

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АГАФОНОВ  
АНДРЕЙ ОЛЕГОВИЧ

РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ  
РАСПРОСТРАНЁННОСТИ РАКА ЛЁГКОГО НА ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ  
ЭТАПЕ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук, профессор  
Амосов Виктор Иванович

Санкт-Петербург

2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО В НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ .....	16
1.1 Этиология и эпидемиология немелкоклеточного рака.....	16
1.1.1 Патогенез и патоморфоз различных форм рака легкого.....	18
1.1.2 Начальные формы рака лёгкого.....	21
1.2 Возможности рентгенологического исследования, в том числе КТ- скрининга с помощью низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ) .....	23
1.3 Роль магнитно-резонансной томографии в уточняющей диагностике рака легкого.....	26
1.4 Возможности радиологических методов в оценке распространенности рака легкого.....	28
1.5 Методологические подходы к комплексному изучению морфофункционального состояния лёгких при раке лёгкого.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	33
2.2 Методы комплексного рентгенорадиологического исследования...	37
2.3 Классификация TNM рака легкого, 8-ой пересмотр.....	44
2.4 Классификация регионарных лимфатических узлов, утвержденная Международной ассоциацией по изучению рака легких (IASLC)....	50
2.6 Методы статистической обработки материала.....	54
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО.....	56
3.1 Оценка диагностической ценности рентгеновской компьютерной томографии (РКТ).....	57

3.2 Оценка диагностической ценности радионуклидных методов исследования.....	77
3.2.1 Возможности однофотонной эмиссионной томографии с $^{99m}\text{Tc}$ -МАО в оценке распространённости рака лёгкого на этапе выбора тактики оперативного вмешательства.....	78
3.2.2. Информативность метода ОФЭКТ с цитратом $\text{Ga-67}$ в оценке опухолевого поражения.....	83
ГЛАВА 4. РОЛЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ВЫЯВЛЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ.....	88
4.1. Дифференциальная диагностика коморбидной патологии у больных ХОБЛ.....	89
4.2. Дифференциальная диагностика коморбидных состояний у больных с интерстициальными заболеваниями легких .....	98
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	107
5.1 Синтез рентгенорадиологических данных при раке лёгкого на предоперационном этапе .....	107
5.2 Лучевая диагностика рака в сочетании с другими заболеваниями легких и коморбидной патологии.....	110
ВЫВОДЫ.....	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	141

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

КТ – компьютерная томография

КТ-ангиография – компьютеро-томографическая ангиография

МАИР – Международное агентство по исследованию рака

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НДКТ – низкодозная компьютерная томография

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОФЭКТ – однофотонная компьютерная томография

ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная и компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная и компьютерная томография

ПХТ – полихимиотерапия

РГ – рентгенография

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

РЛ – рак лёгкого

РФП – радиофармпрепарат

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭВМ – электронная вычислительная машина

99mTc-МАО – макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки меченные технецием-99m

Ga-67 –галлий-67

GOLD – глобальная инициатива по ХОБЛ

NEO – неопластический процесс

SUV – стандартизированный уровень захвата

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Рак легкого – совокупность различных по этиологическим факторам, гистологической структуре, клинико-диагностическим проявлениям и исходам лечения опухоль, развивающаяся из эпителиальной ткани бронхов, бронхиол и лёгочных альвеол [16, 48, 60, 104, 191, 176, 177, 181].

Ведущей причиной рака легких (РЛ) является употребление никотина. В 2011 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что пассивное курение также ответственно за рак легких [195]. Для Российской Федерации эта проблема особенно актуальна, поскольку активными курильщиками в нашей стране являются 39,1% взрослого населения, а в группе риска, состоящей из курильщиков старше 55 лет, находится около 9 миллионов человек [16, 36, 45].

Часто причины заболевания РЛ также связаны с профессиональными вредностями, такими как контакт на производстве с асбестом и радоном. В настоящее время асбест является одним из часто применяемых материалов в строительстве, автомобильной промышленности, судостроении, космической отрасли, его используют в 65 странах, в которых проживает более 2/3 населения земного шара, является канцерогеном первой категории по классификации Международного агентства по исследованию рака (МАИР) и его использование значительно повышает развитие рака легкого [16,195]. Радон же несет ответственность за возникновение рака легких у людей, работающих на урановых шахтах, так как является газообразным продуктом распада урана-228 и радия-226, и значительно повышает риск его развития при работе в атмосфере, насыщенной радоном [16].

В Российской Федерации рак легкого находится на четвертом месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%), после рака молочной железы, кожи и ободочной кишки, и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Количество заболевших им ежегодно превышает 50 тысяч человек [22, 45,

66, 67], причём рано или поздно умирают от него 90-96% заболевших, свыше 50% в первый год после установления диагноза.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) которая в 2012 году отнесла Российскую Федерацию к числу стран с самой высокой заболеваемостью раком легкого среди мужчин и средней заболеваемостью среди женщин. Эти тенденции несколько изменились за последние 10 лет: отмечен рост числа заболевших мужчин на 0,5% в абсолютных числах, при этом число заболевших женщин выросло на 25% [22]. Ежегодно число умерших больных от злокачественных новообразований в России составляет 290000 человек (290662 –2017 г.), из которых свыше 40000 случаев (40616 –2017 г.) пришлось на рак легкого. При этом рак легкого сохраняет наибольший удельный вес в структуре смертности населения Российской Федерации (17,3%) [22, 66].

В настоящее время в России, как и в большинстве стран Европы, Америки и Азии большую часть пациентов, у которых при поступлении в онкологическое отделение выявляется рак легкого, составляют больные на III-IV стадии заболевания. На долю раннего рака приходится лишь 10% из всех новых случаев, а доля первичного выявления рака лёгкого III и IV стадии составляет более 75%, а значит пациенты имеют местные или отдаленные метастазы [16, 22]. Поэтому возрастает роль комплексного клинико-лучевого подхода для выявления новообразований легких на раннем этапе заболевания на основании интеграции данных компьютерной томографии (КТ), компьютеро-томографической ангиографии (КТ-ангиографии), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с цитратом галлия - 67 (Ga-67) и макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки меченные технецием-99m (99mTc-МАО) с введением их в единый комплекс, позволяющий описать не только структурно-анатомические признаки патологического процесса, но и определить метаболическую активность первичного очага и зон регионарного метастазирования, а также описать перфузионные нарушения, как в пораженном, так и в контрлатеральном лёгком. Это имеет важное значение для оптимизации тактики ведения больных.

## Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день ранняя и своевременная диагностика рака легкого остается одной из важных и нерешенных проблем, как рентгенологии, так и онкологии и пульмонологии. Несмотря на успехи в уменьшении заболеваемости, смертность от рака легкого не снижается.

Основной причиной высокой смертности от рака легкого является нерешенная проблема скрининга [9, 24]. В настоящее время проведение рентгенографии, как метода скрининга признано неэффективным, т.к. при её проведении снижения показателя смертности не выявлено. Применение низкодозовой компьютерной томографии в настоящее время рассматривается как альтернатива рентгенографии на этапе скрининга, однако вопрос об эффективности ещё не решен [27, 28].

В то же время, существуют и другие причины. На этапе ранней диагностики пациентам с уже выявленными симптомами в качестве стандартного диагностического метода выполняется компьютерная томография (КТ) [21, 37, 59]. В ряде случаев, злокачественный процесс осложняется инфекционной патологией или тромбозом. Разграничение зоны злокачественного образования и сопутствующей патологии в такой ситуации оказывается затруднительным, что осложняет выбор тактики оперативного вмешательства [11, 20, 60].

По данным большинства российских и зарубежных авторов своевременная диагностика рака легкого и предоперационное стадирование рака легкого с учетом классификации TNM является актуальной задачей лучевой диагностики.

## Цель исследования

Разработать методологию комплексного рентгенорадиологического исследования при раке лёгкого на предоперационном этапе.



## Задачи исследования

1. Усовершенствовать методику комплексного лучевого исследования пациентов с раком лёгкого на предоперационном этапе, включающих компьютерную томографию, ОФЭКТ с применением цитрата Ga-67 и 99mTc-МАА.
2. Уточнить лучевую семиотику при раке лёгкого на разных стадиях по данным компьютерной томографии, включая КТ-ангиографию.
3. Изучить лучевую семиотику и метаболическую активность первичного очага и внутригрудной лимфаденопатии по данным ОФЭКТ с цитратом Ga-67.
4. Описать характер перфузионных расстройств у больных раком лёгкого с учетом коморбидной патологии по данным ОФЭКТ с 99mTc-МАА.
5. На основании сочетанного анализа компьютерной томографии и радионуклидных методов исследования разработать на предоперационном этапе рекомендации к выбору тактики лечения.

## Научная новизна исследования

В работе показано ключевое значение лучевых методов исследования в первичной диагностике, в стадировании процесса, что важно для определения тактики лечения и возможного объема оперативного вмешательства.

Впервые определены возможности интеграции данных компьютерной томографии, КТ-ангиографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с цитратом Ga-67 и 99mTc-МАА при раке лёгкого с сведением их в единый комплекс, позволяющий описать не только структурно-анатомические признаки патологического процесса, но и определить метаболическую активность первичного очага и зон регионарного метастазирования, а также описать перфузионные нарушения, как в поражённом, так и в контрлатеральном лёгком. Это имеет важное значение для оптимизации тактики ведения больных.

Впервые изучены и описаны семиотика рака лёгкого в сочетании с микроциркуляторными нарушениями, зачастую преобладающими над морфо-

логическими изменениями, что с учетом коморбидной патологии влияет на объем планируемого оперативного вмешательства.

### Теоретическая и практическая значимость

Разработанная методика комплексного рентгенорадиологического исследования пациентов с раком лёгкого позволяет детально описать морфофункциональные изменения с оценкой метаболической активности опухолевого процесса и развивающихся микроциркуляторных дисфункций. Распознавание этих изменений важно как на этапе первичной диагностики, так и в объективизации выбора тактики лечения этих больных.

Разработанный алгоритм лучевого исследования эффективен при сочетании рака с другими заболеваниями легких (прежде всего хронической обструктивной болезни, интерстициальными заболеваниями) и при коморбидной патологии, зачастую определяющей возможности и объем оперативного лечения. Так, например, резкое снижение перфузии в контрлатеральном лёгком является противопоказанием к выполнению пневмонэктомии.

### Методология и методы исследования

В настоящем комплексном рентгенорадиологическом исследовании проанализированы результаты клинических и лучевых исследований 105 пациентов с клинико-рентгенологическим подозрением на рак лёгкого: 95 больных с диагнозом рак лёгкого, имеющих гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение заболевания и 10 больных группы сравнения с другими диагнозами. Все пациенты проходили стационарное обследование на отделении компьютерной томографии №1, №2, №3 кафедры рентгенологии и радиационной медицины и лечение в клиниках торакальной хирургии и онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в период с 2015 по 2019 год. Использование мультидисциплинарного подхода включало анализ клинико-

лабораторных данных, лучевых и морфологических данных (по результатам гистологического и/или гистохимического подтверждения). Окончательный диагноз устанавливался в стационаре у всех пациентов.

Всем больным был выполнен комплекс рентгенорадиологических исследований.

Диагностическое компьютеро-томографическое сканирование проводилось на 16 и 64 срезовых рентгеновских мультиспиральных компьютерных томографах. Сканирование в условиях мультиспиральной компьютерной томографии проводилось с внутривенным болюсным введением неионного йодсодержащего контрастного препарата с небольшой толщиной среза (1–3 мм), что способствовало выявлению минимальных дефектов заполнения сосудистого русла контрастным веществом.

С целью оценки сохранности перфузии в пораженном раком лёгком и оценки состояния микроциркуляторного русла лёгких использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), которую проводили на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA) с использованием РФП-макроагрегатов альбумина (МАО) и с использованием программы для электронной вычислительной машины (ЭВМ) № 2016615201 от 23 мая 2016г. «Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)», что позволяло выявить, количественно оценить нарушения перфузии в лёгком и имело важное значение для определения дальнейшей тактики оперативного лечения (степень радикальности операции). Для уточняющей диагностики регионарного и отдаленного метастазирования части пациентов была проведена ОФЭКТ с цитратом Ga-67, так как этот препарат способен включаться в опухоли, и тем самым дает возможность визуализации распространенности опухолевого процесса во всех органах при обследовании в режиме ОФЭКТ всего тела.

Разработанная методология предоперационной лучевой диагностики при раке лёгкого с детализацией рентгенологических и радионуклидных методик имеет важное практическое значение, поскольку уточняет подходы к лечению этих больных.

## Положения выносимые на защиту

Компьютерная томография с обязательным выполнением КТ-ангиографии является ведущим методом неинвазивной диагностики рака лёгкого с предоперационной оценкой опухолевого узла и поражения внутригрудных лимфатических узлов.

Разработанный алгоритм с включением в комплекс таких радионуклидных методов как однофотонная эмиссионная компьютерная томография с цитратом Ga-67 и 99mTc-МАО позволяет уточнить метаболическую активность в первичном очаге и лимфатических узлах, а также выявить перфузионные нарушения в поражённом и контрлатеральном лёгких, что влияет на определение показаний и объём планируемого оперативного лечения.

Оценка анатомофункционального состояния лёгких и распространённости опухолевого процесса наряду с морфологической верификацией является основной для выработки тактики лечения и определения прогноза заболевания.

## Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется значительным и репрезентативным объемом выборки обследованных и пролеченных пациентов в условиях отделения торакальной онкологии с предварительным диагнозом рак легкого (n=105), и проанализированных данных пациентов с другими основными заболеваниями легких (хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ)), наблюдавшихся в пульмонологических отделениях (n=205), с применением современных методик исследования (многофазной компьютерно-томографической ангиографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с радиофармакологическими препаратами - цитратом Ga-67 и 99mTc-

МАО, а также обработкой полученных данных современными статистическими методами.

Результаты научного исследования были доложены и обсуждены на заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (СПРО) (СПб 2016, 2017, 2018), на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (М., 2018), на Невском радиологическом форуме (СПб., 2017), на Международном Конгрессе и Школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (М., 2018), на научно-практической конференции молодых ученых «Немёновские чтения», посвященной 90-летию кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (СПб., 2019).

#### Апробация и внедрение результатов

Экспертиза материалов диссертационной работы проведена на заседании Проблемной комиссии №1 «Онкология и регенеративная медицина (с секциями гематологии и химиотерапии, радиологии)» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России №45 от 30.04.2019 года.

Результаты работы используются в работе СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### Личный вклад

Тема и план диссертации, основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основании многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Разработана формализованная карта, и на ее основании создана электронная база данных.

Диссертант лично провел все компьютерно-томографические исследования пациентам, самостоятельно проводил обработку полученных данных, участвовал во всех лучевых исследованиях.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбора, обобщения, анализа, статистической обработки клинических материалов и написание диссертации – 100%.

### Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, из них 7 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

### Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы. Работа содержит 28 рисунков, 20 таблиц. Список литературы включает 223 источника (70 отечественных и 153 зарубежных). Текст диссертации изложен на 148 листах машинописного текста.

### Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакетов прикладных программ: Statistica for Windows 8.0, SPSS v.22 for Windows, SAS for Windows - для статистического анализа, MS Office 2010 – для организации и

формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Использовали стандартные методики, применяемы для оценки результатов медико – биологических исследований. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непара-метрической статистики. При анализе полученных данных проводилось описание изучаемых параметров в группах, оценка значимости различия количественных и качественных показателей. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение ( $M$ ), стандартная ошибка ( $m$ ), 95% доверительный интервал, для качественных данных - частоты (%). Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  - среднее значение,  $m$  - стандартное отклонение. Сравнения количественных показателей проводилось с использованием критерия Крускала-Уоллиса. Степень связи между изучаемыми явлениями определяли с помощью коэффициента корреляции по Спирмену ( $r$ ) для количественных данных. Исчислялись показатели достоверности (при уровне  $p \leq 0,05$ ).

Анализ выживаемости пациентов с применением непараметрических методов статистической обработки (лог-ранговый критерий) с применением регрессионной модели Кокса с целью проверки независимых эффектов ряда факторов риска и построением кривых выживаемости Каплана-Мейера.

Данные о пациентах и результаты томографических исследований заносили в специально разработанную электронную базу данных.

# ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО В НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

## 1.1 Этиология и эпидемиология немелкоклеточного рака

Рак лёгкого является одной из ведущих проблем в хирургии, пульмонологии и онкологии, а ранняя и своевременная диагностика на предоперационном этапе, несмотря на возможности современных методов лучевого исследования, остается несовершенной.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире превышает 12 млн. человек, из них свыше 1 600 000 приходится на рак лёгкого [83, 113, 125, 142, 168, 176, 216].

В Российской Федерации рак легкого находится на четвертом месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%), после рака молочной железы, кожи и ободочной кишки, и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Количество заболевших им ежегодно превышает 50 тысяч человек [22, 45, 52, 62, 65, 66, 67], причём рано или поздно умирают от него 90-96% заболевших, свыше 50% в первый год после установления диагноза.

При этом за последние 10 лет абсолютное число заболевших мужчин увеличилось на 0,5%, а женщин на 25%. Это подтверждается данными ВОЗ 2012 года, где Россия отнесена к группе стран с самой высокой заболеваемостью раком легкого среди мужчин и средней заболеваемостью среди женщин. Ежегодно число умерших больных от злокачественных новообразований в России составляет 290000 человек (290662 –2017 г.), из которых свыше 40000 случаев (40616 –2017 г.) пришлось на рак легкого. При этом рак легкого сохраняет наибольший удельный вес в структуре смертности населения Российской Федерации (17,3%) [22, 65, 66, 67].

К сожалению, в России, так же как в Европе и США, большая часть больных к моменту подтверждения диагноза имеют стадию III-IV. На долю раннего рака



приходиться лишь 10% из всех новых случаев, а доля первичного выявления рака лёгкого III и IV стадии составляет более 75%, а значит пациенты имеют местные или отдаленные метастазы [16, 22].

По данным большинства авторов только 20-30% пациентов живут более 5 лет, а основная часть больных с раком лёгкого погибают от продолженного роста опухоли, метастазов или рецидивов за 2-3 года после постановки диагноза [76, 87, 191, 163, 175, 177, 180, 181, 191, 200].

Рак легкого – заболевание, преимущественно выявляемое в пожилом возрасте: в РФ на 2017г. средний возраст больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования составил 65,7 лет (65,2 лет для мужчин, 67,6 лет для женщин). Кумулятивный риск развития рака легкого с 2007 по 2017 г. незначительно снижается с 7,06% до 6,60% [22, 65, 66, 67].

Этиология рака легкого до конца не изучена, причины онкотрансформации носят экзогенный и эндогенный характер. Ведущим провоцирующим фактором по данным ВОЗ считается употребление табака, как активное, так и пассивное [152, 153, 193, 194]. Употребление табака является самым значительным фактором риска развития рака, на который приходится почти 22% глобальных случаев летального исхода [86, 120, 122, 125, 179]. К другим факторам риска относится ионизирующее излучение (в том числе лучевая терапия), химические канцерогены – асбест, радон, афлотоксины, мышьяк, компоненты сгорания ископаемого топлива и отходы производств (формальдегид, метанол, бензапирен, бензантрацен, нитрозамины, окислы азота, аммиака, углерода и другие) [199]. Не исключено влияние факторов внешней среды и образа жизни – загрязнение воздуха в городах, отсутствие физической активности, лишний вес и ожирение [15, 48, 169, 179, 182, 199]. Убедительных данных о связи рака легкого и вирусов не подтверждено [218].

Наиболее часто раковая опухоль располагается в правом легком — 52 % наблюдений, реже в левом — 48 % [76, 87, 176, 180, 191, 200]. Злокачественные опухоли преимущественно локализуются в верхних долях легкого (60 % случаев), в нижних и средних долях они встречаются значительно реже (соответственно 30 и 10%). Этот процесс обусловлен более мощным газовым обменом верхних долей,

особенно правого легкого, где главный бронх является продолжением трахеи, а левый — наоборот, отходит от трахеи под острым углом [201]. Поэтому канцерогенные вещества, частицы дыма и другие инородные тела устремляются в аэрируемые зоны и вызывают опухолевый рост [104, 179, 195].

### 1.1.1 Патогенез и патоморфоз различных форм рака легкого

В патогенезе рака легкого большое значение имеет нарушение функции мерцательного эпителия бронхов, мукоцилиарного транспорта, что влияет на процесс самоочищения бронхов и приводит к местной воспалительной реакции [104, 179, 210]. Развитие воспаления, в связи со снижением фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов, дисфункция местной бронхоассоциированной лимфоидной ткани и иммунной системы, метаплазия мерцательного эпителия и клеток Клара способствует образованию предшественников раковых клеток [76, 140, 143, 167, 169, 185, 187].

Как правило, злокачественные опухоли характеризуются агрессивным безудержным разрастанием тканей. Долгое время рак лёгкого не проявляется клиническими симптомами, а их возникновение может означать наличие распространённого процесса. Основными респираторными симптомами рака лёгкого являются кашель, одышка, кровохарканье и боль в грудной клетке. В дальнейшем, при распространении опухоли на окружающие ткани, может возникнуть хрипота, в связи с вовлечением в процесс возвратного гортанного нерва, синдромом верхней полой вены при её обструкции, дисфагии при инвазии пищевода и присоединения синдрома Панкоста, связанного с вовлечением в опухолевый процесс плечевого сплетения. Склонность к метастазированию опухолей впервые была описана Стивеном Пейджетом, который выдвинул гипотезу «семя и почва», в которой он предположил систему благоприятных взаимодействий между метастатическими опухолевыми клетками («семя») и окружающего микроокружения опухоли («почва»). Микроокружение опухоли представляет собой совокупность кровеносных сосудов и стромальных клеток,

таких как опухоль-ассоциированные фибробласты (ФАО), иммунные клетки: макрофаги, ассоциированные с опухолью (МАО), естественные Т-киллеры; дендритные клетки; нейтрофилы; эозинофилы; базофилы; тучные клетки, эндотелиальные клетки, дополняемые химическими веществами, такими как цитокины, выделяемые этими клетками, также известными как внеклеточный матрикс [8]. Имеются данные, что клетки опухоли имеют связи со стромальными компартментами для обеспечения быстрого инфильтрирующего роста и автономности: опухолевые клетки изменяют расположенные вокруг соединительные ткани и метаболизм окружающих клеток. Кроме того, взаимодействие между ангиогенными клетками, фибробластами, иммунными клетками и другими факторами приводит к неэффективности иммунного и гуморального ответов и способствует инвазии и метастазированию [140, 131, 169, 187].

Имеются сведения, что хроническое воспаление, возникающее от употребления табака, при развитии заболеваний легких, таких как хронический бронхит, ХОБЛ, интерстициальные заболевания, способствуют дисбалансу цитокинов и воспалительных реакций и провоцирует онкогенез [56, 90, 126, 171, 173].

Распространение опухолевых клеток осуществляется гематогенным, лимфогенным и контактным путями. При раке легкого наиболее часто метастазами поражаются печень, кости, надпочечники и головной мозг.

Несмотря на гетерогенность рака лёгкого в зависимости от клеточного строения выделяют четыре основных типа: аденокарциному, плоскоклеточный, мелкоклеточный и крупноклеточный раки [76, 87, 163, 175, 177, 180, 181, 191, 200]. Аденокарцинома представляет собой наиболее распространенный гистологический тип рака лёгких, на долю которого приходится около 38% случаев, и может поражать как центральные, так и периферические отделы легких. Согласно актуальной классификации ВОЗ (2015г.) для материала резекций выделяют преинвазивные образования (в том числе атипичную аденоматозную гиперплазию, аденокарциному *in situ*) и новообразования с инвазивным характером роста (минимально инвазивная аденокарцинома, инвазивная аденокарцинома и

инвазивная муцинозная аденокарцинома с различными подтипами в каждой группе [205].

Аденокарциномы характеризуются образованием желез и постепенной продукцией муцина [205, 87, 163].

Плоскоклеточный рак легкого характеризуется появлением очаговой метаплазии эпителия бронхов из цилиндрического в многослойный плоский, что сопровождается постепенным сокращением количества бокаловидных клеток, железистый компонент трансформируется в фиброзную ткань. Таким образом, процесс переходит сначала в преинвазивный, а затем в инвазивный рак [142, 143, 184].

Патогенез мелкоклеточного рака лёгкого менее изучен. Известно, что данная форма рака начинает развитие из нейросекреторных клеток и клеток Кульчинского, выстилающих слизистую оболочку дыхательных путей. Основным катализатором развития онкологического процесса является воздействие N-нитрозаминов (дибутилнитрозамин, диметилнитрозамин, диэтилнитрозамин) на эти клетки. Данная разновидность РЛ характеризуется высокоагрессивным течением: быстрый экспансивный рост, резкая анаплазия и отдаленное метастазирование [75, 87, 163].

Крупноклеточный рак лёгкого проявляется в виде объемного периферического образования крупных размеров. По результатам гистологии опухоль характеризуется наличием больших клеток с крупными ядрами и ядрышками. [87, 163].

### 1.1.2 Начальные формы рака лёгкого

С учетом частой изменчивости гистологических и морфологических паттернов, а также значительного количества биологических особенностей первичного рака лёгкого не удивительно, что лучевые признаки данного злокачественного процесса также разнообразны. При компьютерной томографии рак лёгкого может определяться в виде очага в лёгочной ткани, объемного образования, внутрипросветного образования бронха с консолидацией и образованием ателектаза [58, 61, 69, 74, 79, 84, 129, 130, 136, 146, 149, 174].

Первичная диагностика рака лёгкого начинается с проведения рентгеновского исследования. На начальном этапе заболевания рак легкого на рентгенограмме может сопровождаться симптомом одиночного очагового затемнения. При наличии такого симптома большинство авторов рекомендует выполнение компьютерной томографии, как стандартного метода диагностики [136, 146, 148, 149, 174, 209, 212]. В виду того, что лучевой симптом одиночного лёгочного образования не специфичен и сопровождает множество заболеваний, в том числе воспалительной природы (гранулема, абсцесс лёгкого, округлая пневмония), необходима стандартизация определения такого лёгочного очага. В современной зарубежной литературе существует определение узелка (*nodule*), которое наиболее близко в российской литературе к определению очага. Но имеются некоторые различия. В отечественных источниках очагом в лёгком обозначается такой локальный участок легочной ткани, который имеет округлую или близкую к таковой форму и диаметр до 1 см. В зарубежных источниках определение одиночного очага в лёгком формулируется как локальный участок уплотнения лёгочной ткани, который имеет округлую или близкую к таковой форму при размерах до 3 см [131, 132, 135, 141, 142, 154, 160, 184, 212].

Несоответствие в определениях сформировалось в связи с тем, что в России в основу формулировки была взята фтизиатрическая классификация, которая изначально описывает туберкулёзный очаг размером до 1 см, а зарубежные

специалисты используют онкологическую классификацию TNM, в которой очаг до 3 см, соответствует T1 стадии опухолевого процесса [88].

Для определения типа очагов в лёгком используются различные критерии. Кроме размеров и формы очага, необходимо учитывать плотность очагов. Плотность очагов определяемых на компьютерной томографии вариативна, выделяют солидные, субсолидные и очаги по типу матового стекла. Солидный очаг представляет собой однородное очаговое образование с показателем рентгеновской плотности соответствующим мягким тканям (в промежутке от +30 до +80 HU). Солидный тип соответствует различным патологическим процессам в легких, как злокачественной, так и другой природы (воспалительный инфильтрат, доброкачественные образования, гранулемы и др.). Субсолидный очаг имеет неоднородную плотность с плотным центром и умеренным повышением плотности лёгочной ткани по периферии. Такой тип очагового образования характерен для железистых опухолей и интерстициального воспаления [92]. Очаг по типу матового стекла, известный в зарубежной литературе как *ground glass opacity*, характеризуется умеренным повышением плотности, с сохранением дифференцированного рисунка сосудов и бронхов [106, 142, 146, 154, 172, 188, 212, 220]. Данный тип очагового образования также неспецифичен, т.к. может соответствовать различной патологии легких [196, 208, 214, 217, 219].

Кроме того, для оценки степени злокачественности необходимо оценивать скорость роста очагового образования, его диаметра, объема – при отсутствии динамики изменения размера очага это служит фактором его доброкачественной природы.

## 1.2 Возможности рентгенологического исследования, в том числе КТ-скрининга с помощью низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ)

Рентгенологические проявления рака лёгкого зависят от формы, стадии и локализации узла. Если он располагается в крупных бронхах (центральный рак лёгкого) с преимущественно эндобронхиальным ростом, в области корня лёгкого на рентгенограмме определяется округлый очаг или тень, обтурирующая просвет бронха. При перибронхиальном типе роста на рентгенограмме будет определяться деформация лёгочного рисунка с тяжистыми контурами. При периферическом раке лёгкого рентгенологические изменения на начальном этапе заболевания определяются в виде неоднородного затемнения округлой или неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, различной интенсивности, часто с наличием «спикул» в любом периферическом отделе лёгкого. Для этого типа рака лёгкого характерна связь с корнем лёгкого в виде симптома «дорожки к корню». При расположении очага в плащевом отделе лёгкого, на томограммах может визуализироваться «дорожка к плевре» в связи с лимфостазом лимфатических сосудов. Также часто периферический рак лёгкого сопровождается лимфангитом, в виде снижения прозрачности окружающей опухоль лёгочной ткани и лимфаденитом в корне лёгкого. По мере прогрессии и увеличении размеров опухоли возникает обструкция крупного бронха, присоединяется гиповентиляция, в результате чего на рентгенограмме определяется ателектаз. Кроме того, в случае распада периферической опухоли возможно изменение структуры образования в толстостенное полостное образование с уровнем жидкости [24, 156].

В связи ограничениями рентгенологического исследования, неспецифичностью симптомов, необходимостью дифференциальной диагностики в настоящее время по всему миру проводятся научные исследования по возможности внедрения скрининга рака лёгкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ) [73, 155, 164, 189, 222].

Первое популяционное контролируемое исследование было проведено в США, результаты которого были опубликованы в 2013 году [155]. В исследовании участвовало 53454 человека с высоким риском развития рака легких. Критериями отбора были высокие риски физических лиц, т. е. возраст 55-74 года, курильщик со стажем 30 лет и до сих пор курящих со стажем не менее 15 лет. Половина из них были отнесены к основной группе, которой проводилась НДКТ, в то время как в контрольной группе выполнялось стандартное рентгеновское исследование грудной клетки. Контрольные тесты проводились три раза в течение 24-месячного периода. Затем, спустя пять-семь лет исследователи оценили выживаемость обеих групп. Среди тех, кто прошел КТ, было отмечено 356 смертей от рака легких, по сравнению с 443 смертями в контрольной группе. Исследование показало 16% снижение смертности от рака легких и 6,7% снижение общей смертности в группе скрининга среди заядлых курильщиков. Число участников, которых необходимо пригласить, чтобы избежать одну смерть, составило 320 курильщиков. В исследовании выявлялось значительное количество узлов легких, которые не прогрессировали при наблюдении, но в связи с этим, большой доле участников понадобилось дообследование [111, 222].

Среди европейских исследований выделяется популяционное контролируемое исследование NELSON, проведенное голландскими специалистами в Нидерландах, Бельгии и Дании, результаты которого были опубликованы в 2015 году. В этом исследовании приняли участие 15 792 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 74 лет, которые курили более 10 сигарет в день в течение более 30 лет или 15 сигарет в день в течение более 25 лет. Среднее количество пачек-лет составило приблизительно 40 лет для всей популяции. Чуть более половины участников продолжали курить на момент рандомизации, около 45% бросили курить в последние 10 лет. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы скрининга и контроля. Экспериментальной группе предлагали сделать КТ, а после повторить исследование через 1, 2 и 2,5 лет после рандомизации (всего 4 этапа). Период наблюдения составил около 10 лет для 93,7% участников. Уровень комплаентности в среднем был около 86%. Всего 261 случай рака легкого был



обнаружен до 4 этапа скрининга. Всего было выполнено 27 053 снимка. При финальном анализе 2,2% сканов были положительными, уровень обнаружения рака легкого составил 0,9%. Что более важно, половина всех обнаруженных опухолей были ранними, 69% из них были IA и IB стадий. Только у 10-12% участников обнаружили метастатический рак. Хирургическое лечение рака в группе скрининга встречалось в 3 раза чаще, чем в группе контроля (67,7% против 24,5%,  $P < 0,001$ ). За 10 лет наблюдения отношение рисков смерти между группами скрининга и контроля составило 0,74 ( $P = 0,003$ ) у мужчин, у женщин – 0,61 ( $P = 0,0543$ ) [168].

В настоящее время в России проводится пилотный проект по скринингу рака лёгкого с помощью НДКТ [9]. Специалисты ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии ДЗМ» при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы начали проводить проект с марта 2017г. На момент октября 2017 года общее количество НДКТ-исследований за 7 месяцев проекта было обследовано 2846 человек (100%), обнаружены патологические изменения в 357 случаях (12,5%), случаев подозрительных на рак лёгкого определено 90 единиц (3,1%). Окончательных выводов по выявлению рака легкого при помощи НДКТ не сделано, так как исследования продолжается.

Таким образом, существуют доказательства неэффективности рентгенографии как метода скрининга рака лёгкого. При этом имеется значительное количество научных исследований, которые подтверждают эффективность НДКТ при скрининге РЛ у заядлых курильщиков [73, 93, 94, 111, 155, 164, 189, 222].

### 1.3 Роль магнитно-резонансной томографии в уточняющей диагностике рака легкого

В пульмонологии находят широкое применение и методы магнитно-резонансной томографии (МРТ). Методика считается высокоинформативной при оценке состояния корней легких, средостения, плевральной полости и грудной стенки. Основным преимуществом метода является его неинвазивность, отсутствие связи с ионизирующим излучением и возможность выполнять ангиографическое исследование без введения контрастного вещества, что позволяет проводить исследования пациентам с аллергическими реакциями на йодсодержащий контрастный препарат, используемый при рентгеновской компьютерной томографии [82, 85, 110, 161, 213]. МРТ позволяет получить трехмерное изображение исследуемой области, оценить состояние структур вплоть до их тканевой характеристики, изучить кровоток с получением цифровых значений [123, 145, 195, 215, 216].

С накоплением положительного опыта применения магнитно-резонансной томографии в диагностике патологии лёгких и постепенного распространения высокопольных (1,5Тл) и сверхвысокопольных (3Тл) МРТ-томографов появилась возможность получения более детализированных изображений, которые позволяют проводить дополнительную дифференциальную диагностику с целью достоверного определения инвазии опухоли в средостение и мягкие ткани грудной клетки.

