https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.006

Курченков А.Н.✉, Курчин В.П., Демидчик Е.Ю., Стефанович Ж.А.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Низкодозная компьютерная томография в скрининге рака легкого

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Курченков А.Н. – замысел, анализ и интерпретация литературных данных, подготовка статьи; Курчин В.П. – подготовка статьи, ее критический пересмотр, редактирование, окончательное одобрение для публикации; Демидчик Е.Ю. – критический пересмотр статьи, редактирование, окончательное одобрение для публикации; Стефанович Ж.А. – критический пересмотр статьи, редактирование, окончательное одобрение для публикации.

Подана: 18.06.2025
Принята: 12.08.2025
Контакты: akurchenkov@mail.ru

Резюме

В статье представлен анализ результатов опубликованных исследований по скринингу рака легкого (СРЛ), начиная с 60-х годов XX века. В настоящее время низкодозная компьютерная томография (НДКТ) является основным скрининговым тестом, эффективность которого интенсивно изучается в рандомизированных контролированных испытаниях (РКИ). Только в двух РКИ NLST (США) и NELSON (Нидерланды) было доказано снижение смертности от рака легкого при применении СРЛ, мощность других РКИ недостаточна для доказательства эффективности СРЛ с применением НДКТ. Обсуждаются различные аспекты СРЛ: терминология патологических изменений на НДКТ, методы проведения НДКТ, негативные эффекты скрининга, стоимость, обоснованность рекомендаций по проведению, перспективы использования искусственного интеллекта и биомаркеров.
Ключевые слова: рак легкого, скрининг рака легкого, низкодозная компьютерная томография, ранняя диагностика рака легкого

Kurchankou A. ✉, Kurchin V., Dziamidchyk E., Stefanovich Zh.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Low Dose Computed Tomography in Lung Cancer Screening Review

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Kurchankou A. – concept, analysis and interpretation of literary data, preparation of the article; Kurchin V. – preparation of the article, its critical revision, editing, final approval for publication; Dziamidchyk E. – critical revision of the article, editing, final approval for publication; Stefanovich Zh. – critical revision of the article, editing, final approval for publication.

Submitted: 18.06.2025
Accepted: 12.08.2025
Contacts: akurchenkov@mail.ru

Abstract

Lung cancer is the number one cause of cancer-related deaths of men in the world during the last 30 years after data of Globocan. There are many studies on lung cancer screening in the world. Only two research NLST (USA) and NELSON (Netherlands) showed a decline in mortality from this disease. Other studies lacked power, or the criteria were being not precise, or did not have enough follow up, or were problems in organizing study. Lung cancer screening with low dose computed tomography increases patient share lung cancer stage migration in I–II stages, however in addition to the benefits, has side effects. There are false positive and false negative results, latent lung cancer hyperdiagnosis, complications associated with invasive procedures, increase in radioinduced cancer risk despite low dose of radiation, development of anxiety after screening, depression and in some cases acute conditions after the screening results. In screening low dose computed tomography another gastrointestinal or cardiovascular disease can be detected. That would require additional surveys and increased costs. Smoking cessation in lung cancer screening is an added benefit for better results. It is necessary to unify the reporting in the description and conclusion of screening studies for the subsequent analysis of the data. Current research on tumor biomarkers and genetic testing will help in the future with individual prediction of the development of lung cancer.
Keywords: lung cancer, cancer screening lung, low dose computed tomography, early detection of lung cancer

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным GLOBOCAN 2022, рак легкого (РЛ) занимает первое место в мире среди мужчин и второе место среди женщин в структуре смертности от онкологических заболеваний. Стандартизованные показатели (World) заболеваемости и смертности при РЛ составили 22,4 и 18,0 на 100 000 мужского населения и 14,6, и 11,2 – женского населения [1]. Стандартизованная по возрасту скорректированная 5-летняя выживаемость в большинстве стран составляет 10–20% [1]. Прогноз определяется анатомической распространенностью опухоли или стадией процесса. Даже после радикальной операции по поводу немелкоклеточного рака легкого общая 5-летняя выживаемость прогрессивно снижается с 90% при IA1 стадии до 15% при IIIC стадии [2].

