih arterija. Ranim otkrivanjem, liječenjem i prevencijom komplikacija navedenih bolesti produžuje se životni i radni vijek oboljelih te na taj način i sam NPP postaje isplativiji. Dijagnosticiranje navedenih promjena se također upisuje u obrazac NPP-a. Kontrolna snimanja točno su određena u NPP-u: „Ukoliko se kod osoba koje budu upućene na daljnju obradu ne utvrdi bolest koja zahtijeva redovitu CT kontrolu, isti će ostati u Nacionalnom programu, odnosno slijediti redovite LDCT kontrole ovisno o nalazu prvog LDCT. Za osobe uključene u Nacionalni program kod kojih je LDCT nalaz s nodulima, kontrolni interval za LDCT će se odrediti prema I-ELCAP kriterijima i preporukama.“ (39)

## 7. Zaključak

Podatci prikupljeni tijekom posljednjih 20 godina neporecivo pokazuju veliku korist probira karcinoma pluća, koji je najčešći uzrok smrti među svim novotvorinama. Veliki interes osobito je vidljiv u posljednjih nekoliko godina, nakon što su objavljeni rezultati nekoliko velikih istraživanja. Proučavani su različiti ishodi probira pluća, no smanjenje mortaliteta nosi najveću važnost. Smanjenje mortaliteta posljedično rasterećuje, tumorima veoma opterećen, zdravstveni sustav. Svakako je važno spomenuti i financijsku komponentu, jer liječenje i zdravstvena njega terminalnih onkoloških pacijenata troši značajan dio financijskog kolača različitih zdravstvenih sustava. Iz tih razloga je u Sjedinjenim Američkim Državama i nekim zemljama Europske Unije započeo organizirani Program probira karcinoma pluća. Svakako je vrijedno s ponosom istaknuti kako je Hrvatska prva od nekoliko država Europske Unije koja je pokrenula *Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020. – 2024.* (39). Postoji mnogo mjesta za napredak i istraživanje za potpunu optimizaciju procesa, kako bi dobiveni rezultati bili što točniji sa što manje odstupanja. S obzirom na visoku stopu prevalencije pušenja u Hrvatskoj i dalje postoji potreba za napretkom u području prevencije pušenja.



## 8. Zahvale

Najprije bih se htio zahvaliti mentorici doc.dr.sc. Maji Hrabak Paar na stručnosti, dostupnosti i velikoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Posebno želim zahvaliti svojoj obitelji, mami Đurđici, tati Mladenu, sestri Nikolini i bratu Davidu koji su bili uz mene u najljepšim i najtežim trenucima mojeg školovanja, uvijek mi priskočili u pomoć te mi pružili riječi podrške kad god je bilo potrebno.

Osim obitelji, zahvaljujem svim mojim prijateljima i divnim ljudima koje sam upoznao tijekom svojeg školovanja, a koji su na neki način obogatili moj život.

## 9. Popis literature

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 410–415
2. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 124–128
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020., Bilten 45, Zagreb [Internet]. 2022 [pristupljeno 29. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten-Incidencija-raka-u-Hrvatskoj-2020.-godine.pdf>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. godinu [Internet]. 2022 [pristupljeno 29. svibanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj\\_-\\_2021\\_v.\\_05.2023..pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj_-_2021_v._05.2023..pdf)
5. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2020 Oct;35(10):3015-3025. doi: 10.1007/s11606-020-05951-7.
6. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist.* 2018 Jul;23(7):844-848. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0659.
7. Hermena S, Young M. CT-scan Image Production Procedures, In: StatPearls [Internet]. 2022 Aug 8. [pristupljeno 25. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574548/#article-130532.s1>
8. Al-Ameen Z, Sulong G. Prevalent Degradations and Processing Challenges of Computed Tomography Medical Images: A Compendious Analysis. *International Journal of Grid and Distributed Computing.* 2016 Nov;9(10):107–18. doi:10.14257/ijgdc.2016.9.10.10
9. Patel PR, De Jesus O. CT Scan. StatPearls [Internet] 2023 Jan 2. [pristupljeno 25. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567796/#article-127218.s1>
10. Beland J. Low-dose CT (LDCT) scan for lung cancer [Internet] Apr 25 2022. [pristupljeno 26. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/lung-cancer/diagnosis-and-detection/low-dose-ct-scan>

11. Katada K. Characteristics of Multislice CT. *JMAJ*. 2002; 45(4): 175–179.
12. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M i sur.; European Society of Radiology (ESR); European Respiratory Society (ERS). ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol*. 2015 Sep;25(9):2519-31. doi: 10.1007/s00330-015-3697-0.
13. Katsura M, Matsuda I, Akahane M, Yasaka K, Hanaoka S, Akai H i sur. Model-based iterative reconstruction technique for ultralow-dose chest CT: comparison of pulmonary nodule detectability with the adaptive statistical iterative reconstruction technique. *Invest Radiol*. 2013 Apr;48(4):206-12. doi: 10.1097/RLI.0b013e31827efc3a.
14. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS; ELCAP Group. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 May;178(5):1053-7. doi: 10.2214/ajr.178.5.1781053.
15. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y i sur. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):244-85. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.
16. Rampinelli C, Origgi D, Bellomi M. Low-dose CT: technique, reading methods and image interpretation. *Cancer Imaging*. 2013 Feb 8;12(3):548-56. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0049.
17. Wormanns D, Ludwig K, Beyer F, Heindel W, Diederich S. Detection of pulmonary nodules at multirow-detector CT: effectiveness of double reading to improve sensitivity at standard-dose and low-dose chest CT. *Eur Radiol*. 2005 Jan;15(1):14-22. doi: 10.1007/s00330-004-2527-6.
18. Wang Y, van Klaveren RJ, de Bock GH, Zhao Y, Vernhout R, Leusveld A i sur. No benefit for consensus double reading at baseline screening for lung cancer with the use of semiautomated volumetry software. *Radiology*. 2012 Jan;262(1):320-6. doi: 10.1148/radiol.11102289.
19. Castellino RA. Computer aided detection (CAD): an overview. *Cancer Imaging*. 2005 Aug 23;5(1):17-9. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0018.

20. Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, Sherbondy AJ, Chow LC, Leung AN i sur. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology*. 2005 Jan;234(1):274-83. doi: 10.1148/radiol.2341040589.
21. Cui X, Zheng S, Heuvelmans MA, Du Y, Sidorenkov G, Fan S i sur. Performance of a deep learning-based lung nodule detection system as an alternative reader in a Chinese lung cancer screening program. *Eur J Radiol*. 2022 Jan;146:110068. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110068.
22. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P; Writing Committee, Lung Screening Study Research Group. 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 Jul;126(1):114-21. doi: 10.1378/chest.126.1.114.
23. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011 Oct 3;11 Spec No A(1A):S79-84. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9020.
24. de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, Murphy K, van Klaveren RJ, Prokop M. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth. *Radiology*. 2010 Apr;255(1):199-206. doi: 10.1148/radiol.09090571.
25. Heidinger BH, Silva M, de Margerie-Mellon C, VanderLaan PA, Bankier AA. The natural course of incidentally detected, small, subsolid lung nodules-is follow-up needed beyond current guideline recommendations? *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Dec;8(Suppl 4):S412-S417. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.05.
26. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR i sur. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017 Jul;284(1):228-243. doi: 10.1148/radiol.2017161659.
27. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):243-53. doi: 10.1148/radiol.10091808.
28. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC i sur.; LUNG SCREENING STUDY RESEARCH GROUP. Final results of the Lung Screening Study, a randomized

- feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer*. 2005 Jan;47(1):9-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.06.007.
29. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):243-53. doi: 10.1148/radiol.10091808.
  30. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R i sur. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):2221-9. doi: 10.1056/NEJMoa0906085.
  31. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA i sur. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
  32. van Meerbeeck JP, Franck C. Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021? *Transl Lung Cancer Res*. 2021 May;10(5):2407-2417. doi: 10.21037/tlcr-20-890.
  33. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1165-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70442-X.
  34. Ward B, Koziar Vašáková M, Robalo Cordeiro C, Yorgancıoğlu A, Chorostowska-Wynimko J, Blum TG i sur. Important steps towards a big change for lung health: a joint approach by the European Respiratory Society, the European Society of Radiology and their partners to facilitate implementation of the European Union's new recommendations on lung cancer screening. *ERJ Open Res*. 2023 May 9;9(3):00026-2023. doi: 10.1183/23120541.00026-2023.
  35. Lung cancer policy network. Proposed amendments to the EU Commission draft recommendation on cancer screening Submission from The Lung Cancer Policy Network. [Internet] 2022. Oct 20. [pristupljeno 29.06.2023.]. Dostupno na: <https://www.lungcancerpolicynetwork.com/app/uploads/Proposed-amendments-to-the-EU-Commission-draft-recommendation-on-cancer-screening.pdf>
  36. Bonney A, Malouf R, Marchal C, Manners D, Fong KM, Marshall HM i sur. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 3;8(8):CD013829. doi: 10.1002/14651858.CD013829.pub2.

37. Vijeće Europske unije. Rezolucije. Preporuka vijeća od 9. prosinca 2022. o jačanju prevencije ranim otkrivanjem: novi pristup EU-a probiru raka kojom se zamjenjuje Preporuka Vijeća 2003/878/EZ (2022/C 473/01) [Internet] 13. prosinac 2022. [pristupljeno 29.06.2022.] Dostupno na: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022H1213\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022H1213(01)&from=EN)
38. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O i sur. European Society of Radiology (ESR) and the European Respiratory Society (ERS). ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2020 Jun;30(6):3277-3294. doi: 10.1007/s00330-020-06727-7.
39. Ministarstvo zdravstva. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020. – 2024. [Internet] Zagreb, siječanj 2020. [pristupljeno 29.06.2023.]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2019%20Programi%20i%20projekti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCIIJE%20R AKA%20PLU%C4%86A.pdf>

## 10. Životopis

Rođen sam 21.11.1997. u Varaždinu. Osnovnu školu završio sam u Gornjem Knegincu, te potom Medicinsku školu u Varaždinu, nakon čega sam stekao zanimanje medicinskog tehničara opće njege. Nakon srednje škole upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Na četvrtoj godini prebacio sam se na Medicinski fakultet Zagreb.

Tijekom školovanja uz fakultetske obaveze radio sam i nekoliko studentskih poslova. Od toga dvije sezone na moru. Tijekom pete godine radim kao konobar, a na šestoj godini postajem voditelj noćnog kluba. Iako nepovezano sa strukom, na ovaj način stječem vrijedna znanja i iskustvu u vođenju velikog tima.

Aktivno se služim engleskim jezikom u pismu i govoru te imam položenu A2 razinu njemačkog jezika.