Существуют определенные проблемы, связанные с наличием искусственного водителя ритма сердца и протезов клапанов, что является абсолютным противопоказанием для выполнения МРТ. Визуализация лёгких и органов средостения затруднена в связи артефактами от дыхания и постоянного сердцебиением пациента, а также практически полная недоступность получения изображения от паренхимы лёгких в связи с их воздушностью. Плотность протонов на единицу объема ткани лёгкого значительно меньше по сравнению с другими тканями и органами человека [161, 215]. Несмотря на это, имеются данные, что

использование нативных бесконтрастных протоколов способно визуализировать гиперинтенсивный сигнал от патологического субстрата на гипоинтенсивном фоне [213, 216]. По результатам научных наблюдений было доказано, что патологические изменения в лёгких на МР томограммах определяются более четко при использовании градиентных катушек с кардиосинхронизацией и программ с задержкой дыхания [82, 110, 207, 213, 215].

По различным данным чувствительность магнитно-резонансной томографии в диагностике единичного лёгочного очага размером от 5 до 10 мм варьируется в пределах 85–95%, а при размере очага более 10 мм повышается более 95% [110, 145, 161, 207, 213]. Ряд научных работ показали положительные результаты определения местного распространения рака лёгкого при магнитно-резонансном исследовании лёгких с внутривенным введением парамагнитного контрастного препарата – чувствительность в таком случае определялась в пределах 78%-90%, специфичность составила 73%-87% [82, 110, 113, 145]. В клинической пульмонологии также зарекомендовали себя такие методики как: магнитно-резонансная ангиопульмонография; вентиляционная магнитно-резонансная томография, а высокопольная магнитно-резонансная томография используется для поиска новообразований средостения и легких, в стадировании опухолей легких, определении перфузии легочной ткани, поиска источников кровотечения в легочной ткани и зон геморрагий [6, 85, 148].

Таким образом, магнитно-резонансная томография на современном этапе может выполнять важную роль в уточняющей диагностике диагноза - рак лёгкого. Возможность дифференцировать инвазию опухолевой структуры в органы средостения и ткани грудной клетки имеет важное значение для дальнейшей тактики врачей - торакальных хирургов [119, 127, 158, 175, 183].

## 1.4 Возможности радиологических методов в оценке распространенности рака легкого

Основной задачей радиологических методов уточняющей диагностики рака лёгкого на современном этапе является попытка оценить состояние функциональной сохранности лёгких на биомолекулярном уровне [26, 152, 223]. Такими методами на сегодняшний день являются методы эмиссионной томографии – это позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная томография с различными передовыми радиофармпрепаратами (ОФЭКТ). Основным отличием эмиссионных средств диагностики является использование энергии радиофармпрепарата, а не внешнего облучения, как при компьютерной томографии [26, 134]. Использование способности к накоплению радиофармпрепарата опухолями позволяет определить различия между патологическими и нормальными тканями. Между ПЭТ и ОФЭКТ при этом существуют определенные различия при получении изображений. Так в основе ПЭТ лежит позитронизлучающая метка, активно участвующая в клеточном метаболизме, чаще всего глюкозы [25, 54, 57]. Метка создается с помощью ультракороткоживущих радиоактивных изотопов, самый распространенный из которых – изотоп фтора  $^{18}\text{F}$ , который имеет наиболее удобный для клинического использования период полураспада (110 минут). В результате получают соединение 18-флюородеоксиглюкозу. Препарат вводится парентерально, в клетках-мишенях он распределяется пропорционально активности метаболических процессов. Позитроны ФДГ соединяются с электронами, испуская кванты энергии, которые улавливаются детекторами ПЭТ-томографов. Чем выше активность метаболических процессов, тем интенсивней сигнал. Злокачественные опухоли характеризуются повышенной активностью метаболических процессов, поэтому они и их метастазы излучают сигналы повышенной интенсивности. Повышенная метаболическая активность измеряется значением стандартизованного накопления (SUV). Это дает возможность увидеть структуру органа,

судить об активности метаболических процессов в клетках и сделать заключение о злокачественной опухоли и ее метастазах. Среди достоинств ПЭТ выделяют: возможность получения срезов в разных плоскостях и проведение многократных реконструкций органов и тканей в трехмерном изображении, возможность с помощью специальных радиофармпрепаратов оценивать процессы, протекающие у живого человека на клеточном и молекулярном уровнях, возможность без гистологического или цитологического исследования судить о природе заболевания, поражении отдаленных органов и лимфатических узлов, с большой долей вероятности дифференцировать злокачественное новообразование от доброкачественной опухоли и неопухолевых поражений [83, 134].

В отличие от ПЭТ в ОФЭКТ применяются радиофармпрепараты, меченные радиоизотопами, ядра которых при каждом акте радиоактивного распада испускают только один гамма-квант (фотон) [26, 133, 165]. При этом регистрация исходящих фотонов радиофармпрепарата (РФП) осуществляется с помощью одного, двух или трёх детекторов, вращающихся вокруг тела пациента. Число получаемых срезов от 32 до 128, толщина срезов от 4 до 10 мм. Реконструкция изображений возможна в различных плоскостях, в том числе с построением 3D изображений. Это позволяет изучать и физикохимические процессы, проходящие в организме, и определять биологические параметры доброкачественных и злокачественных новообразований. Преимуществом ОФЭКТ перед обычной сцинтиграфией является отсутствие эффекта суммационного накопления на изображениях органов, а также возможность проведения углубленной диагностики злокачественных новообразований, метастазов и очагов воспаления. По сравнению с ПЭТ радиофармпрепараты для ОФЭКТ могут иметь гораздо меньшую энергию в пределах 100-200 кэВ и периодами полураспада до нескольких дней, что обуславливает большую доступность ОФЭКТ [134, 165, 221]. Кроме того, как было определено выше, при проведении ПЭТ каждый первичный квант проходя через ткани организма, создает при этом две частицы: электрон и позитрон. В дальнейшем это приводит к одновременному образованию двух гамма - квантов, вылетающих в противоположные стороны, что фиксируется детекторами ПЭТ-

томографа. В свою очередь при ОФЭКТ после инъекции радионуклида стандартная гамма-камера захватывает лишь по одному кванту, выходящему из тела [26, 164]. Это определяет более низкую цену выполнения ОФЭКТ исследования по сравнению с ПЭТ, а методику можно рассматривать как альтернативу ПЭТ. Так для ОФЭКТ легких используют различные изотопы, основные из которых  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  [71, 162, 207]. Большая часть диагностических процедур при помощи техники сцинтиграфии и ОФЭКТ выполняется с препаратами  $^{99m}\text{Tc}$ .

При ОФЭКТ легких с помощью макроагрегатов альбумина, меченного  $^{99m}\text{Tc}$ , на полученных изображениях фиксируют зоны значительного уменьшения накопления изотопа, что свидетельствует об опухолевой эмболии легочной артерии при раке лёгкого [137, 196, 203]. ОФЭКТ лёгких, выполненная с применением цитрата  $^{67}\text{Ga}$  помогает определить зону первичного очага рака лёгкого, а также вторичные очаги метастатического поражения в лимфатических узлах средостения. Использование цитрата  $^{67}\text{Ga}$  в качестве туморотропного РФП имеет высокую точность (достигает 96-100%) при выявлении первичных очагов рака лёгкого размером более 3 см, однако, при меньшем диаметре новообразования информативность снижается до 43-75%, кроме этого, на специфичность метода влияет накопление галлия в воспалительных очагах в лёгких [71, 159, 162, 197, 207, 210].

### 1.5 Методологические подходы к комплексному изучению морфофункционального состояния лёгких при раке лёгкого

В связи с необходимостью совершенствования методик выявления рака легкого особенную значимость приобретает вопрос комплексного анализа состояния легкого и окружающих его структур. Можно выделить три основных вектора развития работы в этом направлении.

Первый из них, применение инновационных гибридных методик и совершенствование комбинированного применения зарекомендовавших себя по

отдельности лучевых технологий, которые способствуют определению не только первичной опухоли, но и степени вовлеченности в злокачественный процесс окружающих тканей и органов, а также применение искусственного интеллекта с целью обеспечения наиболее ранней выявляемости рака легкого. Современные ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ, ОФЭКТ-КТ сканеры позволяют наряду с сокращением времени исследования, за счет комбинации методов в одном приборе, проводить высокочувствительное определение метаболических процессов в опухоли, которые ранее либо были недоступны, либо их применение было затруднено [72, 107, 134]. Так, первичные данные применения совмещенных ПЭТ-МРТ томографов показали возможную перспективность гибридных исследований за счет того, что ПЭТ способен обеспечить определение метаболизма опухоли, а МРТ при этом дополняет данные высокой контрастностью изображения окружающих мягких тканей, позволяя точно разграничить смежные структуры, такие как средостение, структуры грудной полости, сосуды легких и бронхи [107]. Потенциально ПЭТ-МРТ легких может быть использована для выявления очагов или образований легкого, определения характеристик злокачественного процесса, стадирования, оценки на предоперационном этапе. То же касается и других методов гибридной визуализации. При этом важным является доклиническое проведение проспективных рандомизированных исследований с целью доказательной оценки эффективности проведения разрабатываемых методик гибридной визуализации [107].

Следующим направлением в развитии комплексной диагностики при раке лёгкого является разработка современных низкодозовых протоколов для КТ, с целью снижения лучевой нагрузки при скрининге рака легкого [112]. Учитывая успехи зарубежных и отечественных специалистов в разработке методики НДКТ скрининга рака легкого, группа ученых из ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ» разрабатывает концепцию масштабного проекта «Ультра-НДКТ 2.0» [9, 51]. Проект, в перспективе, помимо скрининга рака легкого, будет дополнен оценкой кальцинации коронарных артерий, объема сердечного жира, диаметра грудной

аорты, легочного ствола, плотности печени, что в конечном итоге должно снизить лучевую нагрузку на пациента и предоставить больше данных для врачей онкологов о распространенности выявленного злокачественного образования. Необходимо продолжать работу в этой сфере с целью выработки эффективных протоколов НДКТ, для ограничения время сканирования и снижения лучевой нагрузки для пациентов, а также дополнения других методик, таких как ОФЭКТ, что в перспективе должно улучшить возможности скрининга рака легкого [112].

Третьей тенденцией является перспектива использования искусственного интеллекта для ранней диагностики рака лёгкого [30, 34, 38, 64]. За счет применения методик построения нейронных сетей с использованием технологий глубинного обучения современные российские и зарубежные ученые разрабатывают алгоритмы анализа изображений рентгенорадиологических исследований [32, 63]. Первые успехи показывают, что применение такой методик может быть мощным методом анализа, однако, существует определенное количество ошибок на этапе заключения. Поэтому, на данный момент предполагается использовать эту методику для частичной автоматизации части работы лучевого специалиста и подготовки для него лишь приоритетных для анализа случаев, в которых компьютерный алгоритм замечает патологию [31]. При этом данная модель требует длительных проверок и клинических испытаний, прежде чем возможности искусственного интеллекта будут применены в рутинной практике [33].



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика обследованных больных

В настоящем комплексном рентгенорадиологическом исследовании проанализированы результаты клинических и лучевых исследований 105 пациентов с клиничко-рентгенологическим подозрением на рак лёгкого: 95 больных с диагнозом рак лёгкого, имеющих гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение заболевания и 10 больных группы сравнения с другими диагнозами. Кроме этого, были проанализированы результаты клиничко-рентгенорадиологических исследований у 133 пациентов с ХОБЛ и 72 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких на предмет встречаемости неопластических процессов у этой категории больных. Все пациенты проходили стационарное обследование на отделении компьютерной томографии №1, №2, №3 кафедры рентгенологии и радиационной медицины и лечение в клиниках торакальной хирургии и онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в период с 2015 по 2019 год. Степень ХОБЛ оценивалась согласно классификации глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) пересмотра 2018г. Использование мультидисциплинарного подхода включало анализ клиничко-лабораторных и морфологических данных (по результатам гистологического и/или гистохимического подтверждения). Окончательный диагноз устанавливался в стационаре у всех пациентов.

Возраст пациентов находился в диапазоне от 27 до 86 лет, средний возраст составил  $62,3 \pm 12,3$  года. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

При поступлении в стационар в ходе опроса и сбора анамнестических данных у большинства пациентов были выявлены различные факторы риска, которые

способствовали возникновению онкологического процесса в лёгких. Распределение больных с учётом полученных данных представлено в таблице 2.

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту и полу подозрением раком лёгкого

Возраст (полных лет)	Пол				Всего	
	Мужчины		Женщины			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 45 лет	32	14,8	16	17,1	48	15,5
46-60 лет	89	41,2	39	41,5	128	41,3
61-70 лет	82	38,0	29	30,8	111	35,8
Старше 71 года	13	6,0	10	10,6	23	7,4
Всего	216	69,7	94	30,3	310	100

Таблица 2 – Распределение больных раком лёгкого с учетом факторов риска

Фактор риска	Пациенты	
	Абс.	%
Курение	242	78,1
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	236	76,2
Профессиональная вредность	67	21,6

Нами были проанализированы жалобы у 105 пациентов, проходивших лечение в условиях отделения торакальной онкологии при поступлении в стационар (таблица 3), которые фиксировались в истории болезни.

Согласно проанализированным данным не было получено специфических жалоб более характерных для рака лёгкого, однако, следует отметить, что у большинства пациентов преобладали жалобы на слабость, одышку, кашель.

Из 105 больных были прооперированы 65 человек. 40 пациентам оперативное лечение не проводилось ввиду нерезектабельности опухоли или общих противопоказаний. Виды и объемы лечения представлены в таблице 4.

Таблица 3 – Распределение больных раком лёгкого с учетом жалоб при поступлении в стационар

Основные жалобы	Пациенты	
	Абс.	%
Общая слабость	103	98
Одышка	102	97
Кашель	83	79
Сухой кашель	19	18
Продуктивный кашель	64	60,9
Кровохарканье	48	45,7
Осиплость голоса	66	62,9
Субфебрильная температура	27	25,7
Снижение массы тела	23	21,9
Боль в груди, позвоночнике	18	17,1

Таблица 4 – Виды и объемы лечения у больных раком лёгкого

Вид операции	Количество больных	
	Абс.	%
1	2	3
Атипичная резекция лёгкого	12	12,76
Лобэктомия	12	12,76
Краевая резекция доли	6	6,4
Атипичная резекция сегмента	3	3,1

Продолжение таблицы 4

1	2	3
Пневмонэктомия	11	11,7
Аргоноплазменная коагуляция	40	42,5
Фотодинамическая терапия опухоли	40	42,5
Полихимиотерапия (ПХТ)	48	51,0

В работе использована гистологическая классификация рака лёгкого, принятая Всемирной организацией здравоохранения в 1981 году (с изменениями от 2017 года). Структура гистологических типов опухоли в исследуемых группах больных представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Гистологические типы опухолей у больных раком лёгкого

Тип рака лёгкого	Число больных	
	Абс.	%
Аденокарцинома	47	50,0
Из них муцинозная аденокарцинома	17	18,1
Плоскоклеточный рак	21	18,1
Мелкоклеточный рак	17	17,0
Недифференцированный немелкоклеточный рак	20	14,9
Итого	95	100

У половины больных в исследуемой группе диагностировали аденокарциному (n=47, 50,0%), плоскоклеточный рак лёгкого был определен у 17 (18,1%) пациентов. Мелкоклеточный рак лёгкого диагностирован у 16 (17,0%) больных.

## 2.2 Методы комплексного рентгенорадиологического исследования

В работе проведен анализ результатов лучевых методов исследования: рентгенологических методик – рентгенография (РГ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в том числе в режиме ангиосканирования; методик радионуклидной диагностики - однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Tc-99m-МАА, с цитратом Ga-67, остеосцинтиграфия и магнитно-резонансной томографии легких и других областей, в том числе с контрастированием. Сведения о выполненных рентгенорадиологических исследованиях приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Краткая характеристика выполненных рентгенорадиологических исследований

Метод	Число больных	%	Частота выполнения	Количество выполненных исследований
РГ	105	100	1,4	145
КТ	105	100	2,1	221
КТ-ангиография	105	100	2,1	221
ОФЭКТ с 99mTc-МАА	62	59	1,03	64
ОФЭКТ с цитратом Ga-67	12	10,9	1	12
Остеосцинтиграфия	36	34,3	1	36
МРТ лёгких с контрастированием	3	1,2	1	1
МРТ других областей	17	16,1	1	17
МРТ других областей с контрастированием	17	16,1	1	17
ПЭТ/ПЭТ-КТ	6	5,7	1	6

Рентгенография у части больных была произведена неоднократно. Компьютерная томография, в том числе с введением йодсодержащего контрастного препарата, была выполнена всем пациентам. Однофотонная компьютерная томография с  $^{99m}\text{Tc}$ -МАО была выполнена 62 (59%) пациентам. Однофотонная компьютерная томография с цитратом галлия-67 была выполнена 11 (10,5%) больным. В ряде случаев протокол лучевого исследования был дополнен проведением остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии с внутривенным введением парамагнитного контрастного препарата.

Диагностическое МСКТ сканирование проводилось на 16 и 64 срезовых рентгеновских мультиспиральных компьютерных томографах. Сканирование в условиях МСКТ проводилось с внутривенным болюсным введением неионного йодсодержащего контрастного препарата с небольшой толщиной среза (2–3 мм), что способствовало выявлению минимальных дефектов заполнения сосудистого русла контрастным веществом. Напряжение составляло 120 кВТ, экспозиция одного среза — 90 мАс, шаг спирали (pitch) — 3,5 толщина среза — 0,5 см, инкремент реконструкции — 3 мм.

Выполнение ОФЭКТ с использованием РФП-макроагрегатов альбумина (МАО) с постобработкой на программно-аппаратном комплексе с использованием программы для ЭВМ «Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)» помогало в выявлении и количественной оценке нарушений перфузии как в пораженном опухолью лёгком, так и контрлатеральном лёгком, что в дальнейшем влияло на тактику хирургического вмешательства, в ряде случаев определяло применение методов фотодинамической терапии и аргоноплазменной коагуляции при нерадикальных резекциях [3, 4, 46]. Оценка перфузии проводилась в пораженном и контрлатеральном лёгком в процентах, при норме, принятой за 100%. Локальные и диффузные нарушения от 50 % и меньше от должной нормы, трактовались как тяжелые.

Для уточняющей диагностики регионарного и отдаленного метастазирования части пациентов была проведена ОФЭКТ с цитратом Ga-67. Механизм накопления цитрата Ga-67 в опухолях комплексный, а его поведение аналогично

ионам железа. После внутривенного введения он переносится трансферрином в органы, ткани, имеющие на своей поверхности повышенную концентрацию рецепторов трансферрина. Кроме того, цитрат Ga-67 способен включается в опухоли за счет повышенной проницаемости мембраны опухолевых клеток, а также за счет пониженной рН внутри опухолевых клеток вследствие повышенной гликолитической активности опухолевой ткани. В нашем исследовании препарат вводили в максимальной дозе от 1,5 МБк на 1 кг веса обследуемого пациента, исследование проводили через 72 часа, всем больным выполняли скан всего тела (в передней и задней проекциях), затем ОФЭКТ грудной клетки и дополнительно всех зон интереса (как правило - голова и шея, брюшная полость и малый таз). Такие условия исследования оказались наиболее информативно значимыми. При выполнении ОФЭКТ визуальный анализ изображений проводят по трем проекциям, как правило, около 120 сканов, по цветовой шкале, дополнительно выполняется анализ трехмерного изображения, которое дает представление о наличии, локализации, распределении препарата. Визуализация РФП на сцинтиграмме в области печени принимается за 100 %, что соответствует норме. При обработке данных сцинтиграмм с цитратом Ga-67 с помощью программного обеспечения компьютера и манипулируя клавишей отсечки фона, добиваются 25%-включения РФП в область средостения, что соответствует 0 степени активности патологического процесса; включение РФП в область средостения в пределах 26–30 % — I степень; 31–35 % — II степень и больше 35 % — III степень. Цветовая шкала желтого и фиолетового цветов отражает III степень и свидетельствует о резко выраженном нарушении функции лимфоидной ткани, красный составляет II степень, голубой — I степень, сине-зеленый цвет — 0 степень (норма).

Радионуклидное исследование костей скелета (остеосцинтиграфия) выполнялось в ряде случаев с целью диагностики метастатического процесса в костях скелета при раке легкого. Остеосцинтиграфия выполнялась на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США). Для проведения остеосцинтиграфии использовался радиофармпрепарат «Пирфотех Тс-99м» (ООО «Диамед», Россия) или его аналоги. РФП вводится в дозе 3-6 МБк/кг.

Статическое сканирование костей скелета выполнялось через 2-3 часа после внутривенной инъекции РФП, сразу после опорожнения мочевого пузыря. Положение пациента лежа на спине, руки вдоль туловища. Обследование проводится в режиме Whole Body scan, который позволяет получить полное изображение скелета человека. Сканирование проводится в течение 15-25 минут, запись в матрицу 256\*1024. Лучевая нагрузка, получаемая больным –  $4,2 \pm 1,3$  мЗв.

Поражение костей при раке легкого визуализируется на полученных скинтиграммах как очаги гиперфиксации радиофармпрепарата. При положительном результате остеосцинтиграфии область поражения прицельно дообследуется при помощи компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

С целью описания и критериальной оценки выявленных одиночных очагов в лёгком в работе использовались критерии, разработанные и принятые Флейшнеровским обществом [121, 156].

По рекомендациям Флейшнеровского общества к впервые выявленным при компьютерной томографии образованиям в легких относятся очаги размерами менее 8 мм у пациентов старше 35 лет. На основе факторов риска развития рака легких, в том числе истории курения, воздействия асбеста, урана, радона, или наличия в анамнезе рака легких у ближайших родственников, выделяются несколько групп риска развития рака легкого. При сопоставлении факторов риска и выявленных при компьютерной томографии изменений в легких определяются сроки повторных сканирований.

Очаги высокой плотности:

размер очага:  $\leq 4$  мм:

- группа пациентов низкого риска развития рака легкого: не нуждается в КТ-контроле;
- группа пациентов с высокой степенью риска развития рака легкого: контроль через 12 месяцев, и если никаких изменений, не требуется никаких дальнейших лучевых исследований;

размер очага: 4-6 мм:



- группа пациентов низкого риска развития рака легкого: контроль через 12 месяцев, и если никаких изменений, не требуется никаких дальнейших лучевых исследований;

размер очага: 6-8 мм:

- группа пациентов низкого риска развития рака легкого: первый контроль через 6-12 месяцев, а затем в период 18-24 месяца, при отсутствии изменений;
- группа пациентов с высокой степенью риска развития рака легкого: первый контроль через 3-6 месяцев, а затем в 9-12 и 24 месяца, при отсутствии динамики;

размер очага: >8 мм:

- пациенты как с высоким, так и с низким риском развития рака легких:
  - контрольные КТ на 3, 9 и 24 месяц;
  - динамическая КТ, ПЭТ, и/или биопсия легкого. Примечание: оценке подлежит недавно обнаруженный единичный очаг у лиц 35 лет и старше;
- пациенты с низким уровнем риска: минимальный стаж или полное отсутствие стажа курения и/или других известных факторов риска;
- пациенты с высокой степенью риска: длительный стаж курения или других известных факторов риска (рак легкого у близких родственников, воздействие асбеста, радона, урана);
- если очаг имеет размеры до 8 мм, частично солидное строение или плотность по типу матового стекла требуется дополнительное исследование через 24 месяца, чтобы исключить наличие у пациента медленно растущей аденокарциномы.

Субсолидные очаги:

единичный очаг плотностью «матового стекла»:

- размер очага  $\leq 5$  мм:
  - не требует КТ- контроль
- размер очага  $> 5$  мм:

- КТ – контроль через 3 месяца, а затем ежегодные КТ – исследования в течение не менее 3-х лет;

единичный частично плотный очаг:

- первичное контрольное КТ исследование через 3 месяца;
  - если очаг сохраняется и его солидный компонент  $<5\text{мм}$  – ежегодное контрольное КТ в течение не менее 3-х лет;
  - если очаг сохраняется и его солидный компонент  $\geq 5\text{ мм}$  - биопсия или хирургическая резекция.

Множественные субсолидные очаги:

- очаги плотностью «матового стекла  $\leq 5\text{мм}$  – контрольное КТ через 2,4 года;
- очаги плотностью «матового стекла  $>5\text{мм}$ , без основного самого крупного очага:
  - первичное контрольное исследование через 3 месяца, затем ежегодное контрольное КТ- исследование в течение не менее 3-х лет;
- определяется доминантный очаг с солидным или частично солидным компонентом:
  - первичное контрольное исследование через 3 месяца;
  - если очаг персистирует - биопсия или хирургическая резекция (особенно при наличии солидного компонента размерами более 5мм).

В ряде случаев комплексное исследование дополнялось магнитно-резонансной томографией лёгких с внутривенным введением парамагнитного контрастного препарата.

Магнитно-резонансную томографию груди выполняли на магнитно-резонансном томографе GE Signa XdXt (General Electric, Америка) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

Перед началом МР-исследования с пациентом проводилась беседа о цели проведения процедуры, технике проведения и предупреждали о необходимости

выполнения команд оператора для задержки дыхания при выполнении программ.

В момент укладки пациента на стол МР-томографа пациенту выполняли установку катетера локтевой вены и устанавливали электроды для выполнения программ с кардиосинхронизацией.

Исследование проводили с использованием поверхностной радиочастотной катушки для тела с подключением всех сегментов (8Ch Body Array).

Исследование проводилось горизонтально лёжа на спине, ногами вперед, руки располагались над головой. Положение пациента и отдельных частей его тела во время сканирования не изменялось.

Все программы выполнялись по команде оператора с задержкой дыхания пациентом на обычном вдохе. Длительность задержки дыхания составляла 20 секунд.

Протокол исследования включал в себя следующие импульсные программы:

1. T2 Single Shot Technique Breath-hold Parallel Imaging Technique,
2. T2 Single Shot Technique Breath-hold Fat Saturation Parallel Imaging Technique,
3. T1 Dual Echo Breath-hold Parallel Imaging Technique,
4. T1 Dual Echo Breath-hold Fat Saturation Parallel Imaging Technique,
5. T1 Breath-hold Parallel Imaging Technique,
6. T1 Breath-hold Fat Saturation Parallel Imaging Technique,
7. Diffusion Weight Imaging  $b=800$ .

МР-последовательности были унифицированы и имели схожие параметры. Параметры сканирования представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Параметры сканирования МР-программ

Параметр	Значение
Толщина среза (мм)	5,0
Матрица получаемого изображения (пиксел x пиксел)	400x400
Количество изображений в серии	56

Специальная ИП с диффузионно-взвешенными изображениями (DWI) проводилась для уточнения степени инвазии опухоли в стенку грудной клетки с вычислением карт свободной диффузии молекул воды. Фактор взвешенности составил  $b=800$ . Изображения были получены в аксиальной плоскости и, учитывая наличие кардиосинхронизации, имели достаточное качество изображения, что позволило диагностически проанализировать полученные изображения, несмотря на артефакты от сердечной мышцы.

Перед и после внутривенного контрастного усиления были выполнены T1 импульсные программы для последующего выполнения методики субтракции для разграничения зоны опухолевого поражения.

### 2.3 Классификация TNM рака легкого, 8-ой пересмотр

TNM классификация рака лёгкого разработана международной ассоциацией по изучению рака легких (IASLC) и вступила в силу с 2017 года [163], по которой основными критериями оценки характеристики опухоли являются:

- T для оценки первичной опухоли,
- N для поражения лимфатических узлов,
- M для оценки наличия метастатического поражения,
- T-классификация выполняется с использованием КТ,
- N-и M-классификации с использованием КТ и ПЭТ-КТ.

Ниже предоставлены в таблицах 8, 9, 10, 11 классификации TNM 8-го пересмотра рака легкого [163].

Таблица 8 -Т – первичная опухоль

TNM	Критерий
1	2
Tx	достоверных данных для оценки первичной опухоли недостаточно, оценка невозможна, или опухоль доказана путем обнаружения злокачественных клеток в мокроте или бронхоальвеолярном лаваже, но не определяется методами визуализации
T0	опухоль достоверно не определяется
Tis	преинвазивная карцинома/ карцинома in situ (на месте)
T1	в наибольшем измерении опухоль достигает 3 см или меньше, окружена легочной паренхимой или висцеральной плеврой, признаков инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии не диагностировано
T1(mi)	минимально инвазивная аденокарцинома
T1a	опухоль 1 см в диаметре или менее в наибольшем измерении
T1b	опухоль от 1 до 2 см в диаметре в наибольшем измерении
T1c	опухоль от 2 до 3 см в диаметре в наибольшем измерении
T2	опухоль от 31 до 50 мм в диаметре в наибольшем измерении, или опухоль в сочетании: с вовлечением главного бронха, независимо от расстояния до карины, но без её поражения, с поражением висцеральной плеврой, с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который располагается в прикорневых отделах, вовлекает часть легкого или все легкое
T2a	опухоль от 31 до 40 мм в диаметре в наибольшем измерении, или размер не может быть определен (например, когда опухоль неотделима от ателектаза)
T2b	опухоль от 41 до 50 мм в диаметре в наибольшем измерении
T3	опухоль от 51 до 70 мм в диаметре в наибольшем измерении, или прямая инвазия в: грудную стенку (включая париетальную плевру и опухоли верхней борозды), диафрагмальный нерв, париетальный перикард, или определяются метастатические опухолевые узлы или узел в патологически измененной доле

1	2
T4	опухоль более 70 мм в диаметре в наибольшем измерении, или поражение: диафрагмы, средостения, сердца, крупных сосудов, трахеи, возвратного гортанного нерва, пищевода, тела позвонка, бифуркации трахеи, висцерального перикарда, метастатические узелки (узел) в других ипсилатеральных долях

Таблица 9 - N – вовлечение регионарных лимфатических узлов

TNM	Критерий
Nx	Достоверных данных для регионарных лимфатических узлов недостаточно или оценка невозможна
N0	Метастазов в регионарных лимфатических узлах достоверно не определяется
N1	Определяются метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных корневых лимфатических узлах, или метастазы во внутрилегочных лимфатических узлах, включая прямое поражение лимфатических узлов
N1a	поражены лимфатические узлы одного N1 коллектора
N1b	поражены лимфатические узлы нескольких N1 коллекторов
N2	метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или субкаринальных лимфатических узлах
N2a1	поражены лимфатические узлы одного коллектора N2 без вовлечения лимфатических узлов коллектора N1 (скип-метастаз)
N2a2	поражены лимфатические узлы одного коллектора N2 с вовлечением лимфатических узлов коллектора N1
N2b	множественное вовлечение лимфатических узлов коллектора N
N3	метастазы в контрлатеральных медиастинальных, hilarных, любых лестничных или надключичных лимфатических узлов

Таблица 10 - M – отдаленные метастазы

TNM	Критерий
M0	нет отдаленных метастазов
M1	отдаленные метастазы есть
M1a	опухолевые узлы в контрлатеральном легком, опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардальный выпот
M1b	одиночный отдаленный опухолевый узел
M1c	множественные внелегочные метастазы в одном или нескольких органах

Итоговое TNM стадирование:

- 0 стадия
  - TNM стадия: Tis, N0, M0
- Ia стадия
  - TNM стадия: T1a, N0, M0
- Ib стадия
  - TNM стадия: T2a, N0, M0
- IIa стадия
  - TNM стадия: T2b, N0, M0
- IIb стадия
  - TNM стадия: T1-T2, N1, M0 или T3, N0, M0
- IIIa стадия
  - TNM стадия: T1-T2, N2, M0 или T3-T4, N1, M0 или T4, N0, M0
- IIIb стадия
  - TNM стадия: T1-T2, N3, M0 или T3-T4, N2, M0
- IIIc стадия
  - TNM стадия: T3-T4, N3, M0

- IVa стадия
  - TNM стадия: любая T, любая N, с M1a/M1b
- IVb стадия
  - TNM стадия: любая T, любая N, с M1c.

Таблица 11 - Степени тяжести рака легкого (TNM классификация 8-го пересмотра, 2017 года) и стратегии лечения рака легкого

Степень	T	N	M	Варианты лечения
1	2	3	4	5
скрытый рак	x	0	0	наблюдение
степень 0	is	0	0	
степень IA1	1(mi)	0	0	хирургическое лечение
	1a	0	0	
степень IA2	1b	0	0	
Степень	T	N	M	Варианты лечения
степень IA3	1c	0	0	хирургическое лечение
степень IB	2a	0	0	
степень IIA	2b	0	0	хирургическое лечение, дополненное химиотерапией
степень IIB	1a, 1b, 1c	1	0	
	2a	1	0	
	2b	1	0	
степень IIIA	3	0	0	
	1a, 1b, 1c	2	0	радиотерапия или радиохимиотерапия, в отдельных пациентов хирургическое лечение, дополненное химиотерапией или радиотерапией
	2a, b	2	0	
	3	1	0	
4	0, 1	0		
степень IIIB	1a, 1b, 1c	3	0	радиотерапия или радиохимиотерапия
	2a, 2b	3	0	
	3	2	0	
	4	2	0	



Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
степень IIIС	3	3	0	радиохимиотерапия или химиотерапия
	4	3	0	
степень IVA	любая	любая	1a, 1b	химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия или симптоматическое лечение
степень IVB	любая	любая	1c	

Необходимо отметить некоторые особенности применения TNM стадирования:

- 1) если имеются данные о поражении опухолевым лимфатическим узлом анатомической структуры – эта ситуация влияет на критерий N, но не влияет на T-критерий;
- 2) имеются особенности стадирования в случае наличия инвазии опухоли в окружающую клетчатку: так вовлечение клетчатки корня лёгкого классифицируется как T2a, поражение париетального перикарда как T3, поражение медиастинальной клетчатки как T4, таким образом, что поражение клетчатки, окружающей перикард, не расценивается как T4;
- 3) при этом важно выбирать правильную категорию T критерия, которая устанавливается по наихудшему показателю;
- 4) такой вариант рака лёгкого, как рак Панкоста следует относить к T4 стадии, если в результате комплексного обследования были определены убедительные признаки поражения корешков C8 нерва и выше расположенных нервов, инвазия в плечевое сплетение, подключичные вены и артерии, тела, замыкательные пластинки расположенных рядом позвонков и/или опухоль пролабирует в позвоночный канал на данном уровне. В случае инвазии опухоли только в корешки Th1-Th2 позвонков – такая опухоль может быть расценена как T3.