Заболеваемость РЛ в Беларуси имеет свою особенность: высокий показатель заболеваемости (стандарт World) у мужчин (45,8 на 100 000 мужского населения) и низкий – у женщин (6,4 на 100 000 женского населения) [3]. По этому показателю у мужчин Беларусь занимает 14-е место в мире, в то время как по заболеваемости женщин страна находится на 73-й строчке рейтинга. Если принимать во внимание показатель заболеваемости для обоих полов, то Беларусь занимает 50-е место [4].

По данным Белорусского канцер-регистра, РЛ I–II стадии диагностируется только у 29,5% пациентов с впервые установленным диагнозом, причем за последние 25 лет ситуация не имеет тенденции к улучшению. Скорректированная 5-летняя выживаемость при РЛ (все стадии) составляет 19,0%, в то время как при I–II стадии этот показатель возрастает до 49,6% [3].

Таким образом, смертность от РЛ существенно ниже на ранних стадиях, когда возможно радикальное удаление опухоли. Как и при некоторых других опухолях, эта закономерность привела к очевидной гипотезе, лежащей в основе скрининга: выявить опухоль как можно раньше на временной шкале ее естественного развития до появления клинических симптомов. Соответственно, отдаленные результаты радикального лечения таких опухолей на ранней стадии существенно лучше, что в конечном итоге должно приводить к снижению смертности от РЛ.

Однако на пути реализации этой понятной идеи возникает много подводных камней. И в первую очередь для эффективного скрининга необходим тест или инструмент, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью. Только с появлением низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) органов грудной клетки появилась перспектива успешного применения скрининга для снижения смертности от РЛ [5].

Несмотря на очевидную важность проблемы снижения смертности от РЛ, занимающего первую строчку в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире, количество публикаций по профилактике и скринингу рака легкого (СРЛ) занимает лишь 7-е место среди других злокачественных опухолей [6].

Цель исследования – обобщить важные результаты скрининга РЛ с применением НДКТ и оценить перспективу метода на популяционном уровне с позиции доказательной медицины.

■ ИСТОРИЯ СКРИНИНГА РАКА ЛЕГКОГО

Основные принципы скрининга были сформулированы более 50 лет назад. Скрининг – это не просто использование скринингового теста, а целая стратегия. Ее осуществление требует больших материальных затрат, соответствующего материального обеспечения и квалифицированных кадров. Ведь нужно выделить целевую популяцию, провести в ней скрининг, обеспечить квалифицированное дообследование и лечение. Решение о внедрении скрининга на популяционном уровне, помимо экономической стороны вопроса, должно опираться на доказательные данные о способности скрининга предотвращать смерти от болезни с учетом возможных негативных последствий от самого скрининга [5].

В ранние исследования по скринингу РЛ, оценивающие роль рентгенографии грудной клетки (РГК) и цитологии мокроты в качестве инструментов скрининга, в 1960–80-е годы [7–12] было вовлечено более 86 000 обследуемых. При скрининге выявлялось в 1,5 раза больше пациентов с РЛ, чем в контрольных группах,

резектабельность повысилась с 26% до 40%. Однако половину случаев РЛ при скрининге составляли пациенты с III–IV стадиями. В итоге не удалось показать снижение смертности от РЛ в группе скрининга по сравнению с контролем.