## 2.4 Классификация регионарных лимфатических узлов, утвержденная Международной ассоциацией по изучению рака легких (IASLC)

В настоящее время основной классификацией регионарных лимфатических узлов является классификация, принятая Международной ассоциацией по изучению рака легких (IASLC) в 2009 году [163]. Эта классификация представлена в таблице 12.

Таблица 12 – анатомическое определение для каждого регионарного лимфатического узла и группировка узлов по зонам, предложенная Международной ассоциацией по изучению рака легких (IASLC)

Группа лимфатических узлов	Расположение
1	2
1. Надключичные лимфатические узлы	
1. Нижние шейные, надключичные и лимфатические узлы вырезки грудины (левые (L) и правые (R)).	Располагаются по обе стороны от срединной линии трахеи в нижней трети шеи и надключичных областях, верхней границей является нижний край перстневидного хряща, нижней - ключицы и яремная вырезка рукоятки грудины. 1R - обозначает правосторонние узлы, 1L - левосторонние узлы в этой области.
Группа лимфатических узлов	Расположение
	Для группы 1 лимфатического узла средняя линия трахеи служит границей между 1R и 1L.
2-4. Верхние медиастинальные лимфатические узлы	

1	2
2. Верхние паратрахеальные лимфатические узлы	<p>2L - Левые верхние паратрахеальные располагаются вдоль левой стенки трахеи, от верхнего края рукоятки грудины до верхнего края дуги аорты.</p> <p>2R - Правые верхние паратрахеальные располагаются вдоль правой стенки трахеи и спереди от трахеи до ее левой стенки, с уровня верхнего края рукоятки грудины до нижней стенки левой плечеголовной вены в зоне пересечения с трахеей.</p>
3. Преваскулярные и ретротрахеальные (превертебральные) лимфатические узлы	<p>Лимфатические узлы 3 группы не примыкают к трахее в отличие от лимфатических узлов 2 группы. Они подразделяются на: 3А - кпереди от сосудов, 3Р - позади пищевода/превертебрально.</p> <p>3А - преваскулярные лимфатические узлы не примыкают к трахее как узлы 2 группы, а располагаются кпереди от сосудов (от задней стенки грудины, до передней стенки верхней полой вены справа и передней стенки левой сонной артерии слева)</p> <p>3Р - превертебральные (ретротрахеальные) располагаются в заднем средостении, не примыкают к трахее как узлы 2 группы, а локализуются кзади от пищевода.</p>
4. Нижние паратрахеальные лимфатические узлы	<p>4R - Нижние паратрахеальные от пересечения нижнего края плечеголовной вены с трахеей до нижней границы непарной вены, вдоль правой стенки трахеи до ее левой стенки.</p> <p>4L - Нижние паратрахеальные от верхнего края дуги аорты до верхнего края левой главной легочной артерии</p>
5-6. Лимфатические узлы аортопульмональной группы	

1	2
5. Субаортальные лимфатические узлы (аортопульмонального окна)	<p>Субаортальные лимфатические узлы располагаются в аортопульмональном окне, латеральнее артериальной связки, они расположены не между аортой и легочным стволом, а латеральнее них.</p> <p>Верхняя граница: нижняя граница дуги аорты.</p> <p>Нижняя граница: верхний край левой главной легочной артерии.</p>
Группа лимфатических узлов	Расположение
6. Парааортальные лимфатические узлы	<p>Парааортальные лимфатические узлы лежат спереди и сбоку от восходящей части дуги аорты.</p> <p>Верхняя граница: линия, направленная по касательной к верхней границе дуги аорты.</p> <p>Нижняя граница: нижняя граница дуги аорты.</p>
7-9. Нижние медиастинальные лимфатические узлы	
7. Подкаринальные лимфатические узлы	<p>Верхняя граница: карина трахеи.</p> <p>Нижняя граница: верхняя граница нижней доли бронха слева; нижняя граница бронха промежуточная справа.</p>
8. Параэзофагеальные лимфатические узлы	<p>Эти лимфатические узлы ниже подкаринальных лимфатических узлов и распространяются каудальнее до диафрагмы.</p>
9. Лимфатические узлы легочной связки	<p>Данные лимфатические узлы лежат в пределах легочной связки, в том числе и по ходу нижней легочной вены.</p> <p>Верхняя граница: нижняя легочная вена.</p> <p>Нижняя граница: диафрагма.</p>
<p>10-14. Корневые, долевыe и (суб) сегментарные лимфатические узлы</p> <p>Все лимфатические узлы 10-14 групп являются N1 узлами, так как они находятся вне средостения.</p>	

1	2
10. Корневые лимфатические узлы	Включает в себя узлы, непосредственно примыкающие к основному бронху и грудным сосудам, включая проксимальные участки легочных вен и главную легочную артерию. Верхняя граница: нижний край непарной вены справа; верхний край легочной артерии слева. Нижняя граница: междолевая область с обеих сторон.
11. Междолевые лимфатические узлы	Расположены между долевыми бронхами. 11S: между верхнедолевой бронхом и промежуточным бронхом справа. 11I: между средними и нижними бронхами справа.
12. Долевые лимфатические узлы	Располагаются рядом с долевыми бронхами.
13. Сегментарные лимфатические узлы	Прилегают к сегментарным бронхам.
14. Субсегментарные лимфатические узлы	Располагаются рядом с субсегментарными бронхами.

## 2.5 Радиационная безопасность обследуемых пациентов и персонала

В работе основным условием проведения лучевых видов исследований являлось соблюдение требований и правил радиационной безопасности исследований [21]. Для выполнения всего спектра рентгенорадиологических исследований, представленных в работе, лечащий врач отделения торакальной онкологии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова составлял в истории болезни эпикриз на исследование, согласно выявленным клиническим показаниям, и направление на исследование, где указывалась его цель.

С целью соблюдения действующих норм и правил радиационной безопасности пациента и персонала (НРБ-96, Санитарные правила и нормативы

СанПиН 2.6.1.1192-03 и ОСПОРБ-99/2010 (СП 2.6.1.2612-10) все обследованные пациенты подписывали информированное согласие на проведение лучевых методов исследования.

Значение индивидуальной эффективной дозы облучения пациента фиксировалось в листе учета дозовых нагрузок и в журналах учета радиологических и рентгенологических исследований. В ходе работы нами подсчитывались дозы полученные пациентами при проведении сцинтиграфических исследований: лучевая нагрузка на пациента составляла от 1,2 мЗв до 1,8 мЗв. При проведении МСКТ лучевая нагрузка составляла от 2,8 мЗв до 6,1 мЗв. При проведении совмещенного ОФЭКТ – КТ исследования мы суммировали дозы пациентов полученные при обоих исследованиях.

## 2.6 Методы статистической обработки материала

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием пакетов прикладных программ: Statistica for Windows 8.0, SPSS v.22 for Windows, SAS for Windows - для статистического анализа, MS Office 2010 – для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм [43]. Использовали стандартные методики, применяемы для оценки результатов медико – биологических исследований. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При анализе полученных данных проводилось описание изучаемых параметров в группах, оценка значимости различия количественных и качественных показателей.

Анализ выживаемости пациентов с применением непараметрических методов статистической обработки (лог-ранговый критерий) с применением регрессионной модели Кокса с целью проверки независимых эффектов ряда факторов риска и построением кривых выживаемости Каплана-Мейера [43].

Характеристики обследованных групп были проанализированы методами описательной статистики и представлены как выборочное среднее (M),

стандартное отклонение ( $m$ ). Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Для корреляционного анализа применялся расчет средних величин показателей корреляционных отношений по Пирсону ( $r$ ). Связь между показателями оценивалась как сильная при  $r > 0,7$ , средней силы - при  $r$  от 0,3 до 0,7, слабая - при  $r < 0,3$ .

### ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО

Несовершенство алгоритмов ранней и своевременной диагностики рака легкого, несмотря на возможности современных методов лучевого исследования, определяет проблему адекватной оценки распространенности рака легкого на предоперационном этапе.

На сегодняшний день, стандартным диагностическим методом оценки степени распространенности опухолевого процесса в легких является рентгеновская компьютерная томография. Однако в ряде случаев этот метод не позволяет с гарантированной точностью оценить лимфатические узлы с вторичной перестройкой, когда они не имеют видимых изменений. Это ведет к преуменьшению стадии процесса по N-компоненту [19, 21, 60, 74]. Кроме того, в ряде случаев, МСКТ даже в условиях болюсного контрастирования не дает однозначной оценки сосудистого русла пораженного легкого, что создает сложность для определения объема планируемого оперативного вмешательства. Также, зачастую солитарные легочные узелки, визуализированные по данным МСКТ, невозможно интерпретировать однозначно в пользу злокачественного процесса. В таком случае пациенту проводится динамическое наблюдение, в момент которого может произойти регионарное распространение опухолевого процесса

В нашей работе были проанализированы результаты рентгенорадиологических методик, применяемых для выявления новообразований в легких на предоперационном и послеоперационном этапах: стандартная рентгенография, компьютерная томография с применением высокоразрешающей и функциональной методик, МСКТ-ангиография, МРТ с контрастным усилением, ОФЭКТ с Tc-99m-МАА, ОФЭКТ с Ga-67-цитрат, выполненные 105 пациентам с диагнозом - рак легкого, проходивших лечение на отделении торакальной онкологии (распределение обследованных больных по полу и возрасту представлено в таблице 13).



Таблица 13 – Распределение больных по возрасту и полу с другими основными заболеваниями легких

Возраст (полных лет)	Пол				Всего	
	Мужчины		Женщины			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 45 лет	3	2,9	7	6,7	10	9,5
46-60 лет	18	17,1	13	12,4	31	29,5
61-70 лет	26	24,8	14	13,3	40	38,1
Старше 71 года	13	12,4	11	10,5	24	22,9
Всего	60	57,1	45	42,9	105	100

### 3.1 Оценка диагностической ценности рентгеновской компьютерной томографии (РКТ)

Компьютерная томография является методом выбора для определения локализации и других параметров объемного патологического новообразования. Среди характеристик, которые позволяет визуализировать КТ – плотность образования, морфологические особенности, соотношение с окружающими органами и тканями. Для повышения точности стадирования рака лёгкого и оценки инвазии опухоли в прилежащие структуры, возможно проведение КТ с контрастным усилением.

Изучение возможностей компьютерной томографии в диагностике рака лёгкого проводилось в сравнении с интраоперационными данными. В нашей работе мы оценивали основные КТ-признаки новообразований, выявленные при анализе данных полученных изображений: локализацию новообразований (таблица 14) и характеристики опухолевого узла (таблица 15).

Таблица 14 - Локализация рака лёгкого

Локализация новообразования лёгкого	Абс.	%
Центральный рак лёгкого	4	7,8
Периферический рак лёгкого	47	92,2
Правое лёгкое:	24	47,1
– верхняя доля	14	27,5
– средняя доля	5	9,8
– нижняя доля	5	9,8
Левое лёгкое:	27	52,9
– верхняя доля	22	43,1
– нижняя доля	5	9,8

Таблица 15 - Характеристики опухолевого узла

Признак	Абс.	%
1	2	3
– округлая форма	13	25,5
– неправильная форма	38	74,5
– ровные и чёткие контуры	13	25,5
– неровные и нечёткие контуры	38	74,5
Т-критерий согласно классификации TNM		
– Т1а (менее 2 см)	8	15,7
– Т1b (больше 2 см, меньше 3 см)	15	29,4
– Т2а (больше 3 см, меньше 5 см)	18	35,3
– Т2b (больше 5 см, меньше 7 см)	10	19,6
Отношение к стенкам бронхов:		
– культя бронха	33	64,7
– прилежание к стенкам бронхов	11	21,6

1	2	3
– без прилегания к стенкам бронхов	7	13,7
– однородная структура	45	88,2
– неоднородная структура	6	11,8
– вовлечение висцеральной плевры	13	25,5
– вовлечение париетальной плевры	2	3,9

Основные жалобы пациентов на раннем этапе развития рака оказались неспецифичными, среди них чаще выявлялись: сухой или влажный кашель, одышка в покое и физической нагрузке, жалобы на боль в грудной клетке, кровохарканье. При наличии в анамнезе данных о курении и возрасте пациента более 40 лет, алгоритм лучевой диагностики включал в себя проведение рентгенографии, а также КТ грудной полости.

При этом по данным лучевого обследования могла определяться непосредственно сама опухоль в виде узелков, объемных образований или лёгочной консолидации. При центральном раке – от обтурации главного бронха на стороне образования с ателектазами поражённой доли и формированием плотных тяжей к костальной и междолевой плевре до небольших узлов в просвете главных бронхов.

На рисунке 1 представлены изображения КТ исследования больной Б., 1953 года рождения, с подозрением на рак лёгкого. Она находится под наблюдением с 2017 по настоящее время. Изменения в лёгочной ткани в виде одиночного периферического образования высокой плотности по типу «матового стекла» в S1-2 левого лёгкого, которое не меняет размеры и локализацию за всё время наблюдения. Пациентке проводится динамическое наблюдение с целью выработки дальнейшей тактики лечения в случае изменения лучевой картины.

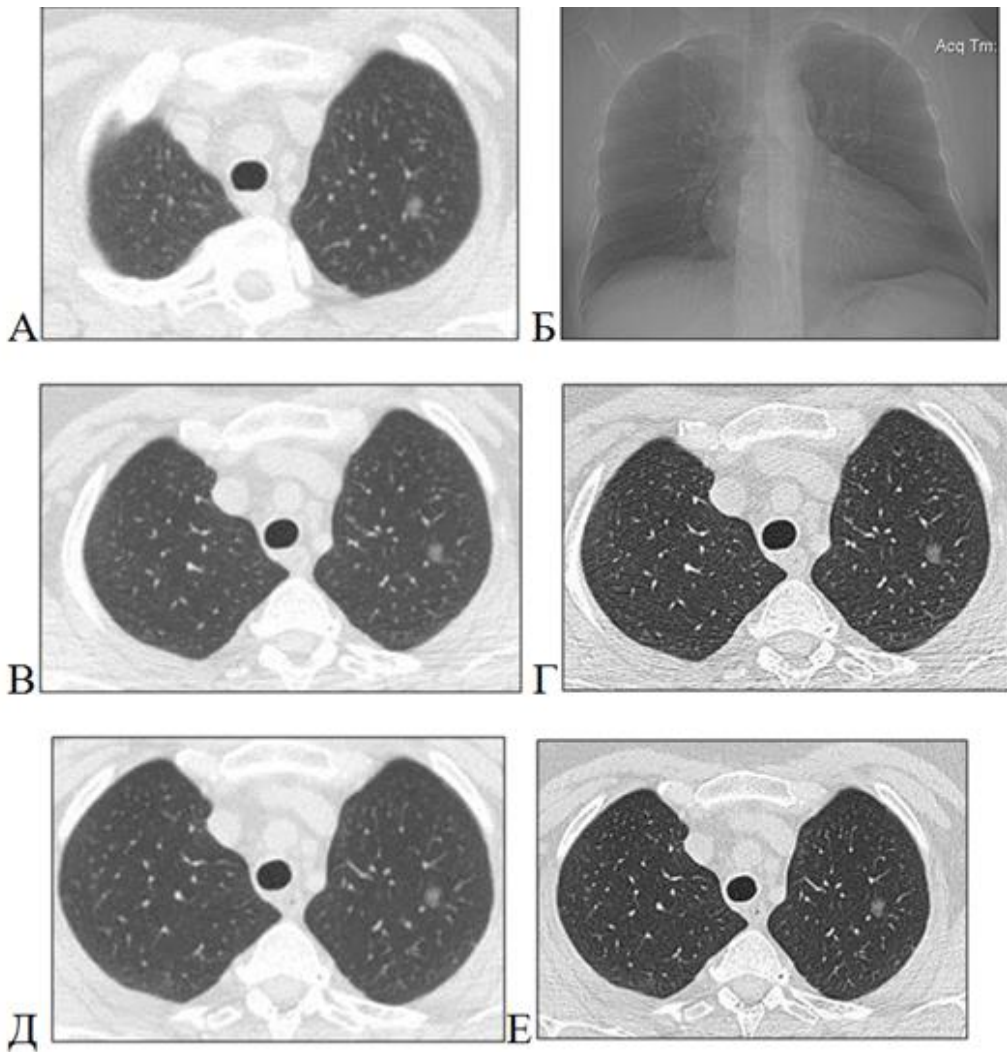


Рисунок 1 – Компьютерные томограммы больной Б., 66 лет, И/Б № 38493/С2018, динамическое наблюдение в 2017 (А, Б), в 2018 (В, Г), в 2019 (Д, Е) годах. В периферических отделах S1-2 динамически сохраняется единичный очаг по типу «матового стекла» с ровными контурами, размерами до 0,9 см.

На рисунке 2 представлены наблюдения больных Б., 57 лет (рис.2 а,б,в,г), с диагнозом плоскоклеточный рак, 3С стадия, с тотальным ателектазом левого легкого с признаками деструкции и больного С., 46 лет, с диагнозом недифференцированный немелкоклеточный рак, 2А стадия (рис. 2д, е).

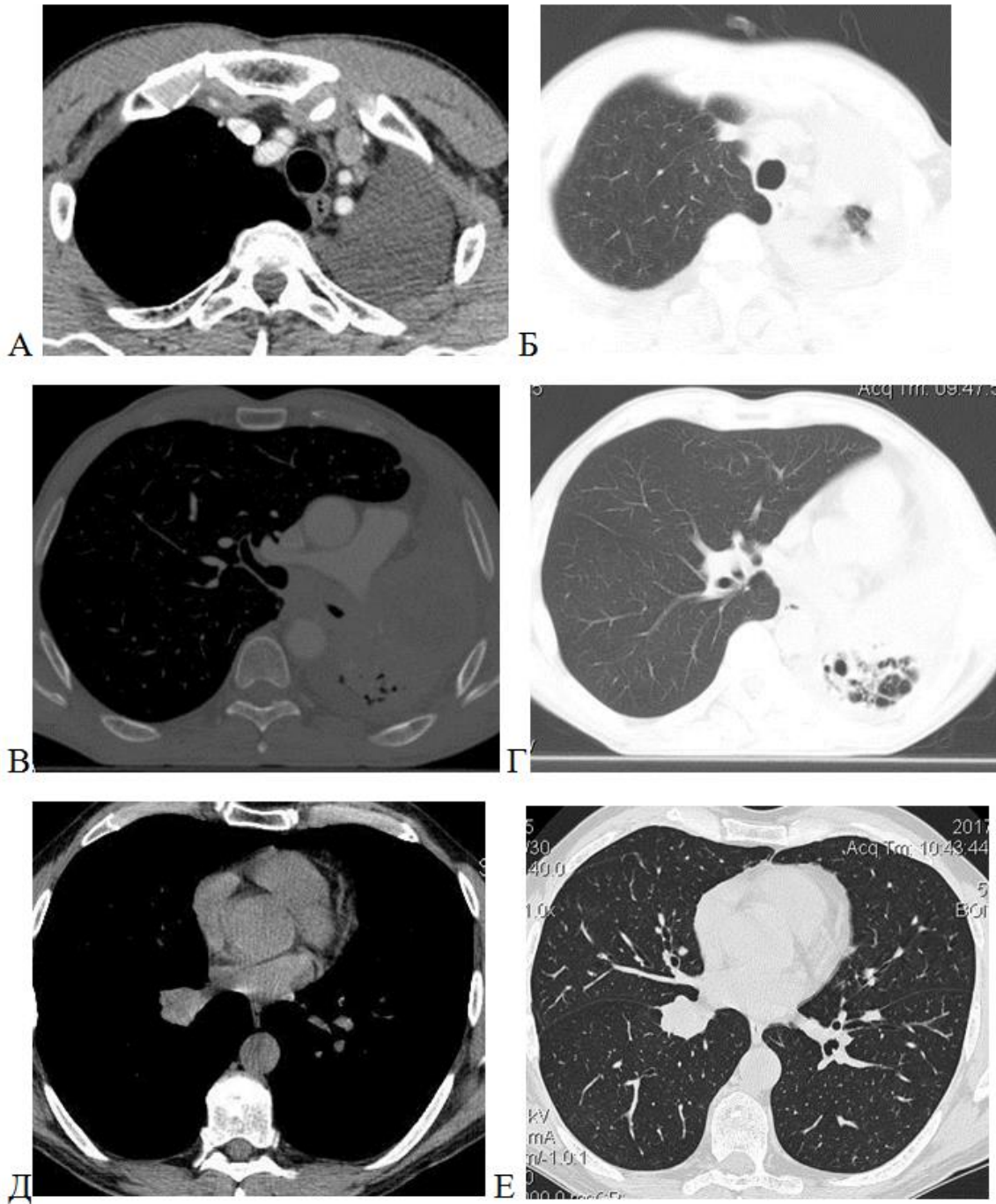


Рисунок 2 - Наблюдения больных Б., 57 лет, И/Б №9599/С2015, с диагнозом плоскоклеточный рак, 3С стадия и больного С., 44 года, И/Б №10592/А17 с диагнозом недифференцированный немелкоклеточный рак, 2А стадия  
 А, Б - на КТ – томограммах в мягкотканом и легочном окне выявляется объемное образование, обтурирующее просвет верхнедолевого бронха левого легкого;  
 В, Г - на КТ – томограммах в мягкотканом и легочном окне выявляется объемное образование, обтурирующее просвет нижнедолевого бронха левого легкого;  
 Д, Е - на КТ – томограммах в мягкотканом и легочном окне определяется обтурация просвета правого нижнедолевого бронха патологическим мягкотканым образованием

При статистической оценке размера опухолевого узла по данным МСКТ в сравнении с постоперационными данными были получены результаты, указывающие на высокую диагностическую корреляционную зависимость ( $p=0,00001$ ,  $r=0,99$ ), размеры удаленного образования были меньше описываемых при КТ на 0,5 - 1,6 см (рис.3). Чувствительность метода МСКТ в выявлении новообразований составила – 69,4%; специфичность – 81,8%.

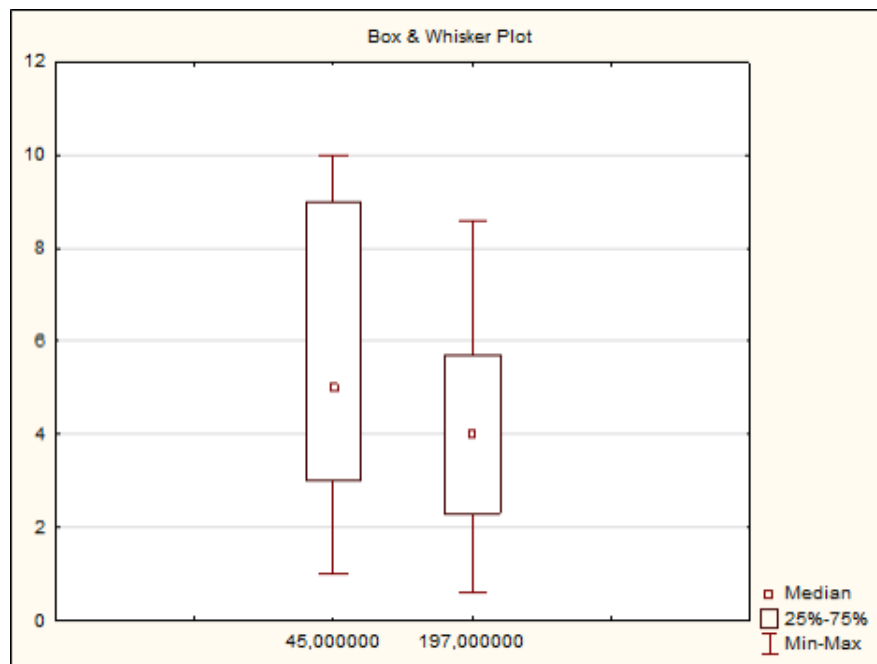


Рисунок 3 - Диаграмма степени разброса размеров новообразования

На диаграмме размаха представлено степень разброса данных размеров образования, выявляемых при МСКТ и по операционным данным. По оси ординат представлены размеры образований в сантиметрах; по оси абсцисс группы наблюдений (группа 45 – размеры по данным КТ; группа 197 – размеры по данным операций).

При выявлении периферического рака лёгкого основным аспектом является обнаружение новообразования мягкотканной плотности в периферических отделах лёгких. Контуры новообразования могут быть вариабельны: от ровных до лучистых. Структура новообразования также может быть различна: от однородной мягкотканой ( $p<0,05$ ), имело высокую степень корреляции  $r=0,77$  с

недифференцированным немелкоклеточным раком, до неоднородной с участками некроза и обызвествлениями ( $p < 0,05$ ), имело высокую степень корреляции  $r = 0,59$  с плоскоклеточным раком, в виде солидного узла или объемного образования при плоскоклеточном раке ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,75$ ) и низкую степень с аденокарциномой ( $r = 0,25$ ). Структура образования имела значение в сроках дожития и развитии осложнений в ходе операций: при однородной мягкотканой структуре образования выживаемость составила более 60% пациентов ( $r = 0,59$ ), осложнения были у 5% ( $r = -0,93$ ); при структуре образований неоднородной с участками некроза и обызвествлениями выживаемость составила более 38% пациентов ( $r = 0,34$ ), осложнения были у 15% ( $r = -0,63$ ). В ряде случаев было отмечены осложнения в виде явлений лимфангита ( $n = 7$ ;  $p < 0,05$ ) с гиповентиляцией соответствующего сегмента лёгкого за счет вовлечения в процесса рядом расположенного сегментарного бронха, что коррелировало в высокой степени ( $r = 0,91$ ) с увеличением стадии патологического процесса. У этих пациентов снижались сроки дожития ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,78$ ).

На прогноз заболевания и сроки дожития влияло появление кровохарканья у 10 пациентов, у которых имело место прорастание опухолевых масс в сосуды малого и большого круга кровообращения (рис. 4).

Кривая синего цвета обозначает пациентов без кровохарканья, красным - с кровохарканьем. По оси абсцисс – накопленная доля выживших; по оси ординат - время (годы).

Кроме того, у всех пациентов с прорастаниями в сосуды легких и грудной клетки выявлялась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) ( $p = 0,001$ ;  $r = 0,96$ ) (рис.5).

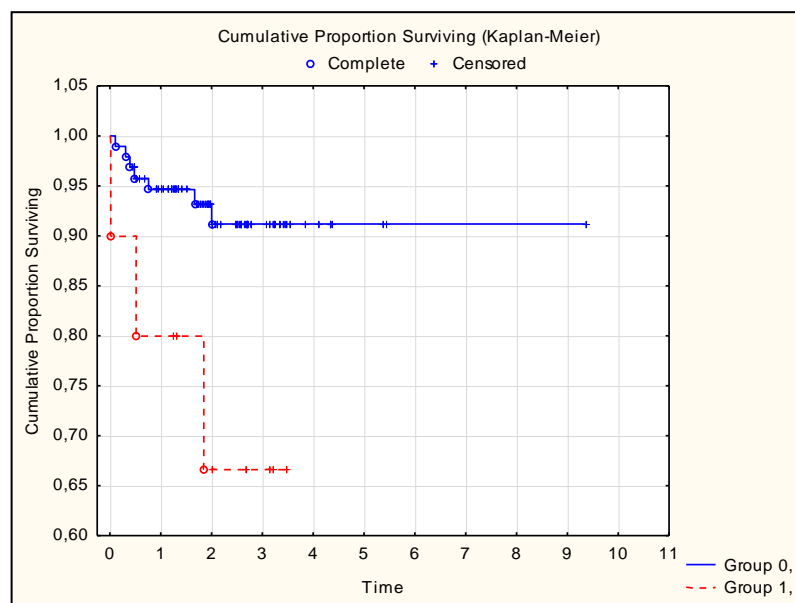


Рисунок 4 - Гистограмма влияния показателя кровохарканья на время дожития у пациентов с 4 стадией заболевания

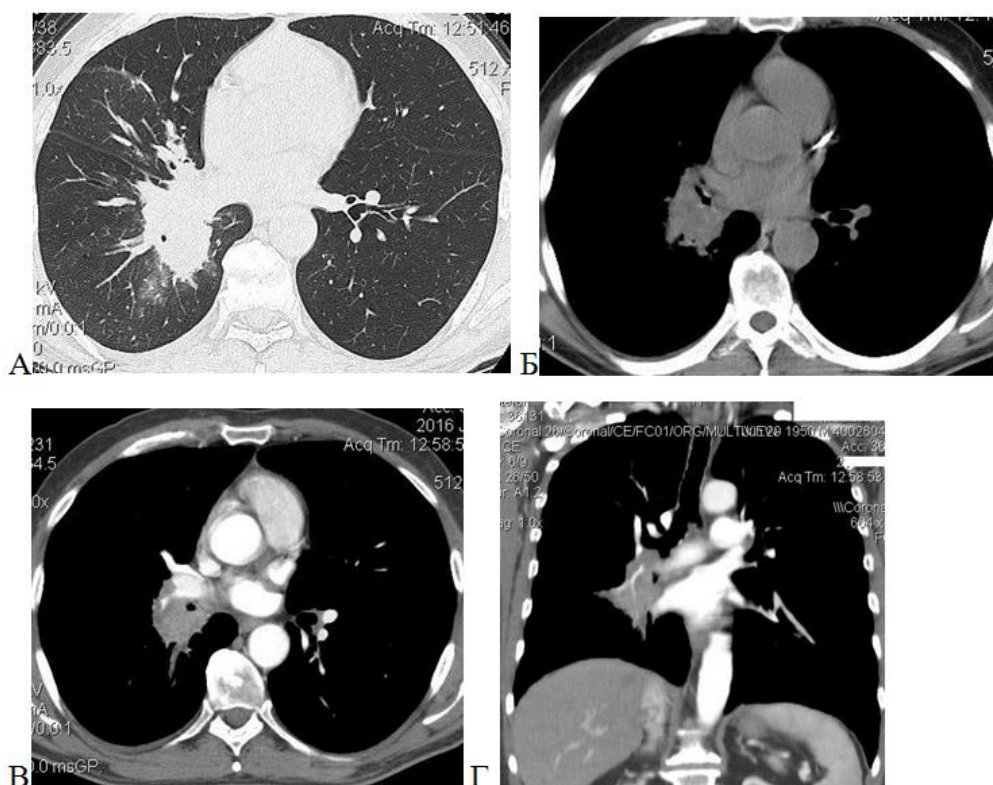


Рисунок 5 - Наблюдение пациента К., 67 лет, И/Б№ 23618/С2016, диагноз плоскоклеточный рак, 3А стадия

На МСКТ - томограммах в мягкотканном (А) и легочном (Б) окне и с внутривенным болюсным контрастированием (В, Г) определяется обтурация мягкоткаными патологическими массами промежуточного бронха справа, в его структуре имеются массивные некротические изменения, накапливающие контраст. Имеется прилегание образования к левому предсердию, охват и сужение ветвей легочной артерии.



У 3 пациентов с плоскоклеточным раком и его периферическим расположением в верхних долях было выявлено осложнение - рак Панкоста. В связи с тем, что данный вид опухоли имеет тенденцию к инвазии костальной плевры и межреберных мышц, что влияет на тактику лечения, но при этом сложно оценить по данным КТ, поэтому данным больным выполнялось МРТ-исследование. В качестве примера приводим следующее наблюдение пациента П., 57 лет (рис.6).

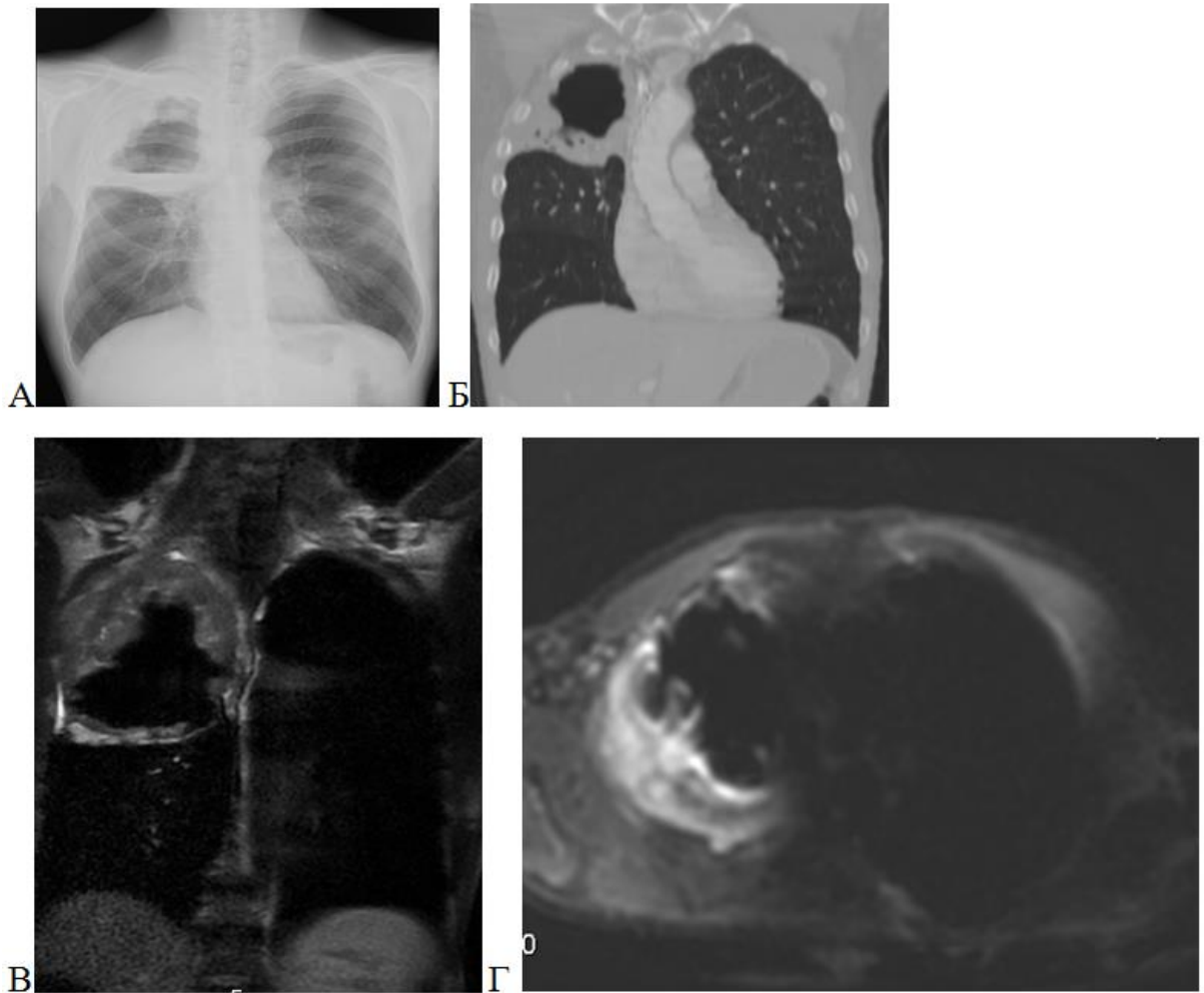


Рисунок 6 - Пациент П., 57 лет, И/Б №11242/С2016, диагноз рак Панкоста  
 А - на рентгенограмме образование верхней доли правого легкого;  
 Б - при выполнении МСКТ - объемное образование с полостью и с инвазией в мягкотканые структуры и прорастанием верхнедолевого бронха;  
 В, Г - магнитно-резонансная томография легких с контрастным усилением (введен парамагнитный контрастный препарат омнискан) и выполнением DWI. Инвазия в межреберные промежутки и частичное повреждение нервов.