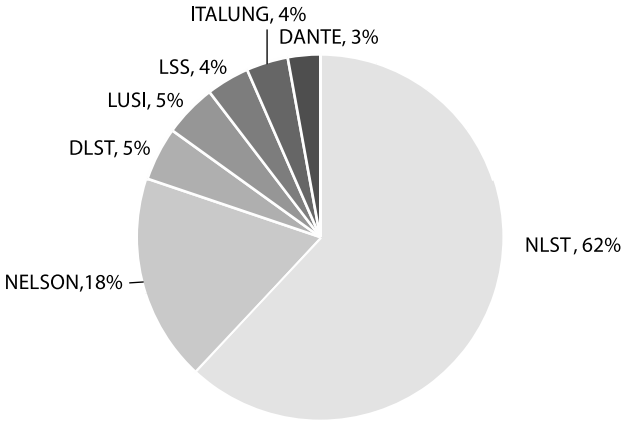
Одна из причин отрицательного результата кроется в недостаточной статистической мощности проведенных исследований. Анализ показал, что для получения статистически значимого результата с учетом определенных условий (снижение смертности на 25% при статистической мощности 80%) при СРЛ необходимо включить в исследование 60 000 человек [13].

Другая причина заключается в неэффективности РГК в качестве инструмента скрининга, что было показано в испытании PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial). PLCO было рандомизированным контролируемым исследованием, в котором принял участие 154 901 американец в возрасте от 55 до 74 лет с 1993 по 2001 г. [11]. В группе скрининга (77 445 человек) в течение 4 лет проводилась ежегодная РГК, а в контрольной группе (77 456 человек) осуществлялось обычное медицинское обслуживание. Период наблюдения составил 13 лет вплоть до 2009 г. В исследуемой группе было зарегистрировано 1213 смертей от РЛ, в контрольной группе – 1230 (относительный риск смерти (ОР) составил 0,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87–1,22). Стадия и гистологические формы рака были подобны в обеих группах. Таким образом, ежегодный рентгенологический скрининг не привел к снижению смертности от РЛ.

В 1990-е гг. в качестве скринингового теста для выявления РЛ стала использоваться НДКТ. Она способна выявлять опухоль менее 1 см в легком и наблюдать изменение ее формы и размеров в динамике, не прибегая к инвазивным вмешательствам. Исследования эффективности НДКТ при скрининге показали, что этот метод выявлял в 3 раза больше образований малого размера в легких по сравнению с рентгенографией, при этом от 64% до 85% РЛ диагностировалось в первой стадии [14–18]. Однако невысокая статистическая мощность исследований не позволила установить снижение смертности от РЛ.

■ СКРИНИНГ РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ НДКТ

Первое свидетельство об эффективности скрининга в отношении снижения смертности от РЛ было получено в Национальном исследовании скрининга легких (National Lung Screening Trial, NLST), результаты которого были опубликованы в 2011 г. [16]. В исследовании участвовали 33 скрининговых центра. За период с 2002 по 2004 г. 53 454 человека были рандомизированы в группы скрининга с НДКТ (26 772 человека) и с РГК (26 733 человека). Обследования проводились ежегодно в течение 3 лет. Количество смертей в группах, в том числе от РЛ, регистрировалось за период с момента рандомизации до 15 января 2009 г. В группе с НДКТ умерли от РЛ 356 человек, а в группе РГК – 443. Относительное снижение смертности от РЛ при скрининге с НДКТ с медианой наблюдения 6,5 года составило 20% (p=0,004). Отмечалось также снижение смертности от любых причин на 6,7% (p=0,02) в группе скрининга. Для предотвращения одной смерти от РЛ необходимое количество НДКТ-исследований составило 320. В более поздней публикации [14] были приведены результаты для периода наблюдения, продленного до 31 декабря 2009 г. Относительное снижение смертности от РЛ составило 16% (ОР=0,84; 95% ДИ 0,75–0,95), смертности от всех причин – 6,4%, а необходимое количество НДКТ – 322. Смещение оценки ОР смерти



Структура РКИ в зависимости от количества участников
Structure of RCT depending on the number of participants

от РЛ при более продолжительном периоде наблюдения после завершения скрининга обусловлено отсутствием влияния скрининга на смертность в этом временном отрезке и соответствует одному из описанных теоретических сценариев наблюдения при скрининге [15].

Наиболее крупные исследования из этого списка – NLST (США) и NELSON (Нидерланды, Бельгия), которые включали 80% от числа включенных в скрининг участников (см. рисунок).