Мы также оценивали виды лечения (оперативное, химиолучевое), развитие осложнений и сроки дожития у пациентов в зависимости от стадии патологического процесса, размеров образования, гистологической структуры опухоли, наличия метастазов (таблицы 16,17,18). В таблице 16 представлены варианты лечения в зависимости от степени рака, размеров опухоли, наличия отдаленных метастазов, и поражения лимфатических узлов. В таблице 17 варианты осложнений в зависимости от типа рака, его стадии и лечения. В таблице 18 определены сроки дожития пациентов в зависимости от гистологической структуры опухоли, стадии патологического процесса и наличия метастазов.

Таблица 16 - Варианты лечения в зависимости от степени рака, размеров опухоли, наличия отдаленных метастазов, и поражения лимфатических узлов

Степень	Количество пациентов	T (размер)	N (л/у)	M (mts)	Варианты лечения
1	2	3	4	5	6
степень 0	1	is	0	0	Наблюдение (МСКТ через 6 месяцев)
степень IA1	1	< 4 мм	0	0	хирургическое лечение
	0	4-6 мм	0	0	
степень IA2	5	6-8 мм	0	0	
степень IA3	1	>8 мм	0	0	
степень IB	2	До 3 см	0	0	
степень IIA	6	До 5 см	0	0	хирургическое лечение, дополненное химиотерапией
степень IIB	5	До 7 см	Поражение л/у на стороне поражения	0	

1	2	3	4	5	6
степень IIIА	17	> 7см	Поражение л/у всех групп с исключением л/у средостения и надключично й группы на стороне поражения	0	радиотерапия или радиохимите рапия, у отдельных пациентов хирургическое лечение, дополненное химиотерапией или радиотерапией
степень IIIВ	23	>7см, с вовлечением грудной стенки, диафрагмы	Поражение л/у всех групп с обеих сторон	0	радиотерапия или радиохимите рапия
степень IIIС	7	>7см, с вовлечением грудной стенки, диафрагмы и медиастиналь ной плевры	Поражение л/у всех групп с обеих сторон	0	радиохимите рапия или химиотерапия
степень IVА	12	Любой, с выходом за пределы легкого и инвазией структуры средостения	Поражение всех групп л/у с любым вариантом поражения	Mts в контр- латераль -ное легкое	химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерап ия или симптоматиче ское лечение
степень IVВ	6	Любой, с выходом за пределы легкого и инвазией структуры средостения	Поражение всех групп л/у с любым вариантом поражения	в том числе с отдален- ными mts в другие органы	

Таблица 17 - Варианты осложнений в зависимости от типа рака, его стадии и лечения

Тип рака	Стадия	Количество	Осложнения		Стат. значимость (p) и корреляция (r)
			Варианты	Кол-во	
1	2	3	4	5	6
аденокарцинома	1	7	-	-	-
	2	24	Ателектаз	1	p<0,05; r=0,12
			Выпот	1	p<0,05; r=0,12
	3	2	Прорастание в грудную стенку	1	P<0,05; r=0,54
			Прорастание в диафрагму	1	P<0,05; r=0,56
			Ателектаз	2	P<0,05; r=0,75
Выпот			1	P<0,05; r=0,58	
ТЭЛА м.в.	2	P<0,05; r=0,79			
аденокарцинома	4	14	Прорастание в грудную стенку	12	P<0,05; r=0,89
			Прорастание в диафрагму	12	P<0,05; r=0,91
			Ателектаз	6	P<0,05; r=0,61
			Выпот	6	P<0,05; r=0,63
			Инвазия в органы средостения	12	P<0,05; r=0,92
			ТЭЛА м.в.	14	P<0,05; r=0,98
плоскоклеточный	1	-	-	-	-
	2	7	Ателектаз	3	P<0,05; r=0,43
			Выпот	7	P<0,05; r=0,98
	3	8	Прорастание в грудную стенку	8	P<0,05; r=0,99
			Прорастание в диафрагму	5	P<0,05; r=0,81
			Постобструктивная пневмония	8	P<0,05; r=0,96
			Синдром Панкост	3	P<0,05; r=0,31
			Ателектаз	8	P<0,05; r=0,96
			Выпот	6	P<0,05; r=0,94
ТЭЛА м.в.			6	P<0,05; r=0,82	
лимфангит	3	P<0,05; r=0,62			

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6
	4	6	Прорастание в грудную стенку	6	$P<0,05$ ; $r=0,96$
			Прорастание в диафрагму	6	$P<0,05$ ; $r=0,98$
			Постобструктивная пневмония	6	$P<0,05$ ; $r=0,94$
			Синдром Панкост	1	$P<0,05$ ; $r=0,23$
			Ателектаз	6	$P<0,05$ ; $r=0,98$
			Выпот	5	$P<0,05$ ; $r=0,93$
			ТЭЛА м.в. лимфангит	5 4	$P<0,05$ ; $r=0,92$ $P<0,05$ ; $r=0,83$
недифференцированный немелкоклеточный	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	14	Инвазия в органы средостения	12	$P<0,05$ ; $r=0,94$
	4	6	Инвазия в органы средостения	6	$P<0,05$ ; $r=0,98$
Мелкоклеточный	1	1	-	-	
	2	4	Прорастание в грудную стенку	1	$P<0,05$ ; $r=0,33$
	3	7	Прорастание в грудную стенку	2	$P<0,05$ ; $r=0,29$
			Прорастание в органы средостения	2	$P<0,05$ ; $r=0,22$
	4	5	Прорастание в грудную стенку	5	$P<0,05$ ; $r=0,29$
			Прорастание в диафрагму	5	$P<0,05$ ; $r=0,28$
			Прорастание в сосуды	5	$P<0,05$ ; $r=0,23$
ТЭЛА м.в.			5	$P<0,05$ ; $r=0,27$	

Таблица 18 - Сроки дожития пациентов в зависимости от гистологической структуры опухоли, стадии патологического процесса и наличия метастазов

Тип рака	Стадия	Метастазы по данным КТ/кол-во пациентов	Метастазы по данным гистологии/кол-во пациентов	Сроки дожития (лет)	Стат. значимость (p) и (r)
1	2	3	4	5	6
Аденокарцинома	2 Б	Внутрилегочные и бронхолегочные на стороне поражения (12)	Внутрилегочные и бронхолегочные на стороне поражения (8)	4,36	p<0,05; r=0,74
	3	Л/у трахеобронхиальной и бифуркационной групп на стороне поражения (14)	Л/у трахеобронхиальной и бифуркационной групп на стороне поражения (10)	2,57	p<0,05; r=0,71
	4	Контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (21); отдаленные – противоположное легкое (1), печень (4); надпочечник (1); гол. мозг (1); позвоночник (1)	Контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (16)	1,03	p<0,05; r=0,64
Плоскоклеточный	3	Внутрилегочные и бронхолегочные л/у; контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (6)	Внутрилегочные и бронхолегочные л/у; Контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (5)	2,79	p<0,05; r=0,91

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6
	4	Контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (3); отдаленные – противоположное легкое (1), селезенка (1); надпочечник (1); позвоночник (1)	Контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (3)	1,75	$p < 0,05$ ; $r = 0,96$
Недифференцированный немелкоклеточный	3	л/у внутрилегочные и бронхолегочные; л/у контрлатеральные средостения, надключичные л/у (5)	Внутрилегочные и бронхолегочные л/у; контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (3)	2,00	$p < 0,05$ ; $r = 0,70$
	4	Контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (9); отдаленные – противоположное легкое (1), печень (1)	Контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (9)	0,51	$p < 0,05$ ; $r = 0,98$
Мелкоклеточный	3	л/у внутрилегочные и бронхолегочные; л/у контрлатеральные средостения, надключичные л/у (8)	-	1,52	$p < 0,05$
	4	Контрлатеральные л/у средостения, надключичные л/у (3)	-	0,32	$p < 0,05$

Таким образом, по полученным нами результатам у всех больных, независимо от гистологической верификации типа опухоли, кроме пациентов с мелкоклеточным раком, начиная со 2-й стадии, применялось комплексное лечение, включающее хирургическую резекцию опухоли и комплекс полихимио-лучевой терапии [1, 2, 14, 18, 42, 70, 77, 81, 166, 198]. Метастазирование опухолей преимущественно возникало на 3-4 стадиях, исключая аденокарциному, у которой метастазы были диагностированы на 2Б стадии. Несмотря на то, что 18 пациентов предъявляли жалобы на боль в груди и позвоночнике, по данным МСКТ метастазы в позвоночник выявлены лишь у двух больных, у остальных были выявлены дегенеративные изменения. По нашим данным наиболее злокачественный вариант течения опухолей был у пациентов с мелкоклеточным раком, где сроки дожития были от 4 месяцев до 1,5 лет при наличии метастазов, что соответствует отечественным и мировым данным, однако метастазирования в другие органы и системы нами не было выявлено, но по данным зарубежных авторов метастазы за пределами грудной клетки могут возникать в 10-38% случаев [87, 177].

У 32 пациентов (45%) на 3-4 стадии заболевания выявлялась ТЭЛА мелких ветвей, которую мы расценивали как крайне негативный фактор, влияющий на общее состояние пациента, требующая коррекции проводимой терапии. При том, что это являлось причиной летального исхода у 6 (60%) из 10 пациентов была ТЭЛА, что в целом коррелирует с данными мировой литературы.

У 47 пациентов (44,7%) была выявлена аденокарцинома легкого, из них у 17 - муцинозная форма. Это рак, который развивается из железистой ткани бронхов и легких и чаще локализуется на поверхности мелких бронхов, но иногда поражает и крупные бронхи. При периферийном расположении аденокарциномы при выполнении МСКТ чаще всего визуализируется твердый узел или масса, с неровными краями. В качестве примера приводим наблюдения пациентки 3., 74 года, с аденокарциномой нижней доли правого лёгкого (рис.7).



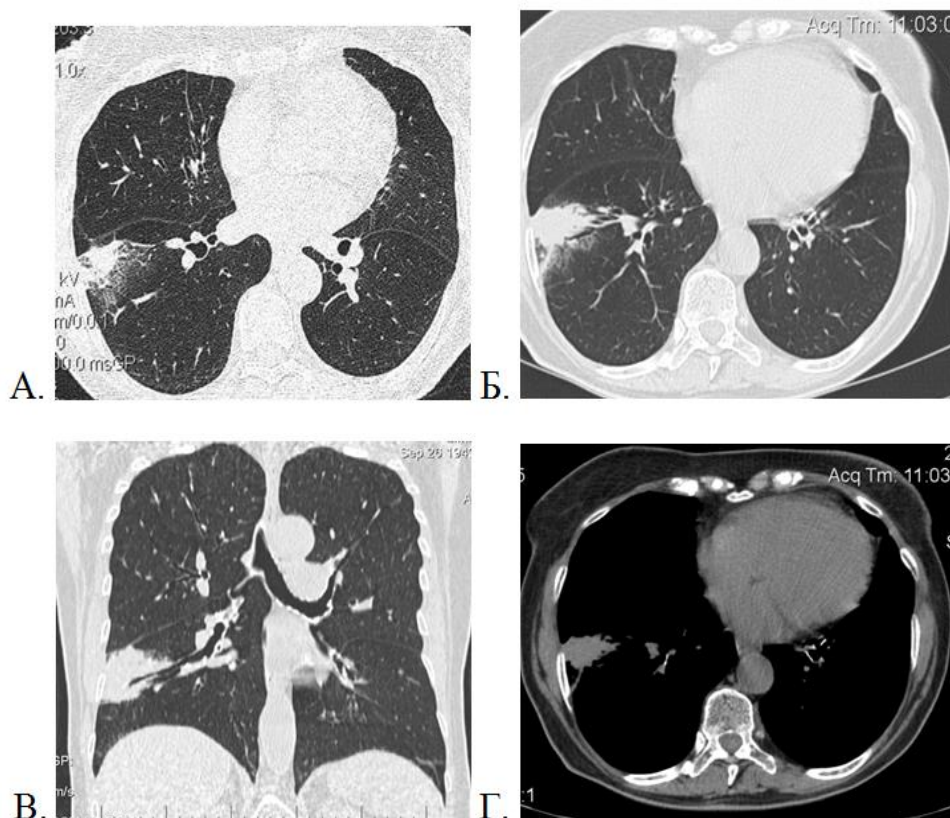


Рисунок 7 - Наблюдение пациента З., 74 года, И/Б №12743/С2018, аденокарцинома

А - При нативной КТ при обращении в поликлинику в лёгочном окне выявлено образование 8 сегмента правого лёгкого после которого новообразование нижней доли правого лёгкого было расценено как ТЭЛА, была выписана на амбулаторное лечение для динамического наблюдения.

Б, Г - При контрольной нативной КТ через 3 месяца в легочном (Б) и мягкотканном (Г) окнах в S8 нижней доли правого лёгкого определяется участок инфильтрации легочной ткани неправильной формы, неоднородного характера, смешанного строения (альвеолярного характера в центре, интерстициального характера по периферии) размером 35x41мм. В нижних отделах лёгких с обеих сторон имеются дисковидные ателектазы.

В - При нативной КТ на реконструкции в коронарной плоскости в лёгочном окне определяется втяжение прилежащей к образованию плевры, обрыв части бронхов, подходящих к инфильтрату.

В ряде случаев (у 5 пациентов) на фоне неспецифической клинической картины (появление общей слабости, анемии, ощущение перебоев в работе сердца) либо при отсутствии клинических симптомов данные МСКТ требовали динамического наблюдения в связи со сходством КТ картины ТЭЛА и рака лёгкого (рис.8). Схожесть клинической картины у пациентов с раком лёгкого и ТЭЛА может быть обусловлена повышенной функциональной активностью тромбоцитов,

а также их внутрисосудистой агрегации с гиперреакцией освобождения тромбоцитарных факторов в кровь. Эти нарушения индуцируют внутрисосудистую активацию системы гемостаза и ДВС-синдром.

В качестве примера возможной схожести проявления рака лёгкого и ТЭЛА представляем наблюдение пациентки С., 55 лет, ТЭЛА с формированием округлого ателектаза в S6 правого лёгкого, выполненное в виде динамического КТ наблюдения (рис.8).

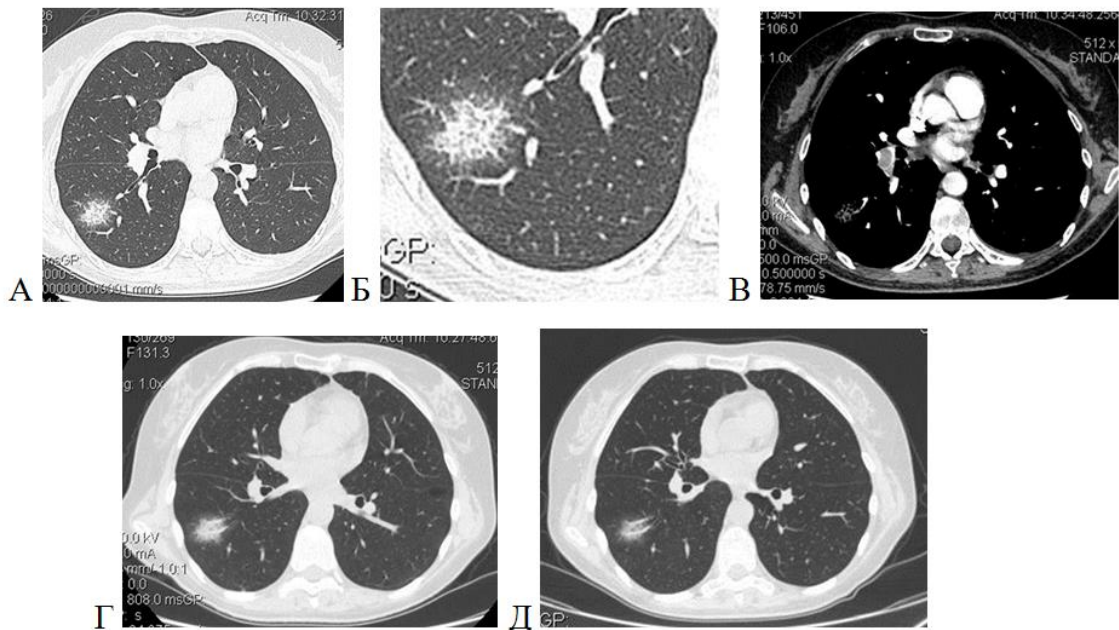


Рисунок 8 - МСКТ наблюдение в динамике, пациентка С., 55 лет, И/Б №292/С2018 ТЭЛА с формированием округлого ателектаза в S6 правого лёгкого  
 А, Б - При нативной КТ в легочном окне (А) и при МСКТ-ангиографии (В) в S6 нижней доли правого лёгкого выявляется интерстициальный инфильтрат, размером 30x26мм, без наличия солидной части.  
 Б - Представлен увеличенный КТ-скан инфильтрата. КТ картина трактована как соответствующая аденокарциноме leipedic.  
 Г, Д - При контрольной КТ через 3 (Г) и 5 (Д) месяцев в легочном окне отмечается частичный регресс инфильтрации в S6 правого лёгкого – изменения наиболее характерны для последствий инфаркта лёгкого с формированием округлого ателектаза в S6 правого лёгкого.

У пациентов с муцинозной аденокарциномой наиболее часто, среди наблюдаемых нами раков, встречаются метастазы в другие органы, что требует комплексного подхода применения лучевых методов исследования для выявления

отдаленных метастазов. Мы представляем наблюдение пациента А., выполнялись все доступные нам методы диагностики (рис.9, 9а).

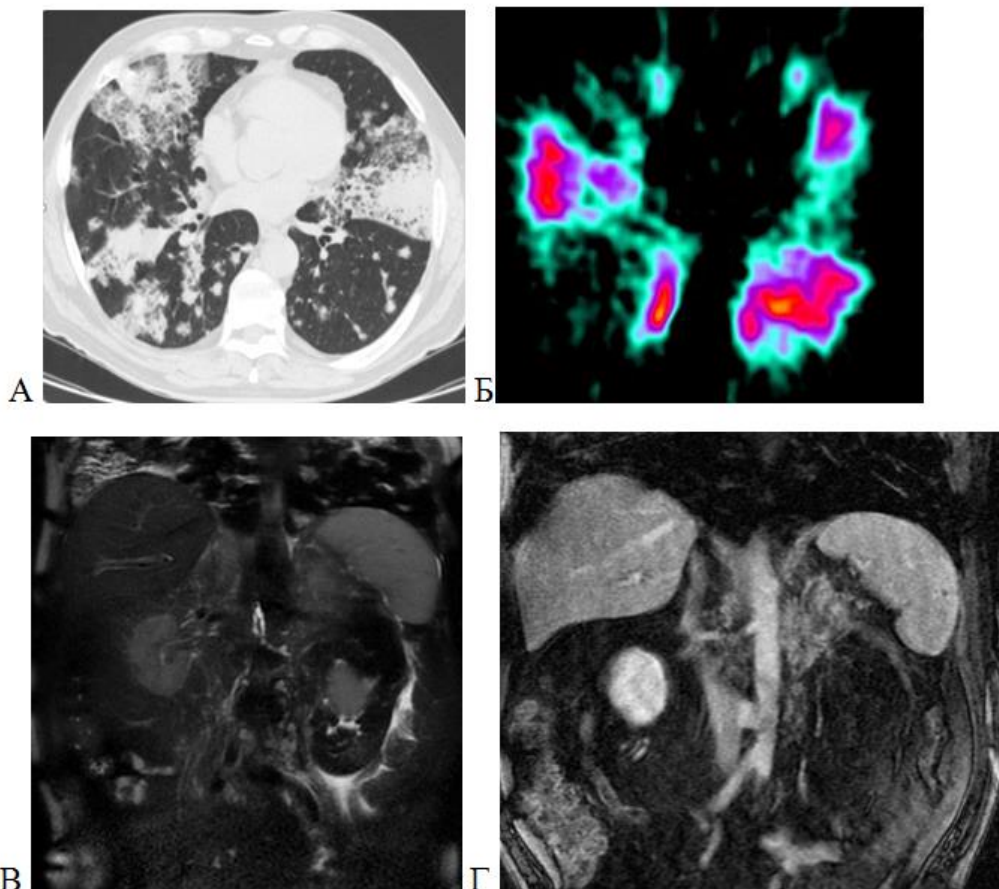


Рисунок 9 - Наблюдение больного А., 68 лет, И/Б №27746/Д2018, диагноз муцинозная аденокарцинома

А - КТ-картина двухсторонних, полиморфных изменений в легких

Б - по данным ОФЭКТ легких выявлены значительные локальные нарушения микроциркуляции. В правом легком определяются множественные локальные дефекты перфузии, преимущественно неправильной формы, субсегментарного и сегментарного уровня. Наиболее сохранная зона - S5. В левом легком также определяются множественные дефекты перфузии неправильной формы на протяжении всего легкого, в проекции S4 дефект перфузии близкий треугольной форме. Наиболее сохранные зоны - S9, S2.

В, Г - МР картина объемного образования в проекции левого надпочечника с признаками инфильтрации переднего листка почечной фасции и возможным прорастанием сосудистой ножки левой почки. Объемное образование в мезентериальной клетчатке (конгломерат лимфатических узлов?). Лимфаденопатия.

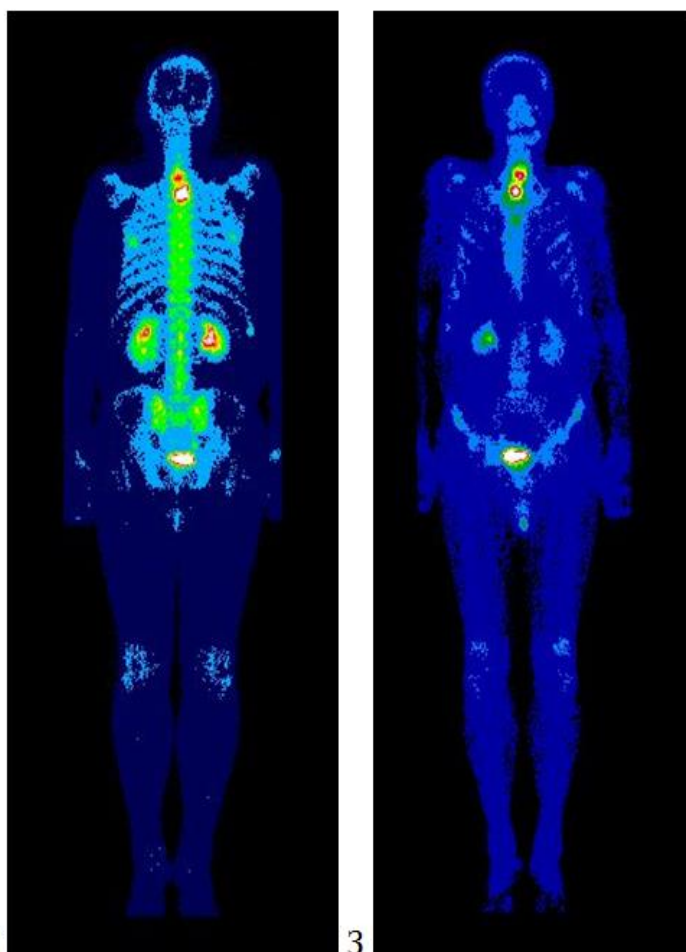
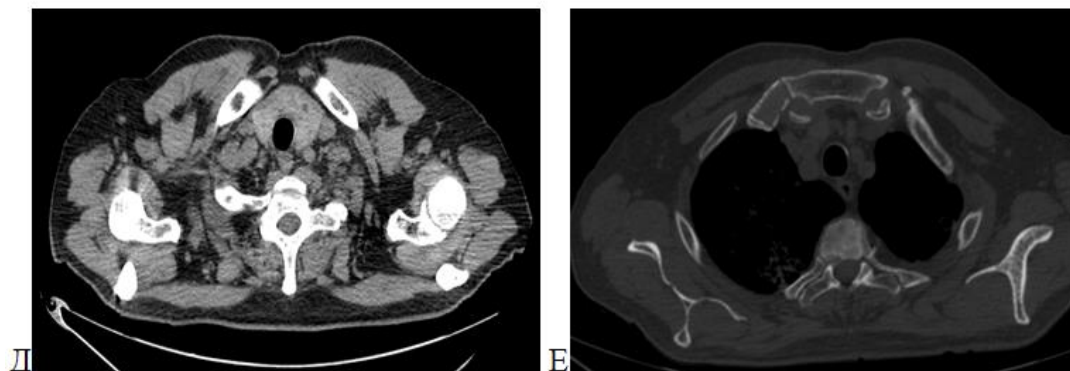


Рисунок 9а - Наблюдение больного А., 68 лет, И/Б №27746/Д2018, диагноз муцинозная аденокарцинома

Д, Е - МСКТ-томограмма в мягкотканом окне, достоверных патологических изменений в позвонках не выявлено.

Ж, З - сцинтиграфия костей скелета: очаги гиперфиксации препарата в проекции 1, 2,3 грудного позвонков с градиентом 1:3,5; дистальных отрезков 5, 11 ребра справа и 5 ребра слева с градиентом 1:1,7

После анализа полученных данных МСКТ-сканирований выявлено, что МСКТ ( $p < 0,003$ ) достоверно классифицировала Т-стадию опухоли – у 82 оперированных пациентов, стадия оказалась завышена – у (7,4%) пациентов ( $p > 0,056$ ), занижена – у 6 (6,3%) пациентов ( $p > 0,063$ ). Также с помощью МСКТ было определено прорастание опухоли в структуры средостения с отсутствием четких границ образования у 47 больных (49,5%). Инвазия сосудов была диагностирована у 41 пациента (43,2%).

### 3.2 Оценка диагностической ценности радионуклидных методов исследования

В патогенезе развития заболеваний легких расстройства микроциркуляции играют важную, а во многих случаях и решающую роль, определяя в значительной мере клиническое течение и прогрессирование патологического процесса. Микроциркуляторное звено сердечно-сосудистой системы принимает "первый удар", претерпевая изменения еще до появления морфологических признаков заболевания. В настоящее время для выявления нарушений микроциркуляции в легких применяются перфузионная сцинтиграфия, одно-фотонная эмиссионная компьютерная томография с использованием МАА Тс-99м и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия. Выполнение ОФЭКТ с 99m-Тс-МАА позволяет оценить функциональное состояние легких, степень изменения микроциркуляторного русла и определения его вовлечения в онкологический процесс. Появилась возможность изучения метаболических процессов на клеточном и молекулярном уровне при выполнении ПЭТ-исследований, а исследование с цитратом Ga-67 - провести поиск и оценку состояния основного опухолевого узла и вторичных лимфатических узлов.



### 3.2.1 Возможности однофотонной эмиссионной томографии с $^{99m}\text{Tc}$ -МАО в оценке распространённости рака лёгкого на этапе выбора тактики оперативного вмешательства

С целью оценки сохранности перфузии в пораженном раком легком и оценки состояния микроциркуляторного русла легких использовали метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которую проводили на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA) с использованием РФП-макроагрегатов альбумина (МАО), что позволяло выявить нарушения микроциркуляции в легком и имело важное значение для определения дальнейшей тактики оперативного лечения (степень радикальности операции). Оценка перфузии проводилась в пораженном и контрлатеральном легком в процентах, при норме, принятой за 100%. Локальные и диффузные нарушения от 50 % и меньше от должной нормы, трактовались как тяжелые.

Применение ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МАО позволяет дополнить данные МСКТ, оценить функциональное состояние лёгких и визуализировать разрушение сосудистого русла, что помогает в определении тактики лечения, в том числе оперативного. Нарушения микроциркуляции возникают у больных раком легкого уже на ранних стадиях его развития. Формирующееся новообразование оказывает выраженное негативное воздействие на органы кроветворения, и приводит к неполноценной работе дыхательной системы. Возникает нарушение функционирования иммунной системы, вызывающее образование организмом антител к собственным клеткам, циркулирующие иммунные комплексы вызывают повреждение сосудистой стенки микроциркуляторного русла, развиваются тромбозы «in situ». У больных с онкологией бронхолегочной системы придается большое значение оценке степени нарушений кровотока перед оперативным вмешательством, так как это может повлиять на исход операции и в дальнейшем на весь послеоперационный период.

При выполнении ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МАА проведенной 62 больным (59%), выявлялись локальные нарушения микроциркуляции субсегментарного/ сегментарного или долевого уровня, соответствующие степени изменений, выявляемых при выполнении МСКТ или более обширные, занимающие весь объем лёгкого, несмотря на относительную сохранность сосудистого русла при КТ-ангиографии (рис. 10 г, д). В таблице 19 представлены варианты нарушений микроциркуляции по данным ОФЭКТ, характерные для каждого типа рака и стадии патологического процесса.

Таблица 19 - Нарушения микроциркуляции по данным ОФЭКТ, характерные для разных типов рака легких

Тип рака	Стадия				Локализация				Площадь поражения/в сравнении с КТ
	T1	T2	T3	T4	в/д	с/д	н/д	Диффузно -все отделы	
Аденокарцинома	-	3	8	6	4	1	7	5	>
- муцинозная	-	4	7	4	-	-	-	15	>
Плоскоклеточный	-	-	10	2	2	2	5	3	>
Мелкоклеточный	-	-	4	4	4	-	4	-	>
Недифференцированный немелкоклеточный	-	2	5	3	1	-	6	3	>

Для оценки состояния кровообращения в легких в радиологическое отделение направляются больные с новообразованиями легких при планировании редукции их объема.

В качестве примера приводим наблюдения больных с плоскоклеточным раком: Р., 69 лет, с диагнозом плоскоклеточный рак верхней доли правого лёгкого,

3Б стадия (рис.10) и Б., 59 лет, с диагнозом плоскоклеточный рак правого верхнедолевого бронха (рис.11), которым было проведено комплексное рентгено-радиологическое исследование на предоперационном этапе. У пациентов результаты МСКТ подтверждались данными ОФЭКТ и оценивалась диагностическая значимость этих методов.

Наблюдение пациента Р., 69 лет. (рис.10). Пациенту перед оперативным вмешательством было проведено МСКТ исследование с контрастированием и ОФЭКТ с Tc-МАА.

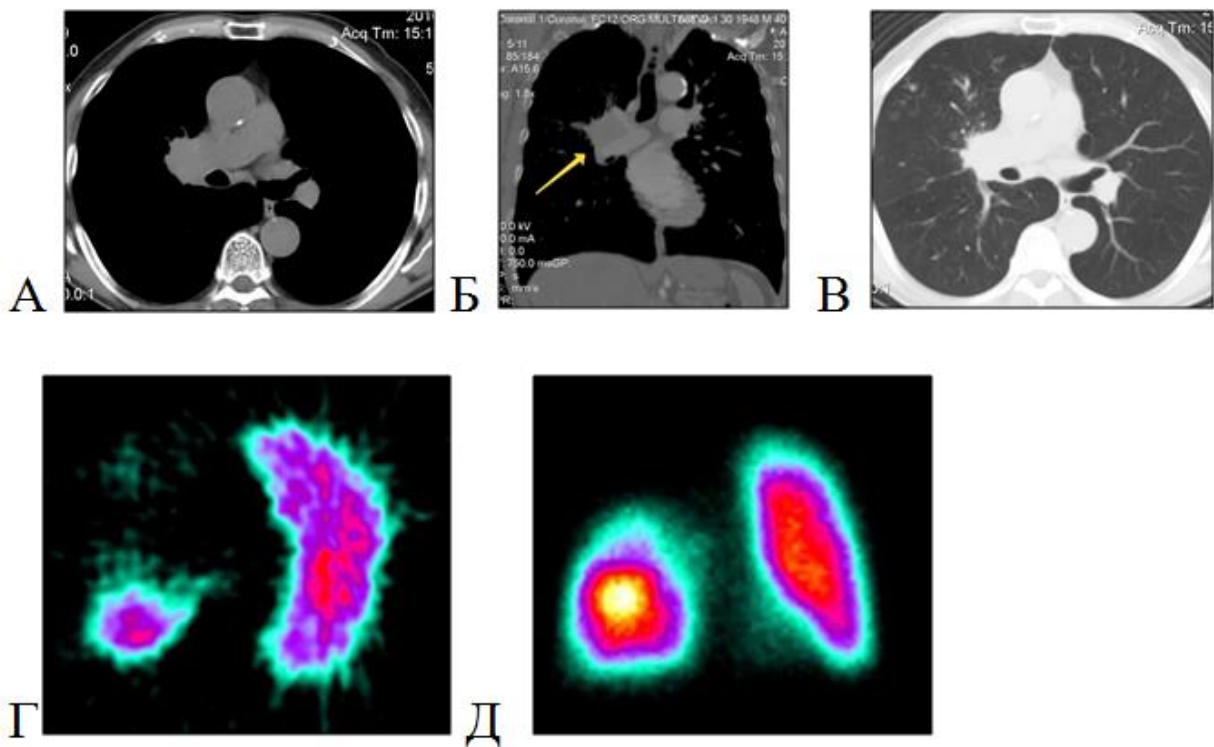


Рисунок 10 - Наблюдение пациентки Р., 69 лет, И/Б №44156/С2016, диагноз плоскоклеточный рак правого лёгкого

А, Б - При МСКТ с болюсным контрастным усилением в аксиальной плоскости и на реконструкции в корональной плоскости в мягкотканном и легочном (В) окнах в корне правого лёгкого выявляется мягкотканое, неоднородное (с гиподенсными некротическими включениями) образование, размером 3,8х4,0см с наличием эндовазального компонента в просвете правой главной ветви легочной артерии, размером до 0,8см и эндобронхиального компонента в просвете правого главного бронха до 0,5см.