Эти исследования имели отличия в дизайне (табл. 1). В NLST (США) целевая популяция была старше и женщины составляли 41% от участников, предполагалась также более высокая интенсивность курения – среднее значение индекса пачка/лет составило 56 против 38 в NELSON. Если в американском исследовании интервал между раундами составлял 1 год, то в NELSON изучалась возможность увеличения интервала от 1 года до 2 и 2,5. Еще одним существенным отличием являлся способ оценки выявленных легочных узелков (ЛУ) в динамике: в NLST измерялся наибольший диаметр, в NELSON – объем, а по темпу роста определялось время удвоения опухоли [16].

Суррогатный критерий эффективности скрининга – сдвиг выявленных стадий рака в сторону более ранних – был примерно одинаковым: в NLST 70% приходилось на долю I–II стадий, а в NELSON – 67,9% (у мужчин). Кумулятивный относительный риск смерти от РЛ за 10-летний период наблюдения у мужчин в группе скрининга

Таблица 1
Основные отличия в дизайне исследований NLST и NELSON
Table 1
Major differences in study design between NLST and NELSON

РКИ	Возраст	Пол (м), %	Курение, пачка/лет	Кол-во раундов	Интервал, годы	Оценка ЛУ
NLST	55–74	59	≥30	3	1	Размер
NELSON	50–74	84	≥15	4	1–2–2,5	Объем

с НДКТ составил 0,76 (p=0,01), а в небольшой подгруппе женщин – 0,67 (95% ДИ 0,38–1,14), однако снижение смертности у женщин было статистически незначимым [17]. Исходя из данных, представленных в статье, показатель смертности у мужчин с меньшим стажем курения составил 134. Таким образом, исследование NELSON продемонстрировало снижение смертности у мужчин с менее тяжелым анамнезом курения при снижении нижнего ограничительного возрастного порога по сравнению с NLST.

Вместе с тем в NELSON не было достигнуто снижения смертности от всех причин (ОР=1,01). Это объективный показатель для оценки эффективности скрининга, поскольку он свободен от ошибок, присущих показателю канцероспецифической смертности [18, 19]. Если рандомизация приводит к образованию групп участников, сбалансированных по возрасту и состоянию здоровья, то снижение канцероспецифической смертности должно приводить и к снижению смертности от всех причин. Конечно, последнее менее выражено и имеет более широкий доверительный интервал, затрудняющий получение статистической значимости различий. Тем не менее изменение этих показателей должно быть однонаправленным, если смерти, не явно связанные со скринингом, не были ошибочно отнесены в категорию смерти от других причин. В исследовании NELSON [16] в группе скрининга зарегистрировано 868 смертей против 860 в контрольной группе, хотя, принимая во внимание достигнутое снижение канцероспецифической смертности, смертей при скрининге должно быть меньше на 4,4% (на 38 смертей). Подобный сценарий описан Black et al. в разделе «Статистические соображения» статьи [20]. Сами исследователи NELSON не дают объяснения полученному результату. В табл. 2 представлены данные о риске смерти у пациентов, прошедших НДКТ, в сравнении с контрольной группой.

Результаты итальянского исследования MILD по скринингу РЛ были опубликованы в 2019 г. В этом исследовании 4099 участников, отвечающих критериям возраст 49–75, стаж курения до 20 лет, были рандомизированы в группы скрининга и наблюдения. Ежегодный скрининг проводился на протяжении 10 лет. Было достигнуто снижение относительного риска смерти от РЛ на 39% и общей смертности – на 20%. Ранее опубликованные 5-летние результаты этого исследования были неутешительны: не было выявлено влияния скрининга ни на смертность от РЛ, ни на общую смертность [21].

В процессе скрининга возникают побочные эффекты, которые могут снижать эффективность скрининга и приводить к нежелательным последствиям. К таким побочным явлениям относятся гипердиагностика (выявление клинически незначимого рака) и ложноположительные результаты, обусловленные недостаточной специфичностью НДКТ. По обобщенным данным, чувствительность и специфичность НДКТ при СРЛ составляют 0,97 (95% ДИ 0,94–0,98) и 0,87 (95% ДИ 0,82–0,91) [22].