Г, Д - При ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МАА в аксиальной (Г) и корональной (Д) проекциях в правом лёгком кровообращение отсутствует в проекции верхней доли со снижением микроциркуляции в нижней доле. Дефицит перфузии на правое лёгкое составляет 38%



Больной был прооперирован - удалено правое легкое. По данным гистологического исследования опухоль представлена плоскоклеточным неороговевающим раком с участками некроза и гнойного воспаления. В прикорневом л/у субтотальный метастаз рака.

Наблюдение пациента Б., 59 лет. Центральный рак правого легкого с обтурацией верхнедолевого бронха. Проведена пульмонэктомия правого легкого. Гистология - плоскоклеточный рак правого верхнедолевого бронха 3 Б стадия.

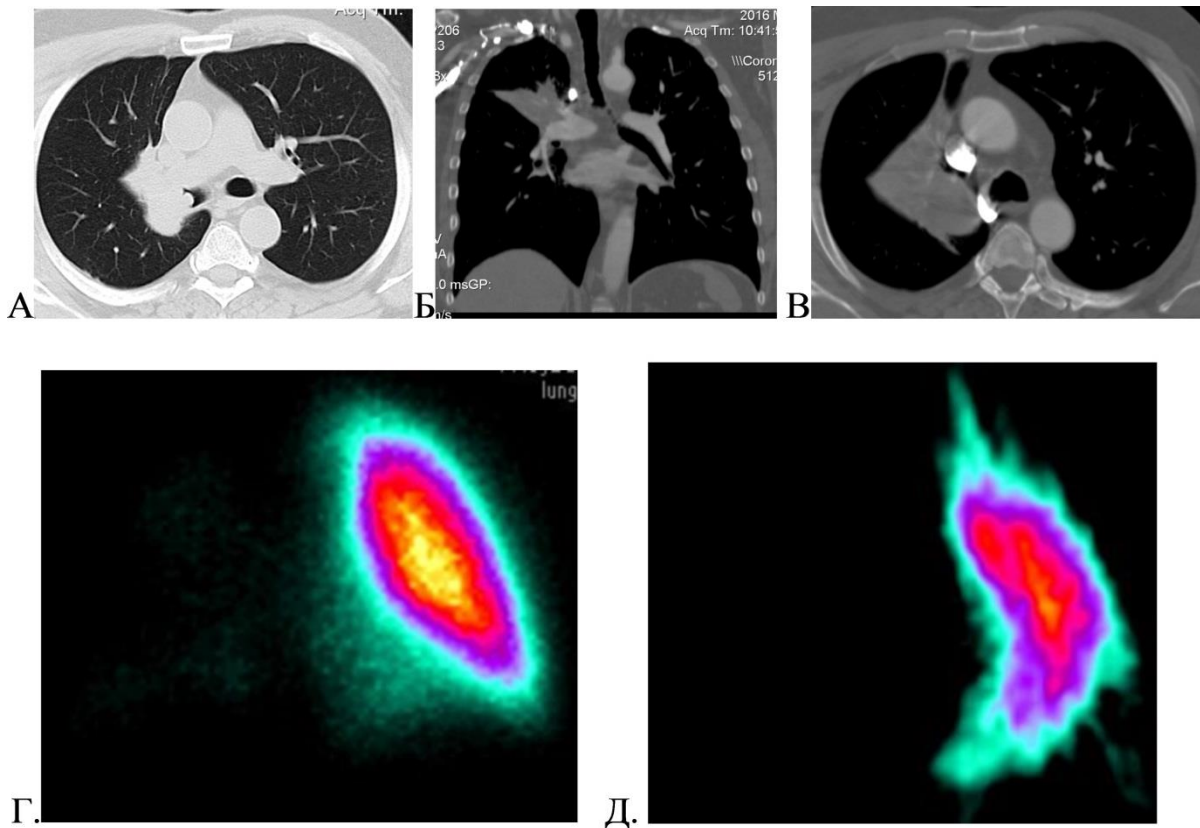


Рисунок 11 - Наблюдение пациента Б., 59 лет, И/Б №11926/С2016, диагноз плоскоклеточный рак правого верхнедолевого бронха

А, Б, В - По данным МСКТ с болюсным контрастным усилением в легочном (А) и мягкотканном (В) окнах, в том числе на реконструкции в сагитальной плоскости (Б) в корне правого лёгкого определяется уплотнение легочной ткани округлой формы размерами до 37,7x43,3x50 мм, прилежащее к верхней стенке правого главного бронха, прорастающее его и частично обтурирующее его просвет, в результате чего верхняя доля частично ателектазирована (S3).

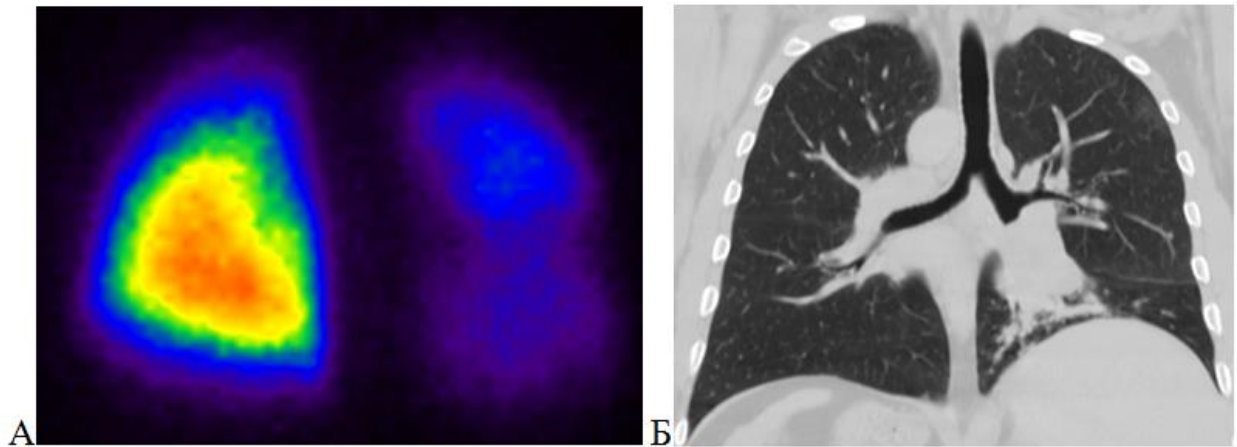
Г, Д - При выполнении ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МАА в корональной (Г) и аксиальной плоскостях (Д) отмечается отсутствие перфузии в правом лёгком

В представленном наблюдении пациент М., диагноз аденокарцинома 3Б стадия. При выполнении МСКТ выявлено образование нижнедолевого бронха правого легкого, инфильтративные изменения в S9, S10 (рис.12 б). Перед проведением оперативного вмешательства пациент направляется для выполнения ОФЭКТ легких и оценки состояния кровообращения в легких (рис. 12 а, в). В контрлатеральном легком микроциркуляция снижена в проекции верхней доли, что характерно для проявлений хронического обструктивного бронхита. В правом легком микроциркуляция практически отсутствует в нижней доле, составляя 12,8%, но, и в целом, общий средний кровоток составляет всего 21,5 % от нормы, что свидетельствует о его функциональной недееспособности (рис.12 в). Больному была проведена правосторонняя пульмонэктомия.

Проведенное исследование показало значимость применения методики расчета изменений перфузии у таких больных.

При проведении качественного корреляционного анализа по Пирсону определена достоверная связь высокой степени выраженности морфологических результатов макропрепарата ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ) с нарушениями микроциркуляции. По результатам ОФЭКТ с  $99m$  Tc-МАА у всех пациентов с инвазией сосудов определялись локальные нарушения микроциркуляции, степень выраженности нарушений кровотока была более значимой, чем объем поражения легочной ткани при выполнении МСКТ, а в 10 случаях нарушение кровотока фиксировалось лишь по результатам ОФЭКТ с  $99m$ Tc-МАА. В 13 случаях локальные дефекты перфузии трактовались как диффузно расположенные в легочных полях.

Таким образом, применение ОФЭКТ с  $99m$  Tc-МАА позволяет дополнить данные МСКТ, оценить функциональное состояние лёгких и визуализировать разрушение сосудистого русла, что помогает в определении тактики лечения, в том числе оперативного.



В

0,36	0,34	0,25	0,22
0,48	0,63	0,46	0,39
0,46	0,99	0,76	0,56
0,58	1,06	1,3	0,73
0,78	1,46	2,15	1,24
0,73	1,2	1,84	1,47
0,63	1,05	1,18	1,27
0,46	0,5	0,58	0,45

легкое средние показатели-0,831

0,06	0,13	0,24	0,34
0,13	0,49	0,41	0,27
0,22	0,46	0,34	0,26
0,31	0,24	0,47	0,24
0,17	0,23	0,27	0,22
0,14	0,25	0,22	0,14
0,06	0,17	0,13	0,12
0,03	0,03	0,04	0,06

правое легкое средние показатели -0,215

Рисунок 12 - Наблюдение больного М., 58 лет, И/Б №35156/С2018, диагноз аденокарцинома легкого

А – ОФЭКТ - томограмма легких, фронтальный срез (задняя проекция). Определяются нарушения микроциркуляции в плащевом отделе верхней доли левого легкого и значительное снижение микроциркуляции в правом легком  
 Б-МСКТ-томограмма, легочное окно, фронтальный срез (инверсия). Образование нижнедолевого бронха, обтурирующее его просвет, уменьшение объем в нижней доли, инфильтрация в S9,S10

В – компьютерная обработка результатов радиологического исследования: микроциркуляция в левом легком составляет 83,1%, а в правом -21,5%

### 3.2.2. Информативность метода ОФЭКТ с цитратом Ga-67 в оценке опухолевого поражения

На сегодняшний день стандартным диагностическим методом оценки степени распространенности опухолевого процесса в легких является рентгеновская компьютерная томография. Однако в ряде случаев этот метод не позволяет

с гарантированной точностью оценить лимфатические узлы с вторичной перестройкой, когда они не имеют видимых изменений. Это ведет к преуменьшению стадии процесса по N-компоненту.

В нашем исследовании был проведен анализ применения ОФЭКТ с цитратом Ga-67 у 12 больных с раком легкого разной стадии заболевания (аденокарциома – 3; муцинозная аденокарцинома – 4; плоскоклеточный рак – 4; недифференцированный немелкоклеточный – 1). Основным критерием для назначения этого вида исследования служило: оценка метаболической активности новообразований в легочной ткани; оценка метаболической активности лимфатических узлов средостения, в том числе не увеличенных по данным КТ; выявление патологических участков легочной паренхимы, подходящих для проведения биопсии; выявление зон гиперфиксации препарата, находящихся за пределами легочной ткани.

Препарат вводили в максимальной дозе 1,5 МБк на 1 кг веса обследуемого пациента, исследование проводили через 72 часа, всем больным выполняли скан всего тела (в передней и задней проекциях), затем ОФЭКТ грудной клетки и дополнительно всех зон интереса (как правило - голова и шея, брюшная полость и малый таз). Визуальный анализ изображений проводили по трем проекциям (120 сканов), по цветовой шкале, дополнительно анализировали трехмерную реконструкцию изображения. При обработке данных сцинтиграмм с цитратом Ga-67 с помощью программного обеспечения компьютера и манипулируя клавишей отсечки фона, добивались 25 %-включения РФП в область средостения, что соответствует 0 степени активности патологического процесса; включение РФП в область средостения в пределах 26–30 % — I степень; 31–35 % — II степень и больше 35 % — III степень[6].

По данным ОФЭКТ с цитратом Ga-67 были выявлены очаги гиперфиксации препарата 1-2 степени накопления в опухолевом образовании во всех 12 случаях, накопление в регионарных внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) в 7 случаях (76,9%,  $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ). При этом по данным КТ в 3 случаях патологически измененных лимфатических узлов не было визуализировано.

После проведения гистологического исследования наличие патологически измененных лимфатических узлов в препарате было подтверждено в 6 случаях, в 1 случае оказалось ложноположительным. Наличие ложноположительных результатов при проведении исследования с цитратом Ga-67 мы объясняем накопление препарата не только в первичных и метастатических злокачественных новообразованиях, а также в очагах неспецифического воспалительного процесса и в очагах острого воспалительного поражения, в том числе при присоединении воспаления в органах дыхательной системы. Локализация цитрата Ga-67 в воспалительных тканях обеспечивается лактоферрином, повышенная концентрация рецепторов которого имеется на поверхности лейкоцитов, внутри клеток он накапливается в лизосомах и лизосомоподобных структурах, а также в митохондриях, кроме этого на процесс накопления препарата в очагах воспаления влияют усиление кровоснабжения и повышение проницаемости капиллярного эндотелия [8].

Приводим наблюдение пациента В. 60 лет, у которого по данным МСКТ выявлено новообразование в верхней доле правого легкого (рис.13). Перед оперативным вмешательством пациенту были выполнены радионуклидные исследования – ОФЭКТ с Tc-МАА и исследование с цитратом Ga-67. В результате анализа полученных данных комплексного рентгенорадиологического исследования была выбрана оперативная тактика в виде правосторонней верхней лобэктомии и медиастинальной лимфодиссекции с удалением лимфатических узлов паратрахеальной, правой трахеобронхиальной и бифуркационной групп. В ходе операции была удалена плотная бугристая опухоль с втяжением висцеральной плевры над ней без прорастания в грудную стенку.

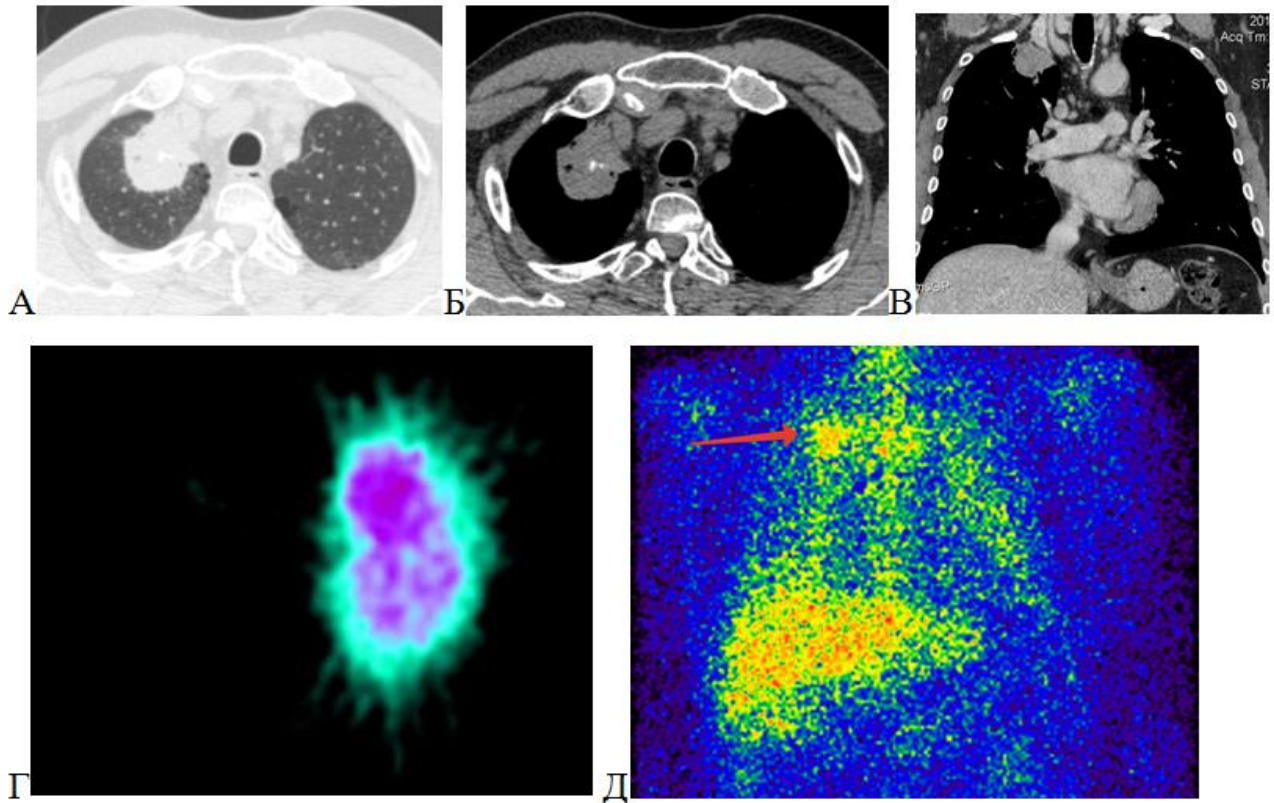


Рисунок 13 - Пациент В., 60 лет, И/Б №47351/С2017, инфильтративная карцинома смешенного строения верхней доли правого легкого  
 А, Б – При нативной КТ в аксиальной проекции в легочном (А) и мягкотканном (Б) окнах в верхней доле правого легкого определяется образование размерами 3,4\*3,3\*3,3 см. Имеет структуру с наличием воздухосодержащих пузырьков, обызвествлений, с нечеткими лучистыми контурами.  
 В – При КТ ангиографии на корональной реконструкции отмечается сохранение жировой клетчатки отделяющей брахецефальную вену от структур образования.  
 Г – По данным ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МАА в аксиальной проекции определяется отсутствие перфузии в верхних отделах правого легкого.  
 Д – По данным с  $\text{Ga}^{67}$ -цитратом в корональной проекции в верхних отделах правого легкого определяется очаг повышенной фиксации РФП с градиентом 1:2,5, а также более мелкие в области л/узлов средостения с градиентом 1:1,3

Исследование с цитратом  $\text{Ga-67}$  позволило оценить метаболическую активность в случае недостатка данных по КТ, что можно учитывать при выборе зон легких, подходящих для проведения биопсии. При этом данный метод позволил оценить также патологически измененные лимфатические узлы, в том числе не увеличенные по данным КТ, что может помочь в выявлении регионарного и отдаленного метастазирования. Однако, необходимо также учитывать способность накопления препарата в очагах неспецифического воспалительного

процесса и в очагах острого воспалительного поражения, что может привести к появлению ложноположительных результатов.

В результате анализа полученных результатов комплексного лучевого исследования мы пришли к выводу, что основными признаками неоперабельного рака легкого являются:

- верифицированный мелкоклеточный рак легкого;
- отдаленные гематогенные метастазы;
- карциноматозный плеврит;
- лимфогенные метастазы на противоположной стороне средостения;
- поражение нижнего гортанного нерва;
- сопутствующая патология.



#### ГЛАВА 4. РОЛЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ВЫЯВЛЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

В современных условиях лучевая диагностика должна быть направлена не только на выявление симптомов, характерных для того или иного заболевания легких, но и позволяла врачам-клиницистам поставить правильный диагноз, помочь определить тактику ведения пациента, оценить наличие коморбидных состояний: неопластического процесса (NEO), сосудистая патология (ТЭЛА и (или) «thrombosis in situ», развившихся в рамках присоединения опухолевого процесса или вследствие развития самого заболевания), воспалительные процессы разной природы или одновременное сочетание тех и других процессов в легких.

Определенные трудности интерпретации результатов рентгенологического исследования возникают у пациентов с отягощенным анамнезом (курильщики, вредные условия труда, туберкулез, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и т.д.), когда поражается вся бронхолегочная система. Особую группу пациентов составляют больные с ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких, так как у них уже имеется перестройка легочной паренхимы, обусловленная развитием основного заболевания (таблица 20).

Все обследованные пациенты поступали первично в клиники Университета в момент обострения основного заболевания с жалобами на одышку, кашель, снижение толерантности к физической нагрузке, лихорадку разной степени выраженности. Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и по назначению лечащего врача. Больными или их законными представителями подписывалось информированное согласие на проведение исследования.



Таблица 20 - Распределение пациентов с сочетанием NEO и другими заболеваниями легких

Нозология	Пациенты обследовано (N)	Выявлен NEO	Средний возраст (лет)
NEO +ХОБЛ	133	36 (27,1%)	62,4 $\pm$ 7,9
группа B, степень GOLD II	54	8 (14,8 %)	56,2 $\pm$ 4,6
группа D, степень GOLD III и IV	79	28 (35,4 %)	64,1 $\pm$ 6,7
NEO+ИЗЛ	72	15 (20,8%)	57,3 $\pm$ 11,8
обычная интерстициальная пневмония (ОИП)	48	11 (22,9%)	58,2 $\pm$ 12,6
гиперсенситивный пневмонит	24	4 (16,7%)	51,5 $\pm$ 5,6

#### 4.1. Дифференциальная диагностика коморбидной патологии у больных ХОБЛ

Риск развития рака легких у больных ХОБЛ повышается через цитокиновый провоспалительный каскад и непосредственное воздействие повреждающих факторов, содержащихся в табачном дыме [15]. У 90 % больных раком легкого на момент выявления новообразования имеет место эмфизема той или иной степени тяжести [173]. У 10-20% больных тяжелой эмфиземой легких при компьютерной томографии выявляются новообразования легких. У больных ХОБЛ диагностика коморбидной патологии, в том числе и неопластических процессов, значительно затруднена уже имеющимися изменениями в легочной ткани, уменьшением протяженности капиллярного русла и его ремоделированием.

В нашей работе проанализированы результаты комплексного клинико-рентгенорадиологического исследования 133 пациентов с ХОБЛ, в этой группе пациентов преобладали мужчины (91,8%). Среди больных с ХОБЛ группу

пациентов с преимущественно эмфизематозным типом, группа В, степень GOLD II (среднетяжелого течения) составили 54 пациента, средний возраст  $56,2 \pm 4,6$  года; и 79 больных с ХОБЛ преимущественно эмфизематозного типа, группа D, степень GOLD III и IV (тяжелого и крайне-тяжелого течения) (GOLD 2017г.), средний возраст  $64,1 \pm 6,7$  года (таблица 19).

В клинической картине обследованных пациентов преобладали кашель (100%) сухой или с мокротой, и одышка (100%), однако эти симптомы характерны для хронической обструктивной болезни легких, и не являются специфичными. Большинство пациентов (72 обследованных (53,5%)), жаловались на давящие боли за грудиной, не связанные с актом дыхания. Наличие крови в мокроте отмечали 39 больных (29,2%). Гипертермия отмечалась у 109 (81,9%) больных. Общее недомогание у 100%, анемия и повышение скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у 91,3% и 98,5% соответственно. Положительный тест на D – димер был выявлен у 96 пациентов (72,3%). Признаки нагрузки на правые камеры сердца были выявлены у 84 (63,5%) обследованных.

Неспецифичность полученных при клиническом исследовании результатов требовала применения методов лучевой диагностики для верификации диагноза.

Основными дифференциально-диагностическими проблемами в трактовке выявляемых инфильтратов у больных с ХОБЛ являются опухоли легких, развитие инфаркт - пневмонии при ТЭЛА, туберкулез, затяжные пневмонии и пневмониты неинфекционной природы.

У всех больных при выполнении рентгенологического исследования в двух проекциях были выявлены пневмонические инфильтраты разной протяженности и рентгенологические признаки повышения воздушности легочной ткани, характерные для различных форм эмфизематозной перестройки. Кроме этого, у 92 больных (69,2%) выявлялись области обеднения легочного рисунка, у 46 пациентов (34,6%) дисковидные ателектазы, свободная жидкость в плевральной полости у 23 пациентов (17,3%), расширение и обрыв тени легочной артерии у 16 пациентов (12%) и высокое стояние купола диафрагмы у 7 пациентов (5,3%).

Дифференциальная диагностика инфильтративных изменений в легочной ткани была затруднена за счет эмфизематозной перестройки, булл, бронхоэктазов, что позволило предположить наличие инфаркт – пневмоний по результатам компьютерной томографии без ангиографической методики у 21 пациента (15,7%). Так же при нативном исследовании паренхимы легких были выявлены округлые образования с нечеткими, неровными контурами, неоднородные по плотностным показателям (признаки периферических новообразований) у 17 обследованных (12,7%) (рис.14а). Новообразования крупных бронхов (1-4 порядков), различные по протяженности визуализировались у 19 (14,3%) обследованных (рис.14 б). Признаки текущего бронхиолита выявлены у 29 пациентов (21,8%). У большинства пациентов постановка окончательного диагноза требовала применения компьютерной томографии с применением ангиографической методики, а так же мультимодальных методов лучевой диагностики.

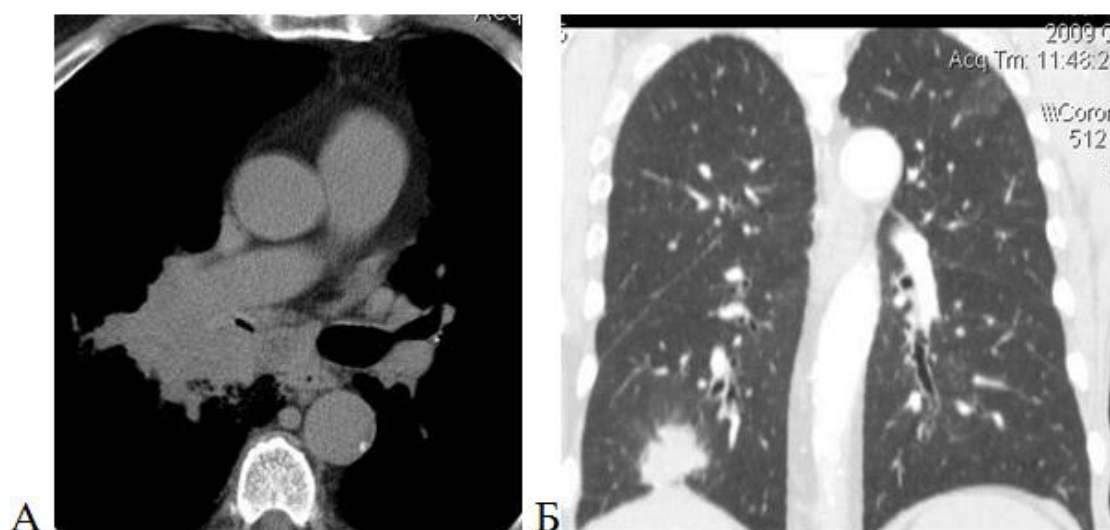


Рисунок 14 - Новообразования легких, выявленные у больных ХОБЛ тяжелого течения, наблюдения больных Ф., 77 лет, И/Б №4209/С2017, с диагнозом недифференцированный немелкоклеточный рак и больного З., 80 лет, И/Б №40085/С2016 с диагнозом аденокарцинома легкого

А – центральное образование бронха нижней доли правого легкого;

Б – периферическое образование нижней доли правого легкого у больного

У пациентов с ХОБЛ и наличием центрального новообразования клинически определялись следующие симптомы: кашель; кровохарканье; повы-

шение температуры тела и одышка (гиповентиляция или ателектаз); лихорадка и продуктивный кашель (параканкротный пневмонит). Некоторые из них, как продуктивный кашель и одышка могли быть признаком основного заболевания (ХОБЛ), что затрудняло дифференциальную диагностику.

В качестве примера приводим следующее наблюдение пациента К., 54 года.

Заболел остро, когда на фоне повышения температуры тела появились боли за грудиной, кашель, кровохарканье. При выполнении рентгенографии легких определяется: неоднородное затенение верхней доли правого легкого с неровными, нечеткими контурами, и уровнем жидкости. В корне легкого визуализируется расширенная легочная артерия. Правый купол диафрагмы выше левого. Предположен абсцесс в верхней доле правого легкого, тромбоэмболия ветвей легочной артерии (рис.15 а). При выполнении МСКТ - ангиографии определяется уплотнение легочной ткани в верхней доле правого легкого, множественные, заполненные жидкостью буллы, правосторонний гидроторакс. Правая ветвь легочной артерии сужена за счет прилежащего к ней и прорастающего новообразования (рис.15 б, в). При проведении виртуальной бронхоскопии с построением реформаций изображения воздухосодержащих структур, определяется образование, обтурирующее бронх верхней доли правого легкого. Данные за тромбоэмболию ветвей легочной артерии не получены.



Рисунок 15 - Наблюдение пациента К., 51 год, И/Б №28306/С2019, диагноз ХОБЛ 3 стадии, GOLD III, группа D. Новообразование верхней доли правого легкого. А - рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции. Неоднородное затенение верхней доли правого легкого. Б - МСКТ-томограмма. Уплотнение легочной ткани в верхней доле правого легкого, заполненная жидкостью булла В - МСКТ-томограмма. Сужение просвета правой ветви легочной артерии, правосторонний гидроторакс.

Основными рентгенологическими критериями центрального рака служили (рис.16):

- образование исходит из бронхов 1-3 порядка ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,92$ );
- распространяется в средостение с прорастанием сосудистых структур ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,91$ );
- лимфаденопатия ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,64$ );
- позднее формирование ателектазов ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,59$ );
- линейные фиброзные изменения в паренхиме легкого соответствуют пораженному бронху ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,51$ );
- в полости буллы жидкость ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,49$ ).

Периферическое новообразование у пациентов ХОБЛ, как правило, является случайной находкой, так как клиническая симптоматика смазана: пациенты отмечают общее недомогание, в анализах крови - анемия и повышение СОЭ, а одышка, кровохарканье, кашель, повышение температуры тела – выражены минимально.

В качестве примера (рис. 17) приводим наблюдение пациента А., 50 лет., с длительным анамнезом ХОБЛ. Поступил в клинику с обострением основного заболевания: одышка; кровохарканье, кашель с продуктивной мокротой; повышение температуры. При выполнении МСКТ выявлено новообразование в нижней доле правого легкого – муцинозная аденокарцинома. В дальнейшем пациенту было выполнено ПЭТ-исследование для определения характера накопления, свойственного для этого типа рака и выявления метастазов.

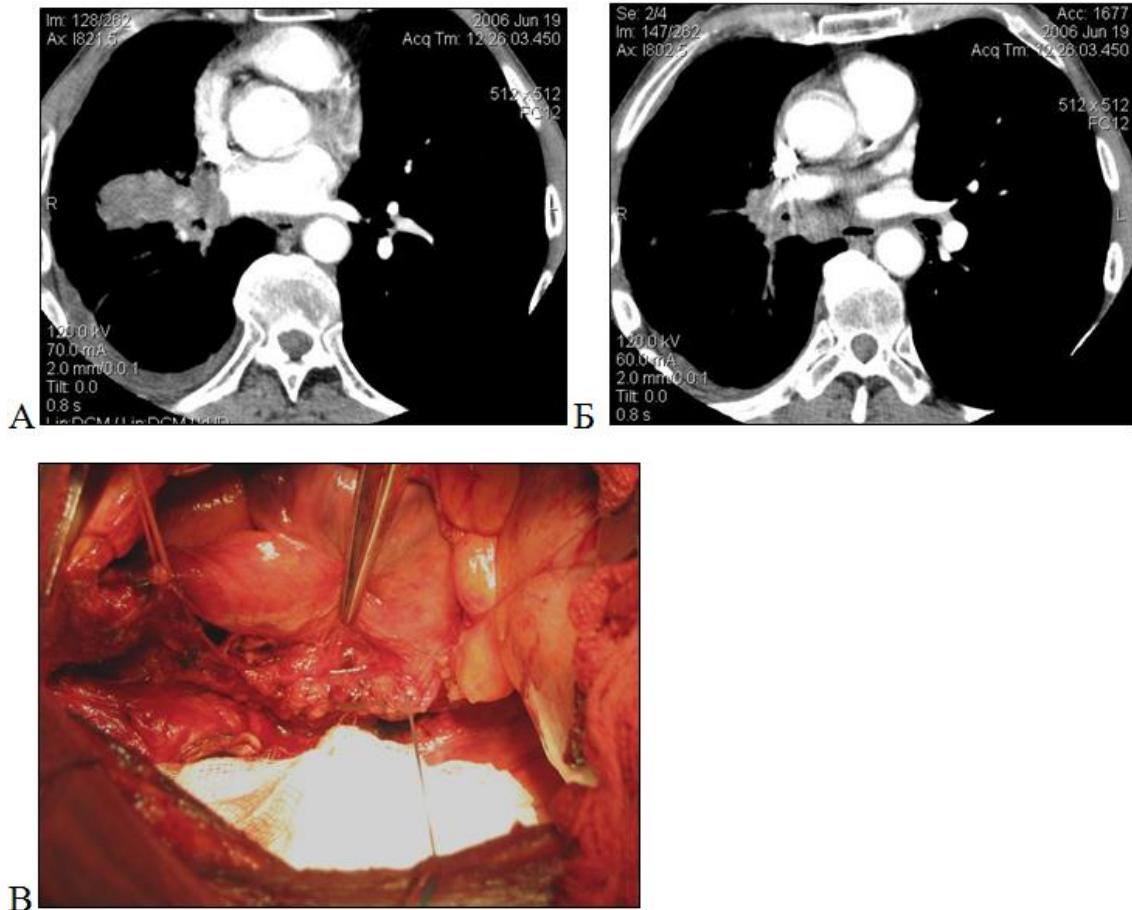


Рисунок 16 - Наблюдение пациента Б, 54 лет, И/Б №9940/С2018, центральный рак правого нижнедолевого бронха с прорастанием в левое предсердие в сочетании с ХОБЛ

А, Б - КТ-сканы в мягкотканом окне, на которых выявляется образование верхней доли правого легкого, обтурирующее просвет верхнедолевого бронха;  
 В - результаты пульмонэктомии с резекцией части левого предсердия

При КТ-исследовании форма периферического образования зависела от выраженности эмфизематозной перестройки легочной ткани ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,82$ ); возможен перибуллезный рост ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,32$ ) (рис.18); при введении контрастного вещества возможно его отсроченное контрастирование ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,41$ ).



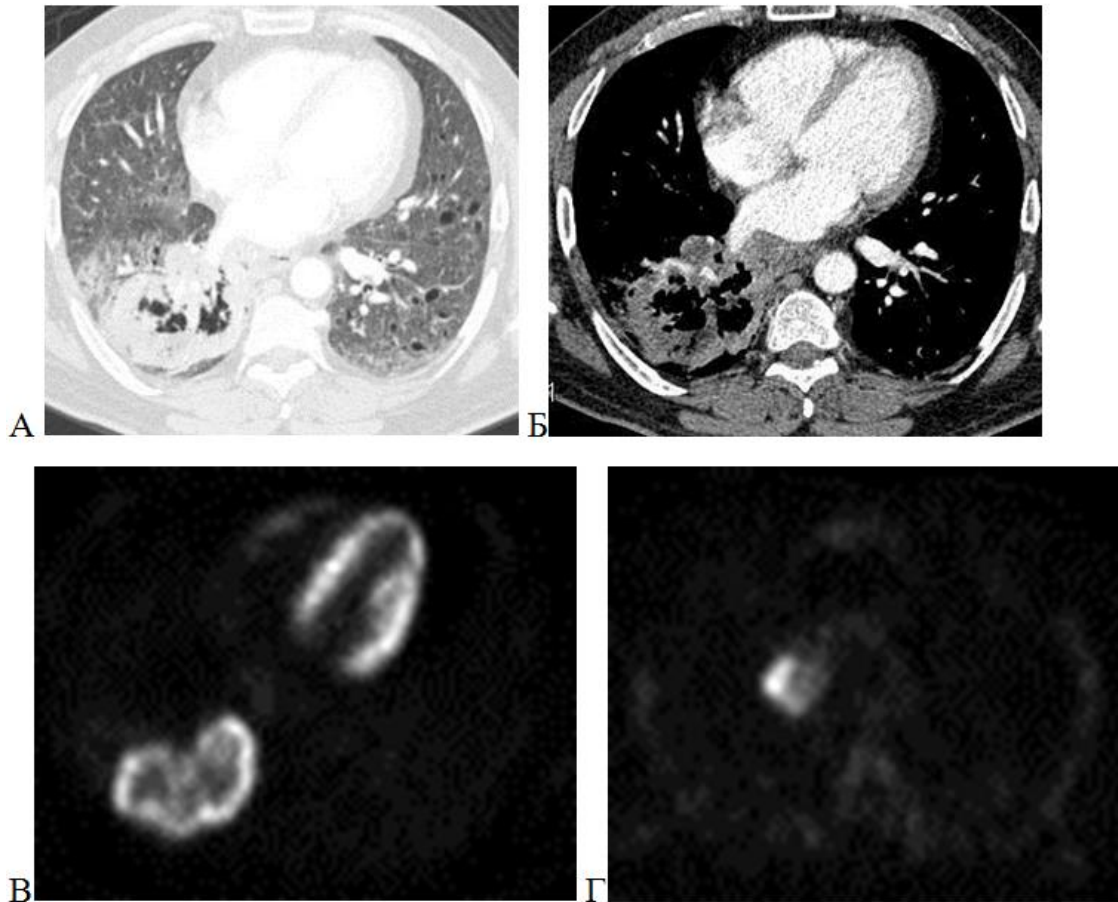


Рисунок 17 - Наблюдение пациента А, 50 лет, И/Б №43405/С2015, диагноз ХОБЛ 3 стадии, группа D, степень GOLD III  
 На КТ-томограммах в легочном окне (А) и мягкотканом окне (Б) выявлено объемное образование нижней доли правого легкого с наличием полости распада.  
 В - на ПЭТ-томограмме определяется зона повышенного накопления 18-ФДГ с SUV >2,5 в проекции образования.  
 Г - на ПЭТ - томограмме определяется зона повышенного накопления 18-ФДГ с SUV >2,5 в проекции паратрахеальных лимфатических узлов справа

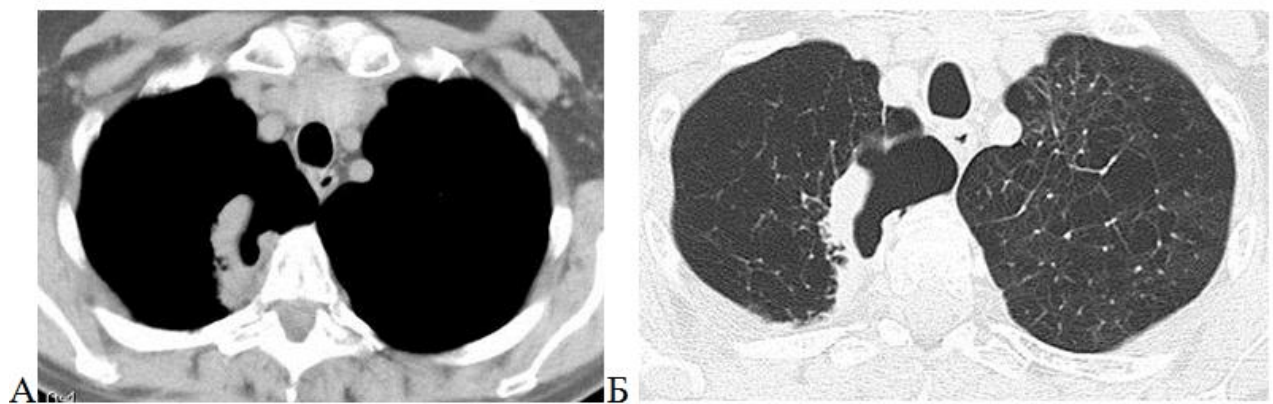


Рисунок 18 - Распространение опухоли вдоль стенки буллы у пациента Д., 63 лет, И/Б №12484/Д2018, с диагнозом ХОБЛ, группа D, стадия IV GOLD  
 А, Б - на КТ томограммах в мягкотканом и легочном окнах определяется новообразование с перибуллезным ростом.

Задачами КТ-исследования в диагностике периферического рака легкого являлись:

- характеристика новообразования (положение, структура, размеры);
- оценка состояния окружающей легочной ткани;
- выявление вовлечения в патологический процесс лимфатических узлов;
- определение отдаленных метастазов (в печени, надпочечниках, костях, головном мозге);
- выявление присоединения тромбоза и ТЭЛА.

Признаки злокачественности периферического новообразования легкого являлось:

- быстрый рост (удвоение в течение 3 месяцев) → ретроспективный анализ предыдущих рентгеновских данных (отсутствие быстрого роста не говорит о доброкачественности процесса);
- отсутствие обызвествлений (наличие обызвествлений не опровергает диагноз периферического рака);
- накопления контрастного вещества при проведении контрастного усиления (более чем на 20НУ);
- признаки распада в образовании;
- вовлечение в патологический процесс прилежащей плевры.

Несмотря на то, что основными причинами резкого ухудшения состояния больных ХОБЛ были инфекционные факторы, однако нарушения кровообращения, связанные с развитием ТЭЛА мелких ветвей, определялись у 48% обследованных (62 пациента), причем у 28 пациентов ТЭЛА мелких ветвей сочеталась с наличием центрального новообразования (17 пациентов) (рис.19) и периферического новообразования (11 пациентов). При анализе литературных данных отмечено, что возникновение тромбоза кровеносных сосудов легких у больных с ХОБЛ и развитием онкологических заболеваний возникает достоверно чаще (в 60-80%). Этому способствует повреждение сосудистого эндотелия, что приводит к повышению образования факторов вазоконстрикции - эндотелина-1,



тромбоксана и др., усиливающих адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы [8].

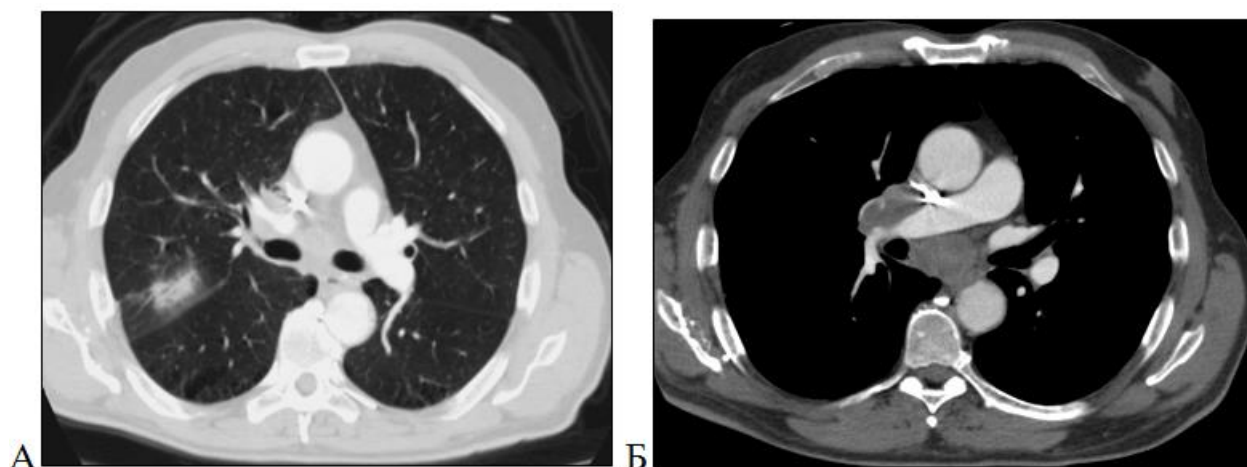


Рисунок 19 - Наблюдение больного М., 56 лет, И/Б №33927/С2019, поступил с подозрением на ТЭЛА (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 65 мм рт. ст.). Окончательный диагноз: центральный рак с прорастанием правой ветви легочной артерии.

А - на КТ томограмме в легочном окне определяется периферическое образование, неоднородной структуры, с лучистыми контурами в правом легком;

Б - на КТ томограмме в мягкотканом окне образование перекрывает просвет правой легочной артерии.

Необходимо отметить, что значения скринингового маркера активации гемокоагуляционных способностей крови D-димера в нашем исследовании были не столь патогномичны, так как у больных ХОБЛ при возникновении воспалительной реакции в крови повышается уровень D-димера, связанный с активацией фибринолитической системы (повышается уровень плазмина, расщепляющего фибрин, увеличивается уровень нерастворимого фибрина), однако у пациентов с развившейся ТЭЛА он был значимо и достоверно ( $p < 0,05$ ) выше.

Выполнение ангиографического исследования способствовало выявлению тромботических масс в просветах легочных артерий крупного и среднего калибра, выявляло косвенные признаки ТЭЛА мелких ветвей (аваскулярные участки легочной ткани), способствовало выявлению неопластических процессов, а так же воспалительных изменений в легочной ткани, определение распространенности процессов, и факторов влияющих на прогноз заболевания [10, 13].

При проведении статистического анализа выживаемости (кривые Каплан-Майера) у пациентов с новообразованиями легких с наличием ХОБЛ и без него мы получили статистически достоверную корреляцию влияния основного заболевания (ХОБЛ) на прогноз времени дожития ( $p < 0,005; r = 0,78$ ) (рис.20) По нашим данным при наличии ХОБЛ, учитывая одинаковую стадию онкологического процесса, больные жили меньше на  $2,4 \pm 0,8$  года.

По оси ординат – доля выживших среди пациентов (синим цветом – группа с ХОБЛ; красным - без него); по оси абсцисс – время (в годах).

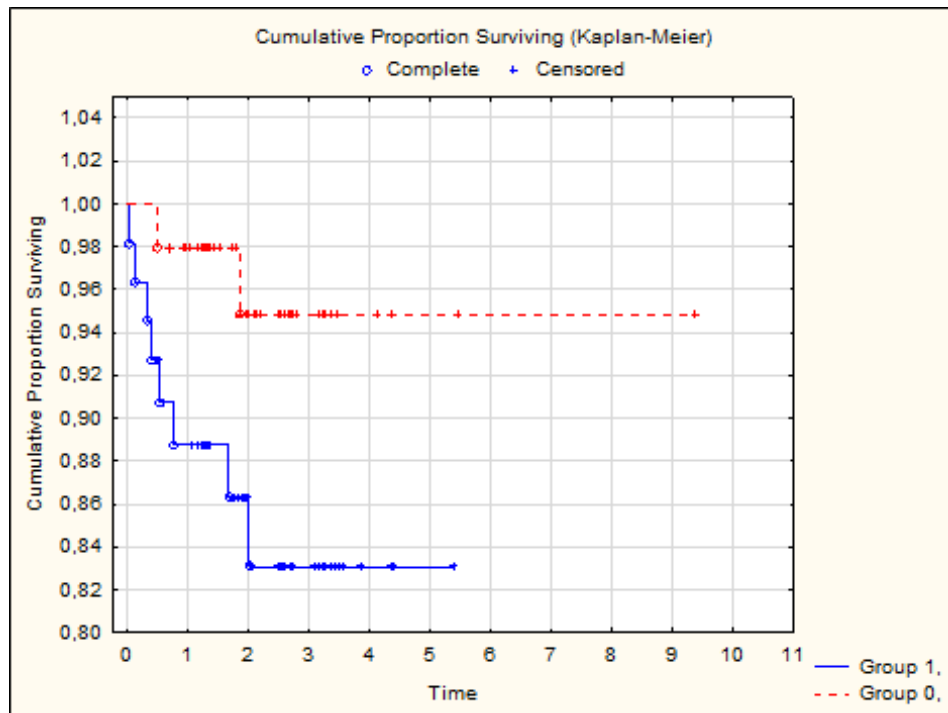


Рисунок 20 - Кривая дожития у больных ХОБЛ

#### 4.2. Дифференциальная диагностика коморбидных состояний у больных с интерстициальными заболеваниями легких

Интерстициальные заболевания легких характеризуются тяжелыми клиническими проявлениями (прогрессирующая одышка, кровохарканье, боль в грудной клетке, кашель, лихорадка) и формированием разнообразных кистозных, интерстициальных, альвеолярных изменений в легочной ткани. Патологические

процессы, сопровождающиеся склерозированием легочной ткани, способствуют развитию рака легкого. Кроме этого, эти пациенты длительное время получают гормональную и иммуносупрессивную терапию, что также способствует развитию опухолевых процессов. Присоединение опухолевых процессов увеличивает развитие тромбоэмболии легочной артерии и (или) тромбозов на месте, что еще больше усугубляет состояние больного.

Прогрессирующее поражение интерстиция, бронхиол и альвеол, приводит к рубцеванию интерстициальной ткани, развитию бронхо- и бронхиолоэктазов, «сотовой» трансформации паренхимы с множеством тонкостенных полостей без содержимого и воспалительной инфильтрации, что способствует сдавлению капилляров легочной артерии измененной легочной тканью, т.е. вторичные нарушения легочного кровотока. Первичные нарушения легочного кровотока связаны с необратимыми изменениями в сосудах легочной артерии: стенка межальвеолярных капилляров повреждается макрофагальными гранулемами, что приводит к бесклеточному фиброзу и полной облитерации просвета сосуда; за счет экспрессии факторов роста (TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF-A) изменяется клеточная дифференцировка, происходит разрастание гладкомышечных клеток и утолщение стенок сосуда, возникает патологический ангиогенез и васкулогенез. Кроме этого на фоне гипоксемии увеличивается секреция факторов вазоконстрикции (эндотелин-1), снижается образование NO и увеличивается риск тромбообразования, что способствует развитию «thrombosis in situ».

Выявить у таких больных клинически и рентгенологически коморбидную патологию крайне сложная задача.

Пациенты поступали первично в клиники Университета в стадии обострения основного заболевания. Всего проанализированы результаты комплексного обследования 72 больных (64,4% женщин и 36,6% мужчин), средний возраст  $57,7 \pm 12,4$  лет. 48 пациентов были с диагнозом обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) (73,6% -женщины; 27, 4% мужчины) и 24 пациента с гиперсенситивным пневмонитом (53,4% -женщины; 47,6% -мужчины). У 62 пациентов (86,1%) течение заболеваний было в стадии формирования сотового

легкого. Дифференциальная диагностика была затруднена, так как у всех пациентов при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии определялись диффузные и локальные инфильтративные изменения, бронхоэктазы/бронхиолоэктазы, кистозно-буллезная перестройка легочной паренхимы.

В клинической картине обследованных пациентов преобладали кашель (100%), сухой или с мокротой, и одышка (100%), однако эти симптомы характерны для пациентов с интерстициальной патологией легких, и не являются специфическими. Наличие крови в мокроте отмечали 4 больных. Болевой синдром определялся у 11 (14,5%) обследованных. Гипертермия отмечалась у 50 (69,4%) больных. Повышение содержания С-реактивного белка, нейтрофилов, увеличение СОЭ выявлено у 72 (100%) пациентов. Положительный тест на D – димер был выявлен у 51 больного (70,8 %). Признаки нагрузки на правые камеры сердца были выявлены у 63 (87,5%) обследованных.

Неспецифические воспалительные изменения в легочной ткани проявлялись при проведении КТ-исследования следующими симптомами: альвеолярного типа локальной инфильтрацией легочной ткани, соответствующей сегментарному строению легких (сегмент, доля), появлением участков перибронхиальной инфильтрации легочной ткани альвеолярного типа, не характерных для лучевой семиотики основного заболевания.

Для ОИП характерно присоединение сосудистой патологии и воспаления специфической и неспецифической природы, что усугубляет течение основного заболевания и может быть фатальным для больного. Основные отличительные КТ-признаки присоединения сосудистой патологии: мозаичность легочного рисунка ( $p < 0,003$ ); субплевральные участки инфильтрации легочной ткани неоднородной структуры (с утолщением ацинарных стенок – проявления геморрагического пропитывания) ( $p < 0,005$ ), соответствующие сегментарному строению легких, без симптома «воздушной бронхографии», не накапливающие контрастное вещество при проведении болюсного контрастирования; дефекты заполнения легочной артерии контрастным веществом при проведении КТ-ангиографии ( $p < 0,05$ );

треугольной формы субплеврально расположенные участки нарушения перфузии на ОФЭКТ ( $p < 0,05$ ) (при совмещении ОФЭКТ-КТ, локализующиеся в области инфаркта легкого ( $r = 0,67$ ), либо в зоне отсутствия изменений на КТ ( $r = 0,54$ )); признаки ЛГ ( $p < 0,05$ ).

Особенно сложной диагностика становилась при наличии разнообразной коморбидной патологии — сочетании ИЗЛ с проявлениями специфического воспалительного процесса, сердечной недостаточности и ТЭЛА. Присоединение воспалительных процессов легочной ткани по данным КТ было выявлено у 6 пациентов (8,2%) больных ОИП (рис.21).

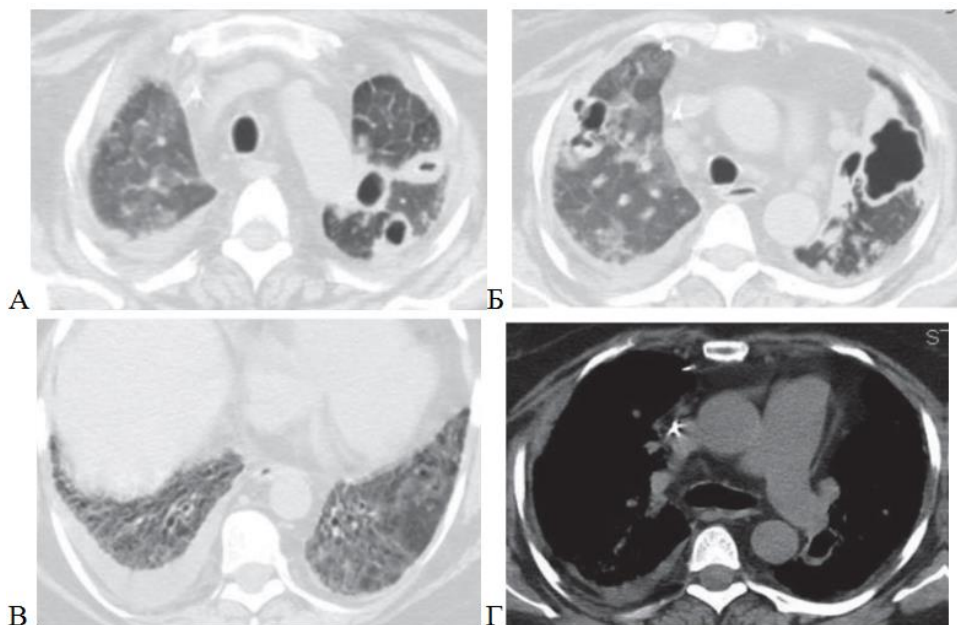


Рисунок 21 - Обычная интерстициальная пневмония, присоединение кавернозного туберкулеза, ТЭЛА и отека легких у больной О., 52 лет, И/Б №42064/С2019.

А, Б, В - Серия компьютерных томограмм в легочном электронном окне. В нижних отделах легких с обеих сторон «сотовое легкое» — проявления ИЛФ (В). В верхних отделах легких с обеих сторон инфильтраты с полостями распада (кавернозный туберкулез) (А, Б) и проявления интерстициально-альвеолярного отека.

Г- КТ-томограмма в мягкотканом электронном окне. В правой плевральной полости жидкость, ствол легочной артерии, ее ветви и правые полости сердца расширены — легочная гипертензия в результате ТЭЛА

У 15 пациентов (20,8%) с ИЗЛ были выявлены новообразования, из них 5 пациентов с центральным раком (рис.22), 6 пациентов с периферическими новообразованиями, 4 пациента с метастатическим поражением легких.

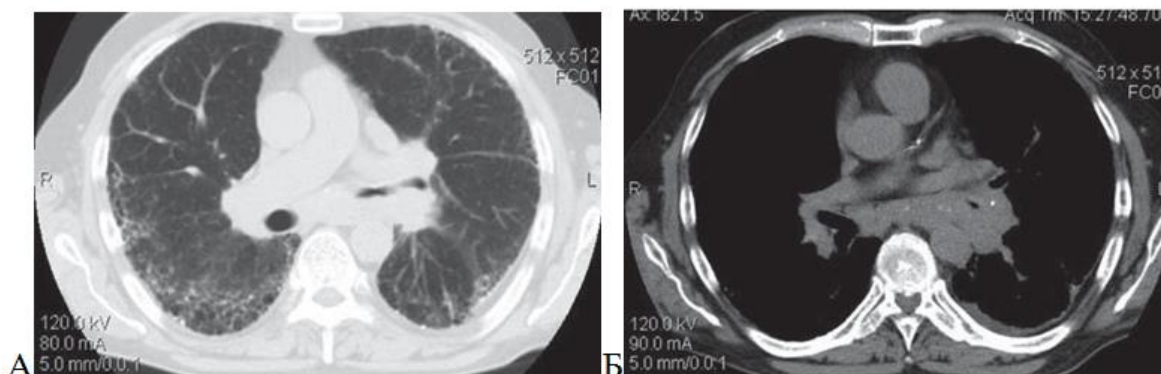


Рисунок 22 - Наблюдение больного И., 60 лет, И/Б №36741/С2018, диагноз обычная интерстициальная пневмония. Центральный рак нижнедолевого бронха левого легкого. Гистологическое заключение — плоскоклеточный рак. А - В легочном электронном окне на аксиальном КТ-срезе в нижних отделах легких субплеврально определяется усиление периферического легочного интерстиция по типу матового стекла, формирование сотового легкого в субплевральных отделах. Б - В мягкотканом электронном окне выявляется обтурация просвета левого нижнедолевого бронха патологическими мягкоткаными массами.

При этом у пациентов изменялся характер диссеминации, отмечались новые, не характерные для этих нозологий узловые образования, мягкотканой структуры ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), причем особенно сложная трактовка результатов МСКТ была при выявлении очагов небольшого размера на фоне дезорганизованной легочной ткани (рис.23).

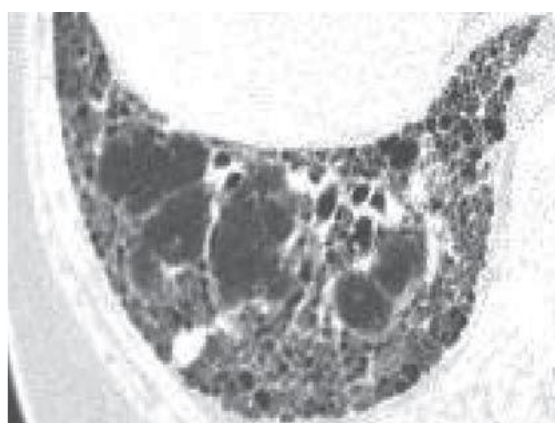


Рисунок 23 – Наблюдение больной Д., 75 лет, И/Б №32395/С2019, диагноз гистологически верифицированная ОИП. Высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ - исследование). Появление на фоне «сотового легкого» мягкотканного узла небольшого размера в S9 нижней доли правого легкого



Особую осторожность следует проявить при выявлении поражения лимфатических узлов (множественные увеличенные в/грудные л/узлы, неровные контуры, с измененной структурой) (рис.24).

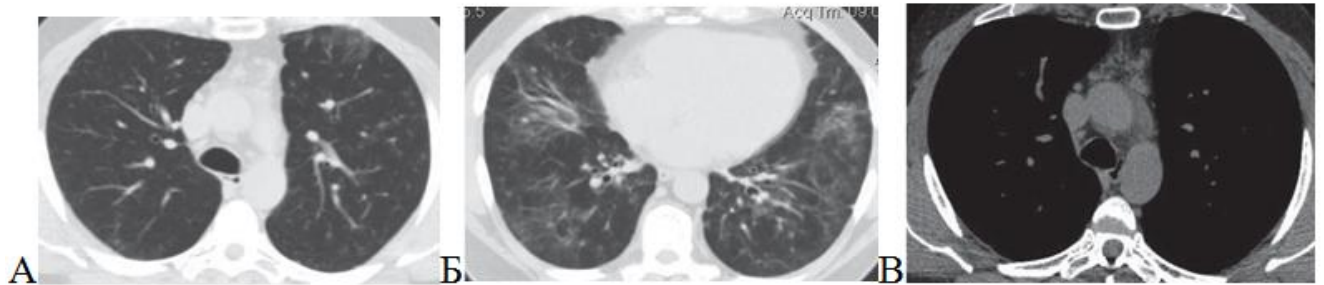


Рисунок 24 - Наблюдение больной О., 60 лет, И/Б №42064/С2019, диагноз гистологически верифицированная ОИП

А, Б - КТ-томограммы легких, на которых определяется КТ-картина матового стекла (определяется усиление периферического легочного интерстиция в субплевральных отделах с обеих сторон, изменения нарастают сверху вниз.

В - КТ-томограмма легких в мягкотканном окне, определяется лимфаденопатия нехарактерных для фиброзирующего альвеолита групп: увеличение лимфатических узлов ретростеральной группы, контуры их неровные

У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом в стадии формирования сотового легкого наиболее часто выявляли новообразования ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,74$ ) в сравнении с пациентами с ОИП на начальном этапе заболевания (рис.25).

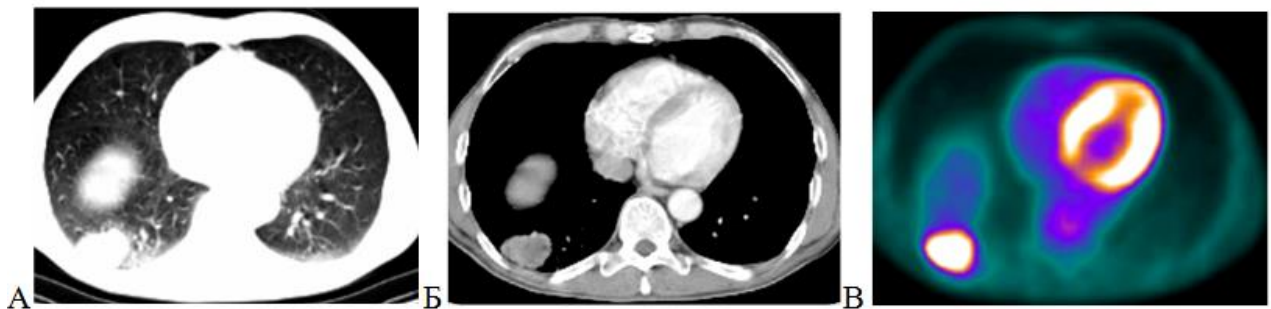


Рисунок 25 - Наблюдение пациента О., 63 лет, И/Б №32873/С2017, с диагнозом обычная интерстициальная пневмония (ИЛФ) в сочетании с новообразованием нижней доли правого легкого (недифференцированный немелкоклеточный рак). А, Б -КТ-томограммы легких в легочном и мягкотканном окне, на фоне дезорганизованной легочной ткани, с кистозной перестройкой выявлено образование с бугристыми и лучистыми контурами, солидной структуры, прилежащее к костальной плевре;

В-ПЭТ-томограмма легких, в нижних отделах правого легкого определяется зона повышенного захвата 18-ФДГ с коэффициентом  $SUV > 2,5$  (соответствует размеру образования) и в периферических отделах легкого захват 18-ФДГ с коэффициентом  $SUV < 2,5$  (соответствует зоне фиброзно-кистозной перестройке)

У пациентов с гиперсенситивным пневмонитом в начальной стадии заболевания выявление очагов с неровными контурами, как это представлено на рис.26 не представляет затруднений в установлении диагноза.

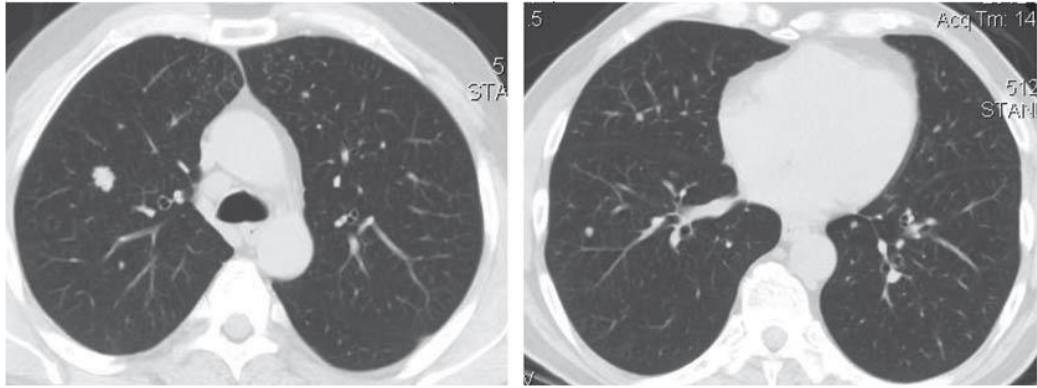


Рисунок 26 - Больной Ж., 73 года, И/Б №14285/С2018, диагноз мелкоочаговый рак S2 верхней доли правого легкого с очагами гематогенного отсева у пациента с гиперсенситивным пневмонитом

Однако у некоторых пациентов, когда клиническая и рентгенологическая картина может соответствовать целому ряду заболеваний, следует применить весь спектр лучевых методов для постановки диагноза.

В качестве примера приводим следующее наблюдение (рис.27).

Пациент поступил в районную больницу с высокой температурой, в посевах мокроты стрептококк, был поставлен диагноз стрептококковой пневмонии, однако длительное лечение антибиотикотерапией не оказало положительного результата. Больной поступает на обследование в специализированный центр. Из анамнеза известно, что больной в детстве перенес туберкулез, длительное время работал газосварщиком и злостный курильщик (по 2 пачки в день, в течение 51 года). В дифференциально диагностическом ряду: гиперсенситивный пневмонит, пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, казеозная пневмония, организуемая пневмония, пневмоцистная пневмония, аденокарцинома.

Был осмотрен фтизиатром, в анализах мокроты кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. При проведении иммуноферментного анализа сыворотки крови антител к ВИЧ типов 1 и 2 и антигена р24 ВИЧ не было выявлено,



что позволило исключить казеозную и пневмоцистную пневмонии из спектра предполагаемых диагнозов.

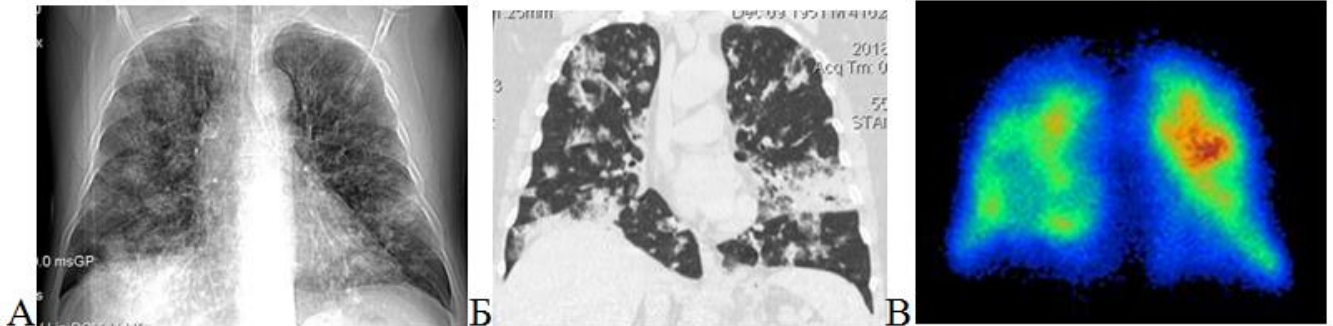


Рисунок 27 - Пациент А., 66 лет, И/Б №43895/С2019, низкодифференцированная аденокарцинома 4 стадии

А - По данным рентгенологического исследования определяются значительные двусторонние изменения в виде диссеминированного процесса с множественными очаговыми образованиями в обоих легки;

Б - На КТ-томограмме в обоих легких определяется картина диффузных полиморфных изменений в виде: двухсторонних солидных и субсолидных очагов, размером от 2-3мм до 11-15мм, округлой и неправильной формы; очагов уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», с выраженными ретикулярными изменениями на этом фоне (преимущественно за счет внутридольковых перегородок); полисегментарных участков неоднородного альвеолярно-интерстициального уплотнения, с выраженными ретикулярными изменениями на фоне интерстициального компонента. На фоне описываемых изменений визуализируются представленные в достаточно большом количестве воздухосодержащие структуры, неправильной и округлой формы, размером от 3мм до 8х5мм – вероятно, полости распада;

В - По данным ОФЭКТ определяются множественные дефекты перфузии, диффузно расположенные в обоих легочных полях.

Учитывая длительное воздействие токсичных газов предположительный диагноз - организуемая пневмония. Однако при выполнении ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МАО были выявлены локальные изменения кровотока, занимающие объем сегментов и субсегментов обоих легких, что не соответствует изменениям микроциркуляции, возникающим при развитии интерстициальных пневмоний. Предположительный диагноз после проведения радионуклидного исследования – аденокарцинома, что в последующем было подтверждено результатами гистологического исследования.

Для диагностики коморбидных процессов легких у пациентов с интерстициальной патологией на первый план должно выходить применение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с различными ее методиками (высокоразрешающей (ВРКТ) и КТ-ангиографией), так как на обычных рентгенограммах небольшие инфильтраты, интерстициальные и мелкоочаговые изменения не всегда выявляются, и кроме того, эти нарушения в легочной ткани могут соответствовать проявлениям основного заболевания, и существует необходимость разграничения двух разных патологических процессов.

Резюме: при дифференциальной лучевой диагностике инфильтративных изменений следует учитывать плотность инфильтрации, ее локализацию, особенности кровообращения (гипер - и гипоперфузия).

Выявлению неопластических процессов, определению распространенности процессов, и факторов, влияющих на прогноз заболевания, помогает выполнение ангиографического исследования.