Таблица 2
Относительный риск смерти (НДКТ/контроль) в РКИ NLST и NELSON
Table 2
Relative risk of death (LDCT/control) in the NLST and NELSON RCTs

РКИ	Рак легкого	Все причины
NLST	0,80 (p=0,004)	0,93 (p=0,02)
NELSON	0,76 (p=0,01)	1,01

В Республике Беларусь с 2019 по 2024 г. проведено исследование по СРЛ с применением НДКТ в группе риска развития РЛ. Мужчины (курильщики со стажем курения не менее 20 лет) в возрасте 50–70 лет заполняли анкету-опросник, при введении в базу данных которой автоматически на онлайн-калькуляторе (PLCOm2012) рассчитывался риск развития РЛ, и при превышении порогового значения 1,51% пациент включался в исследование. 2062 пациента прошли 3 раунда скрининговой НДКТ.

К гипердиагностике относится выявление рака, который при жизни пациента не вызовет клинических проявлений и, соответственно, не станет причиной смерти. Эта концепция подтверждается увеличением количества случаев раннего РЛ, выявляемых при скрининге, которое не компенсируется в последующем соответствующим ростом количества выявленных случаев РЛ в контрольной группе в процессе наблюдения. В обоих исследованиях NLST и NELSON отмечалось превышение выявленных случаев РЛ при скрининге по прошествии запланированного периода времени наблюдения, которое составило 119 и 40 наблюдений соответственно [17, 23]. Исследование с моделированием данных NLST оценило вероятность гипердиагностики как 18,5% (95% ДИ 5,4%–30,6%) [24]. В исследовании DLCT [25] в группе скрининга было выявлено на 43 случая РЛ больше, чем в контрольной группе, а частота гипердиагностики составила 67,2% (95% ДИ 37,1%–95,4%). В то же время в исследовании ITALUNG превышение выявленных случаев РЛ в группе скрининга в течение первых 5 лет было компенсировано к 6-му году увеличением заболеваемости РЛ в контрольной группе, что было расценено как отсутствие гипердиагностики [26]. Однако точная оценка частоты гипердиагностики затруднена вследствие различий в продолжительности периодов наблюдения и неполных данных об участниках из-за объективных причин.

Ложноположительными результатами являются такие заключения НДКТ, которые влекут дополнительное обследование и лечение, не приводящее к установлению диагноза РЛ. Доля ложноположительных результатов при СРЛ колеблется в широких пределах, что зависит от установленных размеров ЛУ в качестве положительного результата скрининга, требующего дообследования. Уменьшая это пороговое значение, можно увеличить чувствительность НДКТ, но при этом увеличится и частота ложноположительных заключений, и наоборот. В исследовании NLST размер ЛУ более 4 мм считался положительным результатом, приводящим к ложноположительным результатам в 96,2% при базовом скрининге (относительно положительных результатов) или 26,3% относительно всех базовых НДКТ [17]. Эти показатели при заключительном раунде составили 94,8% и 15,9% [17]. Моделирование показателей информативности НДКТ на основе данных NLST в зависимости от порогового значения размера ЛУ показало, что увеличение этого размера до 8 мм приводило к снижению частоты ложноположительных результатов на 64,8%, но увеличивало до 9,9% случаи недиагностированного РЛ [27].

В исследовании NELSON показатель ложноположительных результатов был высоким при базовом скрининге и составил 21,1%, а затем снизился до 3,1% при последнем раунде. С учетом всех раундов скрининга этот показатель составил 10,3% [17].

Ложноположительные результаты приводят к тому, что возникает необходимость в проведении дополнительных методов диагностики, включая инвазивные (трансторакальную игольную биопсию, бронхоскопию, торакоскопию, медиастиноскопию, торакотомию). По данным NLST, из 17 053 участников в группе с НДКТ было выполнено 457 инвазивных исследований у пациентов без РЛ, тяжелые осложнения

наблюдались в 0,07% случаев, умерли 11 (0,06%), в том числе 4 пациента после 227 бронхоскопий [17]. Результаты метаанализа [28], включавшего 17 исследований по СРЛ с НДКТ, показали, что частота хирургических вмешательств по поводу доброкачественной патологии в группе с НДКТ составила 22,0% (4,7 на 1000 скрининговых НДКТ), а нехирургических (игольная биопсия и бронхоскопия) – 37%. По данным систематического обзора [29], частота игольной биопсии при ложноположительных результатах среди всех участников скрининга колебалась от 0,09% до 0,56%, а частота хирургических вмешательств – от 0,1% до 0,5%.

Для снижения частоты ложноположительных результатов при СРЛ Американский колледж радиологии разработал классификационную систему Lung-RADS (L-R) для оценки ЛУ, выявляемых при НДКТ, которая с 2014 г. претерпела 3-ю редакцию [30]. Ретроспективное исследование на материале NLST первой редакции Lung-RADS v.1.0 показало, что классификация способствует снижению частоты ложноположительных результатов при базовом скрининге с 26,6% до 12,8%, но сопровождается снижением чувствительности с 93,5% до 84,9% [31]. При этом возможно было избежать 117 инвазивных процедур, выполненных по поводу ложноположительных результатов, что снизило бы частоту этих вмешательств на 23,4% [31].

Сравнение показателей информативности модифицированной Lung-RADS v.1.1 (изменения в которой в последующем реализованы в Lung-RADS-v2022) и NELSON-алгоритма в отношении ЛУ промежуточного размера от 6 до 10 мм продемонстрировало более высокую диагностическую специфичность: 58–59% против 12–14% при одинаковой чувствительности. Использование обоих критериев (среднего диаметра и волюметрии) в модифицированной Lung-RADS v.1.1 способно повысить специфичность без снижения чувствительности и уменьшить количество ЛУ, нуждающихся в 6-месячном наблюдении [32].

В настоящее время мало что известно о радиационно-индуцированном раке легкого (РИРЛ) или других органов вследствие проведения скрининга с НДКТ. Оценки дополнительного риска развития рака при скрининге являются результатом моделирования и носят противоречивый характер. Эффективная доза облучения, обусловленная проведением одной НДКТ, колеблется от 0,65 до 2,36 мЗв [29]. Кумулятивная эффективная доза многократно возрастает с учетом продолжительности скрининга и с проведением других обследований (КТ, ПЭТ/КТ). Прогнозируемый риск РИРЛ при проведении скрининга в течение 25 лет, начиная с 50-летнего возраста, составляет 1,8% [33]. Для современной популяции США, включающей курящих и бывших курильщиков, эта оценка риска приводит к возникновению РИРЛ у 36 000 человек за 25-летний период ежегодного скрининга [33]. Более консервативная оценка риска РИРЛ и других органов за 10 лет скрининга составляет 0,05%, что соответствует прогнозируемому развитию одного индуцированного рака на 108 случаев РЛ, выявленных при скрининге, или 0,46 индуцированной злокачественной опухоли на 1000 прошедших скрининг [34].

Влияние скрининга на обобщенный показатель «качество жизни, связанное со здоровьем», изучалось в NLST [23] и NELSON [17], а на психологический статус участников скрининга – в DLCST [35]. Не было выявлено статистически значимых различий по данному показателю между различными группами скрининга. Частота негативных психологических реакций была выше в группе с ложноположительным результатом теста, однако эти проявления были кратковременными [35].

Данные о влиянии скрининга на частоту отказа от курения, в том числе при консультировании по вопросам прекращения курения и индивидуальной мотивации участников, имеют противоречивый характер [36]. Предполагается, что сочетание скрининга и программ по прекращению курения повысит соотношение стоимость – эффективность скрининга на 20–45% [37]. Имитационное моделирование продемонстрировало увеличение ожидаемой продолжительности жизни при сочетании скрининга и программ прекращения курения за счет снижения смертности от РЛ и смертности, обусловленной курением [38]. По инициативе Национального института рака (США) осуществляется сотрудничество SCALE, целью которого является разработка системы, позволяющей максимально эффективно отказаться от курения в контексте СРЛ [39].