При неоднозначной трактовке МСКТ-результатов необходимо выполнение ОФЭКТ или совмещенного ОФЭКТ-КТ исследований, а в ряде случаев с дополнением ПЭТ исследований.

## ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 5.1 Синтез рентгенорадиологических данных при раке лёгкого на предоперационном этапе

Трудности интерпретации результатов лучевых методов исследования больных раком легкого обусловлены не только разнообразной рентгенологической картиной, но и типичными жалобами больных с бронхолегочной патологией: кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье.

Для оценки степени распространенности опухолевого процесса в легких применяется рентгеновская компьютерная томография, однако наряду с высокой востребованностью и достаточной доступностью этого метода возникают некоторые недостатки: в ряде случаев этот метод не позволяет с гарантированной точностью оценить лимфатические узлы с вторичной перестройкой, когда они не имеют видимых изменений, что ведет к преуменьшению стадии процесса по N-компоненту, солитарные легочные узелки невозможно интерпретировать однозначно в пользу злокачественного процесса [93, 142, 172]. Кроме того, в ряде случаев, МСКТ даже в условиях болюсного контрастирования, не дает однозначной оценки сосудистого русла пораженного легкого, что создает сложность для определения объема планируемого оперативного вмешательства [121, 19]. После анализа полученных данных МСКТ-сканирования выявлено, что МСКТ ( $p < 0,003$ ) достоверно классифицировала T-стадию опухоли – у 82 оперированных пациентов, стадия оказалась завышена – у (7,4%) пациентов ( $p > 0,056$ ), занижена – у 6 (6,3%) пациентов ( $p > 0,063$ ). Также с помощью МСКТ было определено прорастание опухоли в структуры средостения с отсутствием четких границ образования у 47 больных (49,5%). Инвазия сосудов была диагностирована у 41 пациента (43,2%).

С развитием радионуклидной диагностики появилась возможность оценки функционального состояния легких, степени изменения микроциркуляторного русла и его вовлечения в онкологический процесс, а также возможность изучения

метаболических процессов на клеточном и молекулярном уровне при выполнении ПЭТ-исследований, провести поиск и оценку состояния основного опухолевого узла и вторичных лимфатических узлов при исследованиях с цитратом Ga-67, и возможность выявления метастатического поражения костей скелета при выполнении остеосцинтиграфии, что особенно влияет на тактику лечения пациентов.

Радионуклидное исследование костей (остеосцинтиграфия), выполненное на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США) в режиме Total Body, с применением радиофармпрепарата «Пирфотех<sup>99m</sup>Tc» (ООО «Диамед», Россия), в дозе 3-6 МБк/кг показало эффективность выявления метастатического поражения костей скелета (очаги патологической гиперфиксации РФП) у 36 (34,3%) пациентов, что требовало дополнительного прицельного рентгенологического (компьютерно-томографического) исследования.

Радионуклидное исследование при раке легкого является важным тестом, отображающим функциональное состояние легочной ткани, его резервы и способность к оксигенации крови. В наших исследованиях радионуклидное исследование легких было выполнено большинству больных.

При планировании оперативного лечения пациентов с новообразованиями особую значимость приобретает возможность количественного расчета степени нарушений кровообращения пораженного легкого и функционального состояния «здорового» легкого (патент № 262044), так как это может повлиять на исход операции и в дальнейшем на весь послеоперационный период.

Мы также применяли методику совмещения срезов ОФЭКТ/КТ, разработанную в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (патент № 2350269), что позволяет сопоставить морфологические изменения в легочной ткани с микроциркуляторными дисфункциями. Такой подход следует признать перспективным, особенно с активным развитием гибридных технологий лучевой диагностики.

Несмотря на довольно длительную историю применения цитрата Ga-67, начиная с 70-х годов прошлого века, для диагностики лимфом, мелкоклеточного рака легкого, и других злокачественных образований, а также в динамическом

наблюдении за верифицированным злокачественным новообразованием в процессе химио- или лучевого лечения, применение этого метода диагностики остается мало востребованным. Это обусловлено тем, что препарат накапливается в зонах инфекции и воспаления, что снижает его диагностическую значимость. В нашем исследовании наличие ложноположительных результатов при проведении исследования с цитратом Ga-67 мы объясняем накоплением препарата не только в первичных и метастатических злокачественных новообразованиях, а также в очагах неспецифического воспалительного процесса и в очагах острого воспалительного поражения, в том числе при присоединении воспаления в органах дыхательной системы. Локализация цитрата Ga-67 в воспалительных тканях обеспечивается лактоферрином, повышенная концентрация рецепторов которого имеется на поверхности лейкоцитов, внутри клеток он накапливается в лизосомах и лизосомоподобных структурах, а также в митохондриях, кроме этого на процесс накопления препарата в очагах воспаления влияют усиление кровоснабжения и повышение проницаемости капиллярного эндотелия [7, 8].

Можно отметить роль радионуклидных методов в диагностике рака легкого, так как эти методы остаются зачастую недооцененными. А ведь известно, что при развитии рака легкого патологический процесс затрагивает все без исключения анатомические структуры легких, в том числе страдает сосудистое русло легких, прежде всего, за счет его микроциркуляторного звена. Нарушения микроциркуляции возникают у больных раком легкого, уже на ранних стадиях его развития. Формирующееся новообразование оказывает выраженное негативное воздействие на органы кроветворения, и приводит к неполноценной работе дыхательной системы. Возникает нарушение функционирования иммунной системы, вызывающее образование организмом антител к собственным клеткам, циркулирующие иммунные комплексы вызывают повреждение сосудистой стенки микроциркуляторного русла, развиваются тромбозы «in situ». У больных с онкологией бронхолегочной системы перед оперативным вмешательством оценке степени нарушений кровотока придается большое значение, так как это может повлиять на исход операции и в дальнейшем на весь послеоперационный период.

Внедрение радионуклидных методов в рутинную диагностическую программу диагностики рака легкого поможет избежать ошибок при планировании оперативного лечения, так как сможет оценить степень функционального состояния легких выявить и вывить коморбидную патологию (ТЭЛА и (или) тромбозы на месте).

После анализа полученных результатов нашего исследования по диагностике рака легкого на предоперационном и послеоперационном этапах нам представляется следующий алгоритм применения лучевых методов исследования у больных (рис. 28).



Рисунок 28 - Алгоритм применения лучевых методов исследования у больных с подозрением на рак легкого

## 5.2 Лучевая диагностика рака в сочетании с другими заболеваниями легких и коморбидной патологии

Для рака легкого, преимущественно центральной локализации характерно появление симптомов, связанных с бронхообструкцией и её последствиями, такими как, ателектаз и пневмония. В проведенном нами исследовании у 30 больных

(28,6%), находившихся на лечении в отделении торакальной онкологии нарушения микроциркуляции были более значимыми, чем предполагалось после выполнения КТ-ангиографии, что мы связывали с развитием «trombosis in situ». Известно, что при развитии опухолевого процесса возникает травматическое повреждение сосуда от местной инвазии опухоли, и нарушение кровотока вследствие гиперкоагуляции в месте повреждения [7]. Но дифференциация между прорастанием опухоли вдоль просвета сосуда и тромбозом «in situ» может быть невозможна на основе визуализации в один момент времени. Патологически они часто соседствуют.

В вопросе частого возникновения тромбозов у больных раком лёгкого, необходимо выделить основные факторы риска, обуславливающих развития этого осложнения. Основными факторами представляются:

- 1) изменение состояния системы гемостаза, её переход к тромбофилии;
- 2) увеличение количества опухолевой ткани с её высокой тромбогенной активности.

При этом возникает порочный патофизиологический круг: система гемостаза в ряде компонентов (тромбин, фибрин и тромбоциты) провоцируют тромбогенез, а также рост опухоли и её метастазирование, а прогрессия опухоли в свою очередь повторно инициирует внутрисосудистую активацию системы гемостаза. У пациентов с раком лёгкого, кроме того, возникает и хроническое диссеминированное свёртывание крови. Наиболее выраженное претромботическое состояние системы гемостаза выявляется у больных на III-IV стадии заболевания, однако, локальные изменения появляются на всех стадиях. В связи с описанными факторами в организме пациента возникает замедление тока крови. Такое снижение тока крови приводит к дальнейшему снижению антитромбогенного потенциала эндотелия сосудов и активации системы гемостаза. Замедление венозного кровотока служит благоприятным фактором для возникновения и росту внутрисосудистого тромба.

У пациентов с раком лёгкого могут быть в наличие и другие факторы риска возникновения тромбоза: пожилой возраст, варикозная болезнь вен, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, перенесенные ранее ТЭЛА, синдром

гипервязкости крови, сниженная физическая активность и гиподинамия, нарушения обмена веществ и ожирение.

Опухолевая ткань способна оказывать воздействие на коагуляцию и адгезию, обладает более активными тромбогенными способностями, чем нормальные ткани сосудистого эндотелия. Злокачественные клетки активно вырабатывают раковый прокоагулянт, влияющий на тромбогенный потенциал крови путем активации локального и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Необходимо отметить, что при наличии нескольких факторов риск тромбоза возрастает соразмерно количеству факторов.

В послеоперационном периоде у больных раком тромбозы возникают чаще, чем у оперированных неонкологических больных [7, 8]. Учитывая сниженную фибринолитическую активность крови и эндотелия сосудов у пациентов с раком лёгкого, можно ожидать что фибрин, оказывающийся в кровяном русле в ходе хирургической операции, особенно полостной, способствует образованию кровяных сгустков, которые не лизируются, а организуются в тромб, который может свободно персистировать в сосуде. Такой тромб наиболее опасен для возникновения ТЭЛА. В нашей работе среди обследованных на КТ и прооперированных больных (51 пациент) признаки ТЭЛА были выявлены у 35 пациентов (68,6%), причем большую часть пациентов составили больные, у которых тромбы выявлялись в просвете сегментарных ветвей легочной артерии. У части больных, у которых клинически была заподозрена ТЭЛА (повышение давления в легочной артерии, признаки нагрузки на правые камеры сердца, положительный тест на Д-димер  $> 500$  нг/мл, нарушение факторов свертываемости), но рентгенологически не подтвержденная, либо пациентам нельзя было проводить рентгеновскую ангиографию (заболевание почек, высокий креатинин) выполнялась ОФЭКТ. Результатом исследования было подтверждение диагноза у 80% больных, направленных на обследование: наряду с дефектами перфузии, характерными для основного заболевания, и выявляемыми в тех же анатомических зонах, выявляли дефекты перфузии, преимущественно субсегментарного уровня, расположенные в 56% случаев в проекции средних



долей/язычковых сегментов и 44% в нижних долях, причем достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) зоны ТЭЛА располагались в легком, в котором определялся опухолевый процесс, причем это имело высокую степень корреляции ( $r = 0,84$ ) от выявляемой стадии рака.

У пациентов с другими тяжелыми заболеваниями легких (ХОБЛ, и интерстициальными заболеваниями легких в стадии формирования «сотового легкого», с развитием легочного фиброза) неспецифичность полученных при клиническом исследовании результатов требовала комплексного применения методов лучевой диагностики для верификации диагноза.

У пациентов с ХОБЛ у 36 пациентов (27,1% от общего количества проанализированных данных пациентов) было выявлено новообразования: центральные - у 19 пациентов, периферические - у 17 пациентов. Что, в целом, несколько выше, чем в представленных в литературных источниках сведениях (10-20%) [16, 65, 66, 67]. Причем среди них у 28 пациентов (77,7%) выявлялась ТЭЛА мелких ветвей (с наличием центрального новообразования - 17 пациентов и периферического новообразования - 11 пациентов). Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными, где указывается развитие ТЭЛА у 60-80% больных в сочетании ХОБЛ и онкологического заболевания [6, 126]. Известным фактом является то, что развитию ТЭЛА у больных ХОБЛ способствует повреждение сосудистого эндотелия, что приводит к повышению образования факторов вазоконстрикции – эндотелина-1, тромбоксана и др., усиливающих адгезию тромбоцитов [7, 8].

Однако, у пациентов с ХОБЛ значение скринингового маркера активации гемокоагуляционных способностей крови D-димера для выявления ТЭЛА оказалось не столь патогномичным ( $p > 0,05$ ), что возможно связано с развитием воспалительной реакции в крови этих пациентов, при которой также повышается уровень D-димера. можно отметить, что с развившейся ТЭЛА он был значимо и достоверно ( $p < 0,05$ ) выше.

У больных с интерстициальными заболеваниями легких с развитием фиброза, риск развития коморбидной патологии (опухолевый процесс, тромбозы,

пневмонии) увеличивается на фоне длительного применения гормональной и иммуносупрессивной терапии, нарушением гемостаза, увеличением секреции факторов вазоконстрикции (эндотелин-1), снижением образования NO, и т.д. [7].

В нашем исследовании среди 72 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких у 15 пациентов (20,8%) с ИЗЛ были выявлены новообразования, из них 5 пациентов с центральным раком, 6 пациентов с периферическими новообразованиями, 4 пациента с метастатическим поражением легких. Особенностью течения заболевания являлось изменение характера диссеминации, отмечались новые, не характерные для этих нозологий узловые образования, мягкотканой структуры ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ).

Для диагностики коморбидных процессов легких у пациентов с интерстициальной патологией на первый план должно выходить применение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с различными ее методиками (высокоразрешающей (ВРКТ) и КТ-ангиографией), так как на обычных рентгенограммах небольшие инфильтраты, интерстициальные и мелкоочаговые изменения не всегда выявляются, и кроме того, эти нарушения в легочной ткани могут соответствовать проявлениям основного заболевания, и существует необходимость разграничения двух разных патологических процессов.

Выполнение ангиографического исследования способствовало выявлению тромботических масс в просветах легочных артерий крупного и среднего калибра, выявляло косвенные признаки ТЭЛА мелких ветвей (аваскулярные участки легочной ткани), а выполнение ОФЭКТ в большей степени способствовало выявлению тромбоэмболии мелких ветвей («thrombosis in situ»).

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика диагностики пациентов раком лёгкого на предоперационном этапе, включающая компьютерную томографию, КТ-ангиографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с цитратом Ga-67 и 99mTc-МАА позволяет оценить не только структурно-анатомические признаки заболевания, но и определить метаболическую активность первичного очага, зон регионарного метастазирования, а также перфузионные нарушения в лёгких.

2. Компьютерная томография, включающая КТ-ангиографию, является ведущим методом лучевой диагностики больных раком легкого, позволяющим достоверно определить границы опухолевого узла, оценить его форму, структуру, размеры, взаимосвязь с бронхами, плеврой, сосудами, оценить поражение регионарных лимфатических узлов.

3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с цитратом Ga-67 позволяет оценить метаболическую активность в первичном очаге, а также дополнить данные о характере регионарного метастазирования в внутригрудные лимфатические узлы.

4. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с 99mTc-МАА позволяет качественно и количественно оценить нарушения перфузии в пораженном и контрлатеральном лёгком, косвенно оценить инвазию опухоли в сосуды с учетом коморбидной патологии.

5. Сочетанное применение компьютерной томографии и радионуклидных методов исследования позволяет описать морфофункциональное состояние пораженного и контрлатерального лёгкого, что определяет возможность и объем планируемого оперативного вмешательства. Отягощающим фактором при выборе тактики операции является резкие нарушения перфузии в контрлатеральном лёгком, прежде всего за счет коморбидной патологии, которой, как правило, является хроническая обструктивная болезнь легких и тромбоэмболия легочной артерии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лучевое исследование при раке лёгкого на предоперационном этапе должно включать в себя компьютерную томографию, КТ-ангиографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с цитратом Ga-67 и 99mTc-МАО с обязательной оценкой состояния как поражённого, так и контрлатерального лёгкого.

2. КТ-ангиография является обязательным методом при раке лёгкого, позволяющем оценить инвазию опухоли в сосуды, характер накопления контрастного вещества в опухолевом очаге и лимфатических узлах, а также выявить тромбоз легочной артерии или thrombosis in situ.

3. Количественные данные о перфузионных дисфункциях в лёгких по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99mTc-МАО обязательно должны учитываться в определении показаний и объеме оперативного лечения.

4. У больных раком лёгкого всегда необходим детальный анализ коморбидной патологии, прежде всего хронической обструктивной болезни лёгких и тромбоза легочной артерии, выявление которой возможно лишь при комплексной лучевой диагностике.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение лучевой семиотики легких, совершенствовать раннюю лучевую диагностику данного заболевания, а также продолжить осуществлять лучевой мониторинг больных с раком легких для оценки эффективности проводимой терапии и своевременной коррекции лечебной тактики.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопов, А.Л. Уменьшение объёма резекции у больных немелкоклеточным раком лёгкого после неoadьювантной химио-и фотодинамической терапии / А.Л. Акопов, И.В. Чистяков, А.А. Русанови соавт. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 5 – С. 38–42.
2. Акопов, А.Л. Диагностика и лечение рака легкого / А.Л. Акопов, С. Ю. Дворецкий, И.В. Комаров и соавт. – Санкт-Петербург: РИЦ ПСПбГМУ, 2019.– 39 с.
3. Акопов, А.Л. Фотодинамическая терапия при R1 нерадикальных резекциях по поводу рака легкого / А.Л. Акопов, А.А. Русанов, Н.В. Казаков и соавт. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 1. – С. 21–24.
4. Акопов, А.Л. Эффективность эндобронхиальной фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого / А.Л. Акопов, А.А. Русанов, М.А. Уртенцова и соавт. // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 882–885.
5. Александрова, К.А. Лучевые методы оценки очаговых заболеваний легких / К.А. Александрова, Н.С. Серова // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2016. – Т. 6, № 4. – С.109 –116.
6. Амосов, В.И. Рентгенорадиологические методы исследования кровообращения в легких у больных хронической обструктивной болезнью в установлении причин обострения заболевания / В.И. Амосов, В.П. Золотницкая, О.В. Лукина, А.А. Сперанская // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 28–31.
7. Ахметзянов, Ф.Ш. Тромбоэмболия легочной артерии и рак / Ф.Ш. Ахметзянов, И.А. Камалов // Поволжский Онкологический Вестник. – 2017. – Т. 2, № 29. – С. 4–7.
8. Балуда, В.П. Рак и тромбоз / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.К. Тлепшуков, А.Ф. Цыб. – Москва-Обнинск, 2001. – 153с.

9. Барчук, А.А. Эффективность скрининга онкологических заболеваний / А.А. Барчук, А.И. Арсеньев, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 557–567.
10. Бисярин, М.И. КТ-семиотика аденокарциномы легких с высокой степенью дифференцировки (G1) / М.И. Бисярин, П.С. Калинин, А.Д. Ушков и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 2 – С. 82–83.
11. Бойков, И.В. Совмещенная позитронно-эмиссионная компьютерная томография в обследовании больных раком легкого: диагностика, стадирование, контроль лечения / И.В. Бойков, И.С. Железняк, В.В. Ипатов и соавт. // Практическая пульмонология. – 2017. – Т. 3. – С. 82–88.
12. Бродская, О.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких Обструктивные болезни легких и тромбоэмболия в условиях обычной практики / О.Н. Бродская // Практическая пульмонология. – 2017. – Т. 3. – С. 7–13.
13. Буровик, И.А. Характеристики контрастного усиления при различных методиках мультиспиральной компьютерной томографии / И.А. Буровик, А.В. Мищенко, С.А. Кулева и соавт. // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 460–464.
14. Бычков, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого / М.Б. Бычков, С.Г. Багрова, Т.Н. Борисова и соавт. // Злокачественные опухоли. – 2015. – Т. 4. – С. 30–34.
15. Верткин, А.Л. Коморбидность / Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. – С. 1–11.
16. Ганцев, Ш.Х. Рак легкого / Ш.Х. Ганцев, В.М. Моисеенко, А.И. Арсеньев и соавт. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 223 с.
17. Гильметдинов, А.Ф. История изучения внутригрудных лимфоузлов при раке легкого / А.Ф. Гильметдинов, В.П. Потанин, М.Ф. Мухамадеев и соавт. // Практическая медицина. – 2017. – Т. 4, № 105. – С. 2–7.
18. Горбунова, В.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого / В.А. Горбунова, Е.В. Артамонова, В.В. Бредер и соавт. // Злокачественные опухоли. – 2015. – Т. 4. – С. 20–29.

19. Грищенко, А.С. Компьютерная томография в диагностике рака легкого, осложненного вторичным воспалительным процессом / А.С. Грищенко, С.Д. Рудь, О.А. Сигина и соавт. // Радиология – практика. – 2012. – Т. 5. – С. 8–15.

20. Грищенко, А.С. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике рака легкого и вторичных воспалительных изменений / А.С. Грищенко, О.А. Сигина, И.С. Железняк и соавт. // Медицинский академический журнал. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 13–21.

21. Долгушин, Б.И. Стандарты УЗИ, РКТ, МРТ и ПЭТ/КТ-исследований в онкологии / Б. И. Долгушин, И. Е. Тюрин – Москва: ООО “ВВП”, 2016. – 132 с.

22. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 263 с.

23. Коробкова, И.З. АКТГ-продуцирующий периферический карциноид легкого / И.З. Коробкова, Д.А. Дремин, С.М. Какалов и соавт. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 211–215.

24. Ларюков, А.В. Современные возможности методов лучевой и ядерной диагностики в выявлении костных метастазов периферического немелкоклеточного рака легкого / А.В. Ларюков, Е.К. Ларюкова // Практическая медицина. – 2016. – Т. 1, № 93. – С. 112–118.

25. Ларюков, А.В. Сравнение диагностических возможностей совмещенных методов ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ с ФДГ в выявлении костных метастазов периферического немелкоклеточного рака легкого / А.В. Ларюков, Р.Ш. Хасанов, В.П. Потанин и соавт. // Поволжский Онкологический Вестник. – 2016. – Т. 3, № 25. – С. 45–51.

26. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернов. – Томск: STT, 2004. – 394 с.

27. Маткевич, Е.И. Основные направления снижения дозы облучения пациентов при компьютерной томографии / Е.И. Маткевич, В.Е. Сеницын, М.И.



Зеликман и соавт. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 60–73.

28. Маткевич, Е.И. Направления оптимизации лучевой нагрузки при компьютерной томографии / Е. И. Маткевич, В. Е. Сеницын, И. В. Иванов. – Москва-Воронеж: Элист, 2018. – 200 с.

29. Мелдо, А.А. Методы диагностики и оценки степени распространенности онкологических заболеваний / А.А. Мелдо, Т.В. Кобцова, Л.В. Башкиров и соавт. // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 322–335.

30. Мелдо, А.А. Комбинированная автоматизированная система сегментации и обнаружения новообразований для диагностики рака легкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, М.А. Рябинин // Робототехника и техническая кибернетика. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 145–153.

31. Мелдо, А.А. Обзор методов машинного обучения в диагностике рака легкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин // Искусственный интеллект и принятие решений. – 2018. – Т. 3. – С. 28–38.

32. Мелдо, А.А. Алгоритмы диагностики XXI века. Искусственный интеллект в распознавании рака лёгкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, В.М. Моисеенко // Practical oncology. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 292–298.

33. Мелдо, А.А. Реализация инновационного подхода в медицине на примере интеллектуальной системы диагностики рака легкого «Doctor Aizimov» / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, В.М. Моисеенко и соавт. // Практическая онкология. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 64–71.

34. Мелдо, А.А. Новые подходы к разработке алгоритмов искусственного интеллекта в диагностике рака легкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, Т.Н. Трофимова и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 1. – С.8–18.

35. Мельник, Л.И. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений в онкологии / Л.И. Мельник, Г.И. Гафтон, С.А. Розенгард и соавт. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – Т. 77, № 1. – С.43–66.

36. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты,

выживаемость больных) / В. М. Мерабишвили / под ред. А.М. Беляев. – Санкт-Петербург: ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, 2017.– 283с.

37. Мещерякова, Н.А. Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией в диагностике и оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого / Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин, М. Давыдов и соавт. // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 19–23.

38. Моисеенко, В.М. Автоматизированная система обнаружения объемных образований в легких как этап развития искусственного интеллекта в диагностике рака легкого / В.М. Моисеенко, А.А. Мелдо, Л.В. Уткин и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 3. – С. 62–68.

39. Нечаев, В.А. Возможности томосинтеза в диагностике заболеваний и повреждений органов грудной клетки / В.А. Нечаев, А.Ю. Васильев // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 59–65.

40. Орлов, С.В. Симптоматика, диагностика и стадирование немелкоклеточного рака легкого / С.В. Орлов // Практическая онкология. – 2000. – Т. 3. – С. 8–17.

41. Паламарчук, Г.Ф. Бронхоскопия в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания / Г. Ф. Паламарчук, А. Л. Акопов, А. И. Арсеньев и соавт. – Санкт-Петербург: ООО “Издательство Фолиант”, 2019. – 328 с.

42. Переводчикова, Н.И. Новое в терапии рака легкого (терапия рака легкого начала XXI века) / Н.И. Переводчикова. – Москва: ИПО Лев Толстой, 2003. – 179 с.

43. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2019. – 216 с.

44. Розанов, И.Д. Тромбоэмболия легочной артерии: некоторые вопросы эпидемиологии и лечения у онкологических пациентов / И.Д. Розанов, А.Е. Семашкова, А.С. Балканов и соавт. // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 41. – С. 97–102.

45. Росстат Российский статистический ежегодник. 2018: Статистический сборник / Росстат. – Москва, 2018. – 694 с.
46. Русанов, А.А. Новый метод реканализации дыхательных путей при опухолевых стенозах: аргонлазерная абляция / А.А. Русанов, Н.В. Казаков, А.В. Герасин и соавт. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11, Вып. 2. – С. 23.
47. Савицкий, А.И. Рак легкого / А.И. Савицкий. – Москва: Государственное издательство медицинской литературы, 1957. – 274 с.
48. Трахтенберг, А.Х. Рак легкого: руководство, атлас / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2009. – 656 с.
49. Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2000.– 599с.
50. Трофимова, Т.Н. Современные классификации RADS и принципы построения заключения / Т. Н. Трофимова, Н. А. Карлова, В. А. Ратников и соавт. – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. – 264 с.
51. Трофимова, Т.Н. Современные стандарты анализа лучевых изображений: руководство для врачей / Т. Н. Трофимова, А. В. Мищенко, Б. А. Минько и соавт. – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017.– 300 с.
52. Трофимова, Т.Н. Лучевая диагностика в цифрах: Санкт-Петербург, 2017 / Т.Н. Трофимова, А.Ф. Панфиленко // Лучевая диагностика и терапия – 2018. – № 3. – С. 99–101.
53. Труфанов, Г.Е. Пневмония или инфильтративная (пневмониеподобная) форма бронхиолоальвеолярного рака лёгкого? / Г.Е. Труфанов, А.С. Грищенков, О.А. Сигина и соавт. // Трансляционная медицина. – 2015. – Т. 2–3, № 31–32. – С. 128–134.
54. Труфанов, Г.Е. Совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в характеристике рецидивов злокачественных новообразований органов грудной клетки и брюшной полости / Г.Е. Труфанов, И.В.

Бойков, В.В. Рязанов и соавт. // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 5. – С. 95–102.

55. Труфанов, Г.Е. Трудный диагноз - пневмония или инфильтративная (пневмониеподобная) форма бронхиолоальвеолярного рака легкого? / Г.Е. Труфанов, А.С. Грищенко, О.А. Сигина и соавт. // Визуализация в медицине. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 3–9.

56. Труфанов, Г.Е. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике хронической обструктивной болезни легких / Г.Е. Труфанов, Н.Ю. Кузнецова, В.В. Рязанов и соавт. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2009. – 125 с.

57. Труфанов, Г.Е. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, Н.И. Дергунова и соавт. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2005. – 124 с.

58. Тюрин, И.Е. Одиночные очаги в легких: возможности лучевой диагностики / И.Е. Тюрин // Практическая пульмонология. – 2008. – Т. 2. – С. 15–22.

59. Тюрин, И.Е. Дифференциальная диагностика одиночных очагов в легких / И.Е. Тюрин // Поликлиника. – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 32–38.

60. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2003. – 371 с.

61. Тюрин, И.Е. Одиночные очаги в легких: критерии дифференциальной диагностики / И.Е. Тюрин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 3. – С.50–52.

62. Тюрин, И.Е. Лучевая диагностика в российской федерации в 2016 г / И.Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 219–226.

63. Уткин, Л.В. Медицинские интеллектуальные системы на примере диагностики рака легкого / Л.В. Уткин, А.А. Мелдо, О.С. Ипатов и соавт. // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2018. – № 8. – С. 241–249.

64. Уткин, Л.В. Трехканальная интеллектуальная система классификации новообразований для диагностики рака легкого / Л.В. Уткин, А.А. Мелдо, В.С.

Крыштапович и соавт. // Робототехника и техническая кибернетика. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 196–207.

65. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.

66. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.

67. Чиссов, В.И. Онкология. Национальное руководство / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2013.– 576с.

68. Шаров, Б.К. Рентгенодиагностика рака легкого / Б.К. Шаров. – Москва: Медицина, 1974. – 304 с.

69. Шепелева, Л.П. Характеристика очагов в легких, выявленных при компьютерной томографии у детей и подростков из групп риска по туберкулезу / Л.П. Шепелева, В.А. Аксенова, И.Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – Т. 1. – С. 5–9.

70. Яркина, А.В. Сравнительная эффективность конформной и конвенциональной лучевой терапии больных немелкоклеточным раком легкого / А.В. Яркина, Т.Р. Алексеева, С.И. Ткачев и соавт. // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 4-S1. – № 21. – С. 215–216.

71. Alazraki, N. Usefulness of gallium imaging in the evaluation of lung cancer / N. Alazraki // Critical reviews in diagnostic imaging. – 1980. – V. 13. – P. 249–67.

72. Alessio, A.M. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions / A.M. Alessio, P.E. Kinahan, P.M. Cheng et al. // Radiologic Clinics of North America. – 2004. – V. 42, № 6. – P. 1017–1032.

73. Allen, M.S. Morbidity and Mortality of Major Pulmonary Resections in Patients With Early-Stage Lung Cancer: Initial Results of the Randomized, Prospective

ACOSOG Z0030 Trial / M.S. Allen, G.E. Darling, T.T.V. Pechet et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – V. 81, № 3. – P. 1013–1020.

74. Alpert, J.B. Imaging the Solitary Pulmonary Nodule / J.B. Alpert, C.M. Lowry, J.P. Ko // *Clinics in Chest Medicine*. – 2015. – V. 36, № 2. – P. 161–178.

75. Bakhmutsky, N.G. Small-cell lung cancer / N.G. Bakhmutsky, V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya et al. // *Medical Herald of the South of Russia*. – 2017. – V. 8, № 4. – P. 6–13.

76. Baldwin, D.R. Lung cancer: investigation and staging / D.R. Baldwin // *Medicine*. – 2016. – V. 44, № 4. – P. 235–243.

77. Bandyopadhyay, A. Nanoparticles in Lung Cancer Therapy - Recent Trends / A. Bandyopadhyay, T. Das, S. Yeasmin. – New Delhi: Springer India, 2015. – 78 c.

78. Barillot, C. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2004 / C. Barillot, D.R. Haynor, P. Hellier. – Berlin: Springer Science + Business Media, 2004. – 1155 p.

79. Bartholmai, B.J. Pulmonary Nodule Characterization, Including Computer Analysis and Quantitative Features / B.J. Bartholmai, C.W. Koo, G.B. Johnson et al. // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2015. – V. 30, № 2. – P. 139–156.

80. Beheshti, M. PET/CT in Cancer: An Interdisciplinary Approach to Individualized Imaging / M. Beheshti, W. Langsteger, A. Rezaee. – Philadelphia: Elsevier, 2018. – 276 p.

81. Bertoncello, I. Stem Cells in the Lung / I. Bertoncello / под ред. I. Bertoncello. – Cham: Springer International Publishing, 2015. – 366 c.

82. Biederer, J. MRI of the lung (3/3) — current applications and future perspectives / J. Biederer, S. Mirsadraee, M. Beer et al. // *Insights into Imaging*. – 2012. – V. 3, № 4. – P. 373–386.

83. Bomanji, J.B. PET/CT in Lung Cancer / J.B. Bomanji, G. Gnanasegaran, S. Fanti et al. / под ред. A. Agrawal, V. Rangarajan. – Cham: Springer International Publishing, 2018. – 106 p.

84. Brandman, S. Pulmonary Nodule Detection, Characterization, and Management With Multidetector Computed Tomography / S. Brandman, J.P. Ko // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2011. – V. 26, № 2. – P. 90–105.

85. Çakmak, V. Diffusion-weighted MRI of pulmonary lesions: Comparison of apparent diffusion coefficient and lesion-to-spinal cord signal intensity ratio in lesion characterization / V. Çakmak, F. Ufuk, N. Karabulut // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – V. 45, № 3. – P. 845–854.

86. Carbone, R.G. Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease / R. G. Carbone / под ред. R.P. Baughman, R.G. Carbone, S.D. Nathan. – Cham: Springer International Publishing, 2017. – 216 p.

87. Carter, B.W. Specialty Imaging: Thoracic Neoplasms / B.W. Carter / под ред. M.L. Rosado de Christenson, B.W. Carter. – Philadelphia: Elsevier, 2015.– 500 p.

88. Carter, B.W. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application / B.W. Carter, J.P. Lichtenberger, M.K. Benveniste et al. // *RadioGraphics*. – 2018. – T. 38, № 2. – P. 374–391.

89. Cha, S.I. Pulmonary embolism concurrent with lung cancer and central emboli predict mortality in patients with lung cancer and pulmonary embolism / S.I. Cha, K.M. Shin, J.K. Lim et al. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – T. 10, № 1. – P. 262–272.

90. Chalmers, J. Bronchiectasis / J. Chalmers / под ред. J. Chalmers, E. Polverino, S. Aliberti. – Cham: Springer International Publishing, 2018. – 342 p.

91. Chen, Z. Lung cancers combined with venous thromboembolism: A case report / Z. Chen, H. Song, Y. Yu et al. // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – T. 9, № 7. – C. 13222-13226.

92. Chung, A. Atlas of Interstitial Lung Disease Pathology: Pathology with High Resolution CT Correlations / A. Chung, N. L. Muller. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 256 p.

93. Chung, K. Malignancy estimation of Lung-RADS criteria for subsolid nodules on CT: accuracy of low and high risk spectrum when using NLST nodules / K.

Chung, C. Jacobs, E.T. Scholten et al. // *European Radiology*. – 2017. – V. 27, № 11. – P. 4672–4679.