В последние годы для выявления наиболее эффективных сценариев скрининга получило распространение имитационное моделирование, которому и в будущем отводится важная роль [40]. Так, R. Mezo et al. показали, что увеличение периода прекращения курения более 15 лет на момент включения в программу скрининга способствует значительному увеличению числа предотвращенных смертей от РЛ. Увеличение возраста участников на момент прекращения скрининга также увеличивает показатель «годы спасенной жизни», но после 80 лет возрастает и частота гипердиагностики, однако на этот показатель можно влиять, если ограничивать скрининг участниками с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет [41]. При сравнении сценария 50–80–20–15 (начало скрининга в 50 лет, завершение – в 80, курение ≥20 пачко-лет и период прекращения курения ≤15 лет) со сценарием без последнего критерия было выявлено увеличение на 37,3% количества скрининговых обследований, на 20,8% числа предотвращенных смертей от РЛ и на 19,1% количества лет спасенной жизни на 100 000 населения [42].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для проведения эффективного СРЛ необходимо сформировать группу риска развития этого заболевания на основе анкетирования и отбора с помощью калькуляторов, которые способны оценить факторы, приводящие к опухолевому процессу. НДКТ – эффективный инструмент СРЛ у пациентов группы риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;17;391(10125):1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
2. Asamura H., Chansky R., Crowley J., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1675–1684. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678
3. Kurchin V.P., Kurchenkov A.N., Evmenenko A.A., et al. Dynamics of incidence and mortality in lung cancer in the Republic of Belarus (1990–2019). *Oncology and radiology of Kazakhstan*. 2021;62(4):9–15. (in Russian)
4. World Health Organization (WHO) [Internet]. *Electron. journal.* Available at: https://gco.iarc.fr/today, accessed [15.04.2025]
5. O'Dowd E.L., Samuel W.D., Merriel S.W.D., et al. Clinical trials in cancer screening, prevention and early diagnosis (SPED): a systematic mapping review. *BMC Cancer*. 2023;23(1):820. doi: 10.1186/s12885-023-11300-8
6. Wilson J.M., Jungner Y.G. Principles and practice of screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281–393.
7. Brett G.Z. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*. 1968;23(4):414–420. doi: 10.1136/thx.23.4.414
8. Lilienfeld A., Archer P.G., Burnett C.H., et al. An evaluation of radiologic and cytologic creening for the early detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. *Cancer Res*. 1966;26(10):2083–2121.
9. Kubik A.K., Parkin D.M., 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):2363–2368. doi: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11+<2363::aid-cncr9>3.3.co;2-n

10. Frost J., Ball W.C., Levin M., et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(4):549–554. doi: 10.1164/arrd.1984.130.4.549
11. Melamed M.R. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer*. 2000;89(11 Suppl):2356–2362. doi: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11+<2356::aid-cncr8>3.3.co;2-q
12. Fontana R., Sanderson D.R., Woolner L.B., et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med*. 1986;28(8):746–750. doi: 10.1097/00043764-198608000-00038
13. Smart C.R. Limitations of the randomized trial for the early detection of cancer: a clinical perspective. *Cancer*. 1997;79(9):1740–1746. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970501)79:9<1740::aid-cncr16>3.0.co;2-y
14. Pinsky P.F., Church T.R., Izmirlian G., et al. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer*. 2013;119(22):3976–3983. doi: 10.1002/cncr.28326
15. Duffy S.W., Smith R.A. A note on the design of cancer screening trials. *J. Med. Screen*. 2015;22(2):65–68. doi: 10.1177/0969141315577847
16. Xu D.M., Gietema H., Koning H., et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006;54(2):177–184. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.08.006
17. de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A., et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(6):503–513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793
18. Brown B.W., Brauner C., Minnotte M.C. Noncancer deaths in white adult cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst*. 1993;85(12):979–987. doi: 10.1093/jnci/85.12.979
19. Penston J. Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? Yes. *B.M.J.* 2011:343:d6395. doi: 10.1136/bmj.d6395
20. Black W.C., Haggstrom D.A., Welch H.G. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(3):167–173. doi: 10.1093/jnci/94.3.167
21. Pastorino U., Silva M., Sestini S., et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1162–1169. doi: 10.1093/annonc/mdz117
22. Guo L., Yu Y., Yang F., et al. Accuracy of baseline low-dose computed tomography lung cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(9):1047–1056. doi: 10.1097/CM9.0000000000002353
23. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873
24. Patz E.F. Jr., Pinsky P., Gatsonis C., et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):269–274. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12738
25. Heleno B., Siersma V., Brodersen J. Estimation of overdiagnosis of lung cancer in low-dose computed tomography screening. a secondary analysis of the danish lung cancer screening trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(10):1420–1422. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3056
26. Paci E., Puliti D., Pegna A.L., et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. 2017;72(9):825–831. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825
27. Gierada D.S., Pinsky P., Nath H., et al. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11):dju284. doi: 10.1093/jnci/dju284
28. Mazzone P.J., Silvestri G.A., Souter L.H., et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160(5):e427–e494. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.063
29. Jonas D.E., Reuland D.S., Reddy S.M., et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services. *JAMA*. 2021;325(10):971–987. doi: 10.1001/jama.2021.0377
30. Christensen J., Prosper A.E., Wu C.C., et al. ACR Lung-RADS v2022: assessment categories and management recommendations. *Chest*. 2024;165(3):738–753. doi: 10.1016/j.chest.2023.10.028
31. Pinsky P.F., Gierada D.S., Black W., et al. Performance of Lung-RADS in the National lung screening trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015;162(7):485–491. doi: 10.7326/M14-2086
32. Hammer M.M., Hunsaker A.R. Strategies for reducing false-positive screening results for intermediate-size nodules evaluated using Lung-RADS: a secondary analysis of national lung screening trial data. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;219(3):397–405. doi: 10.2214/AJR.22.27595
33. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology*. 2004;231(2):440–445. doi: 10.1148/radiol.2312030880
34. Rampinelli C., De Marco P., Origgi D., et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017:356:j347. doi: 10.1136/bmj.j347
35. Rasmussen J.F., Siersma V., Malmqvist J., et al. Psychosocial consequences of false positives in the danish lung cancer CT screening trial: a nested matched cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(6):e034682. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034682
36. Hunger T., Wanka-Pail E., Brix G., et al. Lung cancer screening with low-dose CT in smokers: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1040. doi: 10.3390/diagnostics11061040
37. Villanti A.C., Jiang Y., Abrams D.B., et al. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS One*. 2013;8(8):e71379. doi: 10.1371/journal.pone.0071379
38. Cadham C.J., Cao P., Jayasekera J., et al. Cost-effectiveness of smoking cessation interventions in the lung cancer screening setting: a simulation study. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(8):1065–1073. doi: 10.1093/jnci/djab002
39. Joseph A.M., Rothman A.J., Almirall D., et al. Lung cancer screening and smoking cessation clinical trials. SCALE (smoking cessation within the context of lung cancer screening) collaboration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):172–182. doi: 10.1164/rccm.201705-0909CI
40. Jaklitsch M.T., Jacobson F.L. The future of lung cancer screening with low-dose computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(1):289–294. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.141
41. Meza R., Cao P., de Nijs K., et al. Assessing the impact of increasing lung screening eligibility by relaxing the years-since-quit maximum threshold: A simulation modeling study. *Cancer*. 2024;130(2):244–255. doi: 10.1002/cncr.34925
42. Morgan L., Choi H., Reid M., et al. Frequency of incidental findings and subsequent evaluation in low-dose computed tomographic scans for lung cancer screening. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(9):1450–1456. doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-1023OC