94. Clark, T.J. Lung CT Screening Reporting and Data System Speed and Accuracy Are Increased With the Use of a Semiautomated Computer Application / T.J. Clark, T.F. Flood, S.T. Maximin et al. // *Journal of the American College of Radiology*. – 2015. – T. 12, № 12. – P. 1301–1306.

95. Cohen, J.G. The effect of late-phase contrast enhancement on semi-automatic software measurements of CT attenuation and volume of part-solid nodules in lung adenocarcinomas / J.G. Cohen, J.M. Goo, R.E. Yoo et al. // *European Journal of Radiology*. – 2016. – V. 85, № 6. – P. 1174–1180.

96. Cohen, J.G. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients / J.G. Cohen, E. Reymond, M. Lederlin et al. // *European Journal of Radiology*. – 2015. – V. 84, № 4. – P. 738–744.

97. Collard, H.R. *Interstitial Lung Disease* / H.R. Collard, L. Richeldi. – Philadelphia: Elsevier, 2018. – 204 p.

98. Cottin, V. *Orphan Lung Diseases* / V. Cottin / под ред. V. Cottin, J.F. Cordier, L. Richeldi. – London: Springer London, 2015. – 623 p.

99. Dakin, J. *Making Sense Of Lung Function Tests* / J. Dakin, M. Mothershaw, E. Kourteli. – Boca Raton: CRC press Taylor&Francis group, 2017. – 224 p.

100. Dalpiaz, G. *Atlas of Diffuse Lung Diseases* / G. Dalpiaz / под ред. G. Dalpiaz, A. Cancellieri. – Cham: Springer International Publishing, 2017. – 303 p.

101. Hoop, B. de Pulmonary Ground-Glass Nodules: Increase in Mass as an Early Indicator of Growth / B. de Hoop, H. Gietema, S. Vorst et al. // *Radiology*. – 2010. – V. 255, № 1. – P. 199–206.

102. Wever, W. De Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer / W.D. Wever, Y. Vankan, S. Stroobants et al. // *European Respiratory Journal*. – 2007. – V. 29, № 5. – P. 995–1002.



103. Diederich, S. Screening for Early Lung Cancer with Low-Dose Spiral CT: Prevalence in 817 Asymptomatic Smokers / S. Diederich, D. Wormanns, M. Semik et al. // *Radiology*. – 2002. – V. 222, № 3. – P. 773–781.
104. Dubinett, S.M. Inflammation and Lung Cancer / S.M. Dubinett. – New York, NY: Springer New York, 2015. – 215 p.
105. El-Sherief, A.H. Staging Lung Cancer: Regional Lymph Node Classification / A.H. El-Sherief, C.T. Lau, B.W. Carter et al. // *Radiologic Clinics of North America*. – 2018. – V. 56, № 3. – P. 399–409.
106. Engeler, C.E. Ground-glass opacity of the lung parenchyma: a guide to analysis with high-resolution CT / C.E. Engeler, J.H. Tashjian, S.W. Trenkner et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 1993. – V. 160, № 2. – P. 249–251.
107. Fan, L. PET/MRI in Lung Cancer / L. Fan, A. Sher, A. Kohan et al. // *Seminars in Roentgenology*. – 2014. – V. 49, № 4. – P. 291–303.
108. Ferrando, O. SPECT/CT activity quantification in 99mTc-MAA acquisitions / O. Ferrando, A. Chimenz, F. Foppiano et al. // *Journal of Diagnostic Imaging in Therapy*. – 2018. – V. 5, № 1. – P. 32–36.
109. Fraig, M.M. Diagnosis of Small Lung Biopsy / M. M. Fraig. – New York, NY: Springer New York, 2015. – 111 p.
110. Fujimoto, K. Usefulness of contrast-enhanced magnetic resonance imaging for evaluating solitary pulmonary nodules / K. Fujimoto // *Cancer Imaging*. – 2008. – V. 8, № 1. – P. 36–44.
111. Gatsonis, C.A. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design / C.A. Gatsonis, D.R. Aberle, C.D. Berg et al. // *Radiology*. – 2011. – V. 258, № 1. – P. 243–253.
112. Genseke, P. Pre-operative quantification of pulmonary function using hybrid-SPECT/low-dose-CT: A pilot study / P. Genseke, C. Wetz, T. Wallbaum et al. // *Lung Cancer*. – 2018. – V. 118. – P. 155–160.
113. Goddard, P. MRI of the Lung / P. Goddard, C. Wakeley, J. Kabala et al. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. – 315 p.

114. Goo, J.M. Volumetric Measurement of Synthetic Lung Nodules with Multi-Detector Row CT: Effect of Various Image Reconstruction Parameters and Segmentation Thresholds on Measurement Accuracy / J.M. Goo, T. Tongdee, R. Tongdee et al. // *Radiology*. – 2005. – V. 235, № 3. – P. 850–856.

115. Gourtsoyiannis, N.C. Radiologic-Pathologic Correlations from Head to Toe / N. C. Gourtsoyiannis, P. R. Ros. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005. – 752 p.

116. Gridelli, C. Management of Lung Cancer in Older People / C. Gridelli, R. A. Audisio. – London: Springer London, 2013. – 255 p.

117. Griff, S. Prognostic significance of the pattern of pathological N1 lymph node metastases for non-small cell lung cancer / S. Griff, S. Taber, T.T. Bauer et al.// *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – V. 11, № 8. – P. 3449–3458.

118. Groheux, D. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review / D. Groheux, G. Quere, E. Blanc et al. // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2016. – V. 97, № 10. – P. 1003–1017.

119. Hammon, J.W. The characteristics of good thoracic surgical training / J.W. Hammon, F.A. Crawford // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – V. 147, № 1. – P. 15–17.

120. Hanaoka, M. Drug-Induced Lung Injury / M. Hanaoka, H. Nakamura, K. Aoshiba. – Singapore: Springer Singapore, 2018. – 214 p.

121. Hansell, D.M. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging / D.M. Hansell, A.A. Bankier, H. MacMahon et al. // *Radiology*. – 2008. – V. 246, № 3. – P. 697–722.

122. Henry, T.S. Imaging Findings of Vaping-Associated Lung Injury / T.S. Henry, S.J. Kligerman, C.A. Raptis et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2019. – V. 214. – P. 1–8.

123. Henz Concatto, N. Magnetic resonance imaging of pulmonary nodules: accuracy in a granulomatous disease-endemic region / N. Henz Concatto, G. Watte, E. Marchiori et al.// *European Radiology*. – 2016. – V. 26, № 9. – P. 2915–2920.

124. Herskovits, E.H. *Quantitative Radiology: Applications to Oncology* / Edward / E. H. Herskovits. – London: Elsevier, 2014. – 383 p.

125. Hill, G. “The Great Debate”: Smoking, Lung Cancer, and Cancer Epidemiology / G. Hill, W. Millar, J. Connelly // *Canadian Bulletin of Medical History*. – 2003. – V. 20, № 2. – P. 367–386.

126. Houghton, A.M.G. Mechanistic links between COPD and lung cancer / A.M.G. Houghton // *Nature Reviews Cancer*. – 2013. – V. 13, № 4. – P. 233–245.

127. Huang, B.-Y. Long-term Observation of CT-guided Radiofrequency Ablation of Lung Neoplasm in 476 Consecutive Patients by a Thoracic Surgical Service / B.-Y. Huang, J.-J. Zhou, Z.-Q. Yu et al. // *Academic Radiology*. – 2017. – V. 24, № 12 – P. 1517–1525.

128. Hyodo, T. Intrapulmonary lymph nodes: Thin-section CT findings, pathological findings, and CT differential diagnosis from pulmonary metastatic nodules / T. Hyodo, S. Kanazawa, S. Dendo et al. // *Acta Medica Okayama*. – 2004. – V. 58, № 4. – P. 235–240.

129. Jeong, Y.J. Solitary Pulmonary Nodule: Characterization with Combined Wash-in and Washout Features at Dynamic Multi-Detector Row CT / Y.J. Jeong, K.S. Lee, S.Y. Jeong et al. // *Radiology*. – 2005. – V. 237, № 2. – P. 675–683.

130. Kanazawa, K. Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images / K. Kanazawa, Y. Kawata, N. Niki et al. // *Computerized Medical Imaging and Graphics*. – 1998. – V. 22, № 2. – P.157–167.

131. Khan, A. The calcified lung nodule: What does it mean? / A. Khan, H. Al-Jahdali, C. Allen et al. // *Annals of Thoracic Medicine*. – 2010. – V. 5, № 2. – P. 67.

132. Kikano, G.E. Evaluation of the solitary pulmonary nodule / G.E. Kikano, A. Fabien // *American Family Physician*. – 2015. – V. 92, № 12. – P. 1084–1091.

133. Kim, C.K. *SPECT and SPECT/CT: a clinical guide* / C.K. Kim, K.A. Zukotynski. – New York: Thieme, 2017. – 220 p.

134. Kim, E.E. *Sectional Anatomy PET/CT and SPECT/CT* / E.E. Kim, M.V. Mar, T. Inoue et al. – Dordrecht: Springer Science+Business Media, 2007. – 473 p.

135. Ko, J.P. Pulmonary Nodules: Growth Rate Assessment in Patients by Using Serial CT and Three-dimensional Volumetry / J.P. Ko, E.J. Berman, M. Kaur et al. // *Radiology*. – 2012. – V. 262, № 2. – P. 662–671.

136. Koike, W. Doubling time calculations for lung cancer by three-dimensional computer-aided volumetry: Effects of inter-observer differences and nodule characteristics / W. Koike, S. Iwano, K. Matsuo et al. // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. – 2014. – V. 58, № 1. – P. 82–88.

137. Kosuda, S. Change in regional pulmonary perfusion as a result of posture and lung volume assessed using technetium-99m macroaggregated albumin SPET / S. Kosuda, H. Kobayashi, S. Kusano // *European Journal of Nuclear Medicine*. – 2000. – V. 27, № 5. – P. 529–535.

138. Kotlyarov, P.M. Virtual Multislice-Ct-Bronchoscopy As a Diagnostic Tool in Patients With Bronchial Tumors / P.M. Kotlyarov, N.I. Sergeev, V.A. Rebrikova et al. // *Siberian journal of oncology*. – 2016. – V. 15, № 6. – P. 5–13.

139. Lai-Tiong, F. Thrombosis and Cancer: About the Experience of a French Cancer Center / F. Lai-Tiong // *Journal of Thrombosis and Circulation: Open Access*. – 2018. – V. 02, № 02.

140. Langley, R.R. The seed and soil hypothesis revisited-The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs / R.R. Langley, I.J. Fidler // *International Journal of Cancer*. – 2011. – V. 128, № 11. – P. 2527–2535.

141. Lazarus, D. The Solitary Pulmonary Nodule—Deciding When to Act? / D. Lazarus, D. Ost // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – V. 34, № 06. – P. 748–761.

142. Lee, H.Y. Pure Ground-Glass Opacity Neoplastic Lung Nodules: Histopathology, Imaging, and Management / H.Y. Lee, Y.-L. Choi, K.S. Lee et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2014. – V. 202, № 3. – P. W224–W233.

143. Lee, J.S. Hematologic Abnormalities and Acute Lung Syndromes / J. S. Lee, M. P. Donahoe. – Cham: Springer International Publishing, 2017. – 264 p.

144. Lee, S.M. Invasive Pulmonary Adenocarcinomas versus Preinvasive Lesions Appearing as Ground-Glass Nodules: Differentiation by Using CT Features / S.M. Lee, C.M. Park, J.M. Goo et al. // *Radiology*. – 2013. – V. 268, № 1. – P.265–273.
145. Ley, S. Pulmonary perfusion imaging using MRI: Clinical application / S. Ley, J. Ley-Zaporozhan // *Insights into Imaging*. – 2012. – V. 3, № 1. – P. 61–71.
146. Li, Q. Quantitative CT analysis of pulmonary pure ground-glass nodule predicts histological invasiveness / Q. Li, L. Fan, E.T. Cao et al. // *European Journal of Radiology*. – 2017. – V. 89. – P. 67–71.
147. Li, W. The role of 18F-FDG PET or 18F-FDG-PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules / W. Li, H. Pang, Q. Liu et al. // *European Journal of Radiology*. – 2015. – V. 84, № 10. – P. 2032–2037.
148. Li, Y. First-pass perfusion imaging of solitary pulmonary nodules with 64-detector row CT: comparison of perfusion parameters of malignant and benign lesions / Y. Li, Z.-G. Yang, T.-W. Chen et al. // *The British Journal of Radiology*. – 2010. – V. 83, № 993. – P. 785–790.
149. Little, B.P. Approach to Chest Computed Tomography / B.P. Little // *Clinics in Chest Medicine*. – 2015. – V. 36, № 2. – P. 127–145.
150. Maeda, K. In Situ Thrombosis of Small Pulmonary Arteries in Pulmonary Hypertension Developing after Chemotherapy for Malignancy / K. Maeda, Y. Saiki, S. Yamaki // *Pulmonary Medicine*. – 2015. – V. 2015. – P. 1–6.
151. Manos, D. The Lung Reporting and Data System (LU-RADS): A Proposal for Computed Tomography Screening / D. Manos, J.M. Seely, J. Taylor et al. // *Canadian Association of Radiologists Journal*. – 2014. – V. 65, № 2. – P. 121–134.
152. Mathers, C. The Global Burden of Disease: 2004 update / C. Mathers, T. Boerma, D. M. Fat. – Geneva: WHO Press, 2008. – 160 p.
153. Mathers, C. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks / C. Mathers, G. Stevens, M. Mascarenhas. – Geneva: WHO Press, 2009. – 70 p.

154. Matsuguma, H. Characteristics of Subsolid Pulmonary Nodules Showing Growth During Follow-up With CT Scanning / H. Matsuguma, K. Mori, R. Nakahara et al. // *Chest*. – 2013. – V. 143, № 2. – P. 436–443.

155. McWilliams, A. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT / A. McWilliams, M.C. Tammemagi, J.R. Mayo et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – V. 369, № 10. – P. 910–919.

156. Naidich, D.P. Recommendations for the Management of Subsolid Pulmonary Nodules Detected at CT: A Statement from the Fleischner Society / D.P. Naidich, A.A. Bankier, H. MacMahon et al. // *Radiology*. – 2013. – V. 266, № 1. – P. 304–317.

157. Nanni, C. Radiology for PET/CT Reporting / C. Nanni, S. Fanti, L. Zanoni. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. – 154 p.

158. Nelson, H.D. Operative standards for cancer surgery / H.D. Nelson, K.K. Hunt. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015. – 287 p.

159. Nieweg, O.E.  $^{57}\text{Co}$ -bleomycin and  $^{67}\text{Ga}$ -citrate in detecting and staging lung cancer / O.E. Nieweg, H. Beekhuis, D.A. Piers et al. // *Thorax*. – 1983. – V. 38, № 1. – P. 16–21.

160. Oda, S. Volume-Doubling Time of Pulmonary Nodules with Ground Glass Opacity at Multidetector CT / S. Oda, K. Awai, K. Murao et al. // *Academic Radiology*. – 2011. – V. 18, № 1. – P. 63–69.

161. Oliver, M. MRI of the Lung / M. Oliver, H.U. Kauczor. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. – 519 p.

162. Pannier, R. Value of gallium 67 scan in the evaluation of mediastinal involvement in lung cancer / R. Pannier, I. Verlinde, I. Puspowidjono et al. // *Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica*. – 1979. – V. 70, № 3–4. – P. 353–362.

163. Pass, H.I. IASLC Thoracic Oncology / H.I. Pass, D. Ball, G.V. Scagliotti. – Philadelphia: Elsevier, 2018. – 892 p.

164. Pastorino, U. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening / U. Pastorino,

N. Sverzellati, S. Sestini et al. // *European Journal of Cancer*. – 2019. – V. 118. – P. 142–148.

165. Pauwels, E.K.J. The mechanism of accumulation of tumour-localising radiopharmaceuticals / E.K.J. Pauwels, V.R. McCready, J.H.M.B. Stoot et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 1998. – V. 25, № 3. – P. 277–305.

166. Peters, S. *New Therapeutic Strategies in Lung Cancers* / S. Peters, B. Besse. – Cham: Springer International Publishing, 2015. – 225 p.

167. Pham, P. *VanLiver, Lung and Heart Regeneration* / P. Van Pham. – Cham: Springer International Publishing, 2017. – 220 p.

168. Pinsky, P.F. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial / P.F. Pinsky, D.S. W. Gierada, Black et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – V. 162, № 7. – P. 485.

169. Popper, H. *Pathology of Lung Disease* / H. Popper. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. – 708 p.

170. Pou Ucha, J.L. Rentabilidad diagnóstica de los estudios PET/CT basal y de seguimiento en la terapia ablativa del cáncer de pulmón de células no pequeñas / J.L. Pou Ucha, J.M. Nogueiras Alonso, A.M. Alvarez Paez et al. // *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. – 2012. – V. 31, № 6. – P. 301–307.

171. Robert, P. B. *Diffuse Lung Disease* / R.P. Baughman, R.M. du Bois. – New York, NY: Springer New York, 2012. – 402 p.

172. Raad, R.A. Nodule Characterization / R.A. Raad, J. Suh, S. Harari et al. // *Radiologic Clinics of North America*. – 2014. – V. 52, № 1. – P. 47–67.

173. Rabe, K.F. COPD and Comorbidity / K.F. Rabe, J.A. Wedzicha, E.F.M. Wouters. – ERS, 2013. – 242 p.

174. Raghunath, S. Noninvasive Risk Stratification of Lung Adenocarcinoma using Quantitative Computed Tomography / S. Raghunath, F. Maldonado, S. Rajagopalan et al. // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2014. – V. 9, № 11. – P. 1698–1703.

175. Rami-Porta, R. *Staging Handbook In thoracic Oncology* / R. Rami-Porta. – Aurora: Editorial Rx Press, 2017. – 188 p.

176. Ravenel, J.G. Lung Cancer Imaging / J.G. Ravenel. – New York, NY: Springer New York, 2013. – 194 p.
177. Reckamp, K.L. Lung Cancer / K. L. Reckamp. – Cham: Springer International Publishing, 2016. – 324 p.
178. Rembielak, A. Diagnostic and therapeutic imaging in oncology / A. Rembielak, M. Green, A. Saleem et al. // *Medicine*. – 2016. – V. 44, № 1. – P. 6–9.
179. Rogers, T.J. Smoking and Lung Inflammation / T. J. Rogers, G. J. Criner, W. D. Cornwell. – New York, NY: Springer New York, 2013. – 217 p.
180. Rosado-de-Christenson, M.L. Lung Cancer Oxford: Oxford University Press, 2019. – P. 257–261.
181. Roth, J.A. Lung Cancer / J. A. Roth, R. U. Komaki, H. K. Waun. – New Jersey: John Wiley & Sons, 2014. – 634 p.
182. Rounds, S.I.S. Obesity and Lung Disease / S.I.S. Rounds / под ред. A.E. Dixon, E.M. Clerisme-Beaty. – Totowa, NJ: Humana Press, 2013. – 253 p.
183. Salati, M. Report from the European Society of Thoracic Surgeons Database 2017: patterns of care and perioperative outcomes of surgery for malignant lung neoplasm / M. Salati, A. Brunelli, H. Decaluwe, et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2017. – V. 52, № 6. – P. 1041–1048.
184. Sayyoub, M. Evaluation and management of pulmonary nodules: state-of-the-art and future perspectives / M. Sayyoub, D.R. Vummidi, E.A. Kazerooni // *Expert Opinion on Medical Diagnostics*. – 2013. – V. 7, № 6. – P. 629–644.
185. Schnapp, L.M. Acute Lung Injury and Repair / L.M. Schnapp, C. Feghali-Bostwick. – Cham: Springer International Publishing, 2017. – 188 p.
186. Sergiacomi, G. Integrated multislice CT and Tc-99m Sestamibi SPECT–CT evaluation of solitary pulmonary nodules / G. Sergiacomi, O. Schillaci, M. Leporace et al. // *La radiologia medica*. – 2006. – V. 111, № 2. – P. 213–224.
187. Shannon, V.R. Cancer Treatment-Related Lung Injury Cham: Springer International Publishing, 2020. – P. 531–556.



188. Shi, Z. Differential diagnosis of solitary pulmonary nodules with dual-source spiral computed tomography / Z. Shi, Y. Wang, X. He // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2016. – V. 12, № 3. – P. 1750–1754.

189. Silvestri, G.A. Screening for Lung Cancer: It Works, but Does It Really Work? / G.A. Silvestri // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – V. 155, № 8. – P. 537.

190. Sim, Y.T. Imaging of solitary pulmonary nodule-a clinical review / Y.T. Sim, F.W. Poon // *Quantitative imaging in medicine and surgery*. – 2013. – V. 3, № 6. – P. 316–326.

191. Skříčková, J. Lung cancer / J. Skříčková, B. Kadlec, O. Venclíček et al. // *Casopis Lekarů Ceskych*. – 2018. – V. 157, № 5. – P. 226–236.

192. Sobieraj, D.M. Anticoagulation for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials / D.M. Sobieraj, W.L. Baker, E. Smith et al. // *Clinical and Applied Thrombosis. Hemostasis*. – 2018. – V. 24, № 9. – P. 182S-187S.

193. Stevens, G. Global health risks: progress and challenges / G. Stevens, M.Mascarenhas, C. Mathers // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2009. – V. 87, № 9. – P. 646–646.

194. Stewart, B.W. World Cancer Report 2014 / B.W. Stewart, C.P. Wild. – Geneva: WHO Press, 2014. – 632 p.

195. Stewart, N.J. Imaging / N.J. Stewart, J.M. Wild, R.G. Barr et al. // J. Vogel-Claussen. – Sheffield: European Respiratory Society, 2015. – 19 p.

196. Swensen, S.J. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study / S.J. Swensen, R.W. Viggiano, D.E. Midthun et al. // *Radiology*. – 2000. – V. 214, № 1. – P. 73–80.

197. Taillefer, R. Comparative Evaluation of Technetium-99m Glucoheptonate and Gallium-67 Citrate Thoracic Imaging in Detection of Mediastinal and Hilar Involvement in Primary Lung Cancer / R. Taillefer, G. Beauchamp, J. Leveille // *Clinical Nuclear Medicine*. – 1986. – V. 11, № 1. – P. 15–19.

198. Takiguchi, Y. Molecular Targeted Therapy of Lung Cancer / Y. Takiguchi. – Singapore: Springer Singapore, 2017. – 321 p.

199. Taylor, N.A. Parkes Occupational Lung Disorders / N.A. Taylor, C. Paul, B. Paul et al. – Boca Raton: CRC press Taylor&Francis group, 2017. – 562 p.
200. Thillai, M. Clinical handbook of interstitial lung disease / M. Thillai, D. R. Moller, K. C. Meyer. – Boca Raton: CRC press Taylor&Francis group, 2018. – 547 p.
201. Thompson, R.B. Interpreting Lung Function Tests. A Step-by Step Guide / R. B. Thompson, M. B. Borg, E. R. O’Hehir. – Chichester: John Wiley & Sons Limited, 2014. – 185 p.
202. Tian, J. Molecular imaging : advanced topics and applications / J. Tian. – Hangzhou: Zhejiang University Press, 2013. – 707 p.
203. Toney, L.K. Improved prediction of lobar perfusion contribution using technetium-99m-labeled macroaggregate of albumin single photon emission computed tomography/computed tomography with attenuation correction / L.K. Toney, M. Wanner, R.S. Miyaoka et al. // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – V. 148, № 5. – P. 2345–2352.
204. Townsend, D.W. Positron Emission Tomography / D.W. Townsend / P.E. Valk, D. Delbeke, D.L. Bailey et al. – London: Springer London, 2006. –P. 1–16.
205. Travis, W.D. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society. European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma / W.D. Travis, E. Brambilla, M. Noguchi et al.// Journal of Thoracic Oncology. – 2011. – V. 6, № 2. – P. 244–285.
206. Trehan, K. Simulation in cardiothoracic surgical training: Where do we stand? / K. Trehan, C.D. Kemp, S.C. Yang // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – V. 147, № 1. – P. 18- 24.
207. Tsai, S.Y. Extramedullary Soft Tissue Involvement and Discrepant Osseous Uptake on Tc-99m MDP and Ga-67 Citrate Scintigraphy in a Patient With Multiple Myeloma: A Case Report and Literature Review / S.Y. Tsai, S.Y. Wang, Y.C. Shiau et al. // Medicine. – 2015. – V. 94, № 24. – P. e995.
208. Klaveren, R.J. van Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning / R.J. van Klaveren, M. Oudkerk, M. Prokop et al. // New England Journal of Medicine. – 2009. – V. 361, № 23. – P. 2221–2229.

209. Verschakelen, J.A. *Computed Tomography of the Lung* / J.A. Verschakelen, W. De Wever. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018. – 229 p.
210. Wagner, T. *PET/CT in Infection and Inflammation* / T. Wagner, S. Basu. – Cham: Springer International Publishing, 2018. – 112 p.
211. Walker, A.J. Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data / A.J. Walker, D.R. Baldwin, T.R. Card et al. // *British Journal of Cancer*. – 2016. – V. 115, № 1. – P. 115–121.
212. Wang, H. Semiquantitative computed tomography characteristics for lung adenocarcinoma and their association with lung cancer survival / H. Wang, M.B. Schabath, Y. Liu et al. // *Clinical Lung Cancer*. – 2015. – V. 16, № 6. – P. e141–e163.
213. Wang, Y.X.J. Magnetic resonance imaging for lung cancer screen // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – V. 6, № 9. – P. 1340–1348.
214. Way, T. *Computer-Aided Diagnosis of Lung Nodules on CT Scans*: / T. Way, H.P. Chan, L. Hadjiiski et al. // *Academic Radiology*. – 2010. – V. 17, № 3. – P. 323–332.
215. Weller, A. Diffusion-weighted (DW) MRI in lung cancers: ADC test-retest repeatability / A. Weller, M.V. Papoutsaki, J.C. Waterton et al. // *European Radiology*. – 2017. – V. 27, № 11. – P. 4552–4562.
216. Westbrook, C. *MRI in Practice* / C. Westbrook, J. Talbot. – John Wiley & Sons, 2018. – 418 p.
217. Wiener, R.S. Resource Use and Guideline Concordance in Evaluation of Pulmonary Nodules for Cancer / R.S. Wiener, M.K. Gould, C.G. Slatore et al. // *JAMA Internal Medicine*. – 2014. – V. 174, № 6. – P. 871.
218. Woda, B.A. *Viruses and the Lung* / B.A. Woda, R.M. Welsh, R.L. Kradin / под ред. A.E. Fraire, B.A. Woda, R.M. Welsh, R.L. Kradin. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. – 243 p.
219. Wormanns, D. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility / D. Wormanns, G. Kohl, E. Klotz et al. // *European Radiology*. – 2004. – V. 14, № 1. – P. 86–92.

220. Xujiong, Ye. Shape-Based Computer-Aided Detection of Lung Nodules in Thoracic CT Images / Y. Xujiong, L. Xinyu, J. Dehmeshki et al. // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2009. – V. 56, № 7. – P. 1810–1820.

221. Yang, F. Non-small cell lung cancer: Spectral computed tomography quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastatic lymph nodes / F. Yang, J. Dong, X. Wang, et al.// European Journal of Radiology. – 2017. – V. 89. – P. 129–135.

222. Yip, R. CT Screening for Lung Cancer: Alternative Definitions of Positive Test Result Based on the National Lung Screening Trial and International Early Lung Cancer Action Program Databases / R. Yip, C.I. Henschke, D.F. Yankelevitz et al.// Radiology. – 2014. – V. 273, № 2. – P. 591–596.

223. Ziessman, H.A. Nuclear medicine / H.A. Ziessman, J.P. O'Malley, J.H. Thrall. – Philadelphia: Elsevier, 2014.– 466p.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

## Список пациентов

№	ФИО пациента	Год рождения	№ истории болезни
1.	А-ко Б.А.	1958	31155/С2017
2.	А-ев А.Т.	1954	8213/С2019
3.	А-ов А.Е.	1951	27746/Д2018
4.	А-ян М.А.	1952	24509/С2018
5.	А-ов М.А.	1952	1395/С2017
6.	А-ян А.В.	1969	43405/С2015
7.	А-ев Н.А.	1948	29013/С2016
8.	А-ва Т.К.	1955	289327/А17
9.	Б-ва С.М.	1990	41966/А18
10.	Б-ов А.А.	1961	9599/С2015
11.	Б-ов В.М.	1938	881751/А17
12.	Б-ва Н.В.	1945	7657/С2019
13.	Б-ий А.А.	1942	37065/С2017
14.	Б-ев А.А.	1960	5888/С2017
15.	Б-ев П.Н.	1958	11926/С2016
16.	Б-ва Е.М.	1949	532342/А15
17.	Б-ва М.Е.	1973	810098/В13
18.	Б-ов Н.Н.	1935	64561/А14
19.	В-ко И.В.	1957	47351/С2017
20.	В-ов В.С.	1955	1643/Д2017
21.	В-на М.Н.	1948	49254/С2016
22.	В-ов Ю.П.	1947	2930/С2017
23.	Г-ев А.В.	1943	7340/С2017
24.	Г-ва Е.М.	1949	882457/А17
25.	Г-ва Л.И.	1953	4827/А19
26.	Г-ая Э.В.	1975	43170/С2018
27.	Д-ий А.А.	1988	6277/С2017
28.	Д-ов А.П.	1957	60419/А17
29.	Д-ая Н.М.	1949	33567/Д2015

30.	Е-ва Н.В.	1949	45654/Д2018
31.	Е-ий А.В.	1961	10212/С2016
32.	Ж-ва Я.А.	1972	5243/С2018
33.	З-ва Г.Н.	1952	1223/А16
34.	З-ий В.И.	1939	40085/С2016
35.	З-ая Л.М.	1943	12743/С2018
36.	З-ко Г.В.	1939	16341/С2016
37.	З-ий К.В.	1973	47642/С2018
38.	И-ов Н.В.	1950	16932/С2016
39.	И-ва В.Т.	1948	26163/С2017
40.	И-ва И.Г.	1949	20234/А17
41.	И-ко Ю.А.	1959	1199/С2018
42.	И-ва Е.В.	1970	14303/А18
43.	К-ва О.И.	1962	9805/С2019
44.	К-ап И.А.	1956	24507/С2018
45.	К-ва Т.М.	1991	42098/С2016
46.	К-ой В.В.	1969	7287/С2015
47.	К-ва А.А.	1958	21947/С2019
48.	К-ев С.Н.	1954	36078/С2017
49.	К-ва Э.Ю.	1960	25544/С2016
50.	К-ва Э.А.	1935	37473/С2019
51.	К-ов В.В.	1947	21810/Д2019
52.	К-ов А.А.	1950	23618/С2016
53.	К-ов А.В.	1956	47839/Д2018
54.	К-ва О.Ш.	1948	716758/А16
55.	К-ва С.Е.	1969	19774/С2016
56.	Л-м Б.	1959	3511/А13
57.	М-ва Г.И.	1983	9543/С2015
58.	М-ин Л.Я.	1940	40600/С2017
59.	М-ев А.В.	1961	44796/С2015
60.	М-ов В.Л.	1961	35156/С2018

61.	М-ва А.В.	1973	67117/А18
62.	М-на М.В.	1983	5867/С2015
63.	Н-ин И.Х.	1949	19353/С2014
64.	О-ва А.И.	1939	35474/С2017
65.	О-ва Т.В.	1966	40555/С2017
66.	П-ов Л.М.	1936	3086/С2018
67.	П-ук Т.А.	1954	14422/А17
68.	П-ов А.В.	1969	50627/С2016
69.	П-ий А.Ф.	1951	45771/С2018
70.	П-ев А.Н.	1959	11242/С2016
71.	П-ов А.В.	1953	35910/С2018
72.	П-ко В.М.	1955	10608/С2016
73.	П-ев И.С.	1931	869463/17
74.	Р-ов Ю.И.	1951	24513/С2018
75.	Р-ва В.Н.	1961	49643/С2016
76.	Р-ан Э.Я.	1943	33493/С2017
77.	Р-ов А.И.	1940	25477/С2016
78.	Р-ов М.К.	1948	44156/С2016
79.	Р-ов В.В.	1959	2142/С2015
80.	С-ва Э.М.	1939	33708/С2014
81.	С-на Т.Г.	1962	44982/С2016
82.	С-ва Л.И.	1960	64841/А16
83.	С-ва И.А.	1962	292/С2018
84.	С-ев В.А.	1952	11593/С2019
85.	С-ва Т.А.	1968	4000/С2017
86.	С-ин С.А.	1970	10592/А17
87.	С-ва Л.И.	1934	19872/19
88.	С-ов В.Ф.	1940	34303/С2017
89.	С-ин Н.Н.	1975	1993/С2017
90.	С-ва З.А.	1946	47807/С2016
91.	Т-ва Т.С.	1954	34279/С2017
92.	Т-ев Б.Н.	1948	707/С2017
93.	У-ов Н.В.	1957	18742/С2016
94.	У-ва О.Н.	1980	13610/А19
95.	У-ва И.С.	1956	20424/18
96.	Ф-ов В.Л.	1948	31372/С2016

97.	Ф-ов Ю.Д.	1942	4209/С2017
98.	Х-ко Ф.Ф.	1943	33549/С2017
99.	Х-ов Д.А.	1962	35987/С2016
100.	Ч-ов А.Е.	1955	1595/С2019
101.	Ч-ев В.А.	1952	38187/С2017
102.	Ч-ов В.П.	1954	44326/С2017
103.	Ш-ко В.И.	1951	2530/С2015
104.	Ю-ко В.В.	1945	40082/С2016
105.	Я-на Л.М.	1949	13030/С2013
106.	Б-жо И.П.	1945	39062/С2019
107.	Ш-яр Д.И.	2000	38385/С2019
108.	М-ва З.В.	1951	36760/Д2019
109.	А-юк Н.В.	1954	43895/С2019
110.	К-ов В.В.	1958	39706/Д2019
111.	З-ин В.А.	1950	32530/С2019
112.	С-ва Э.М.	1964	30782/С2019
113.	С-ва Т. В.	1980	31926/С2019
114.	С-ов П.Б.	1957	28477/С2019
115.	Ф-ов Р. Э.	1967	31829/С2019
116.	П-ин И. А.	1951	33625/С2019
117.	К-ев В.П.	1952	7674/С2019
118.	М-ец И.Н.	1941	1770/С2019
119.	С-ев А. А.	1975	18263/С2019
120.	В-ук В. Д.	1949	26401/С2019
121.	Я-ев С.И.	1959	1348/С2019
122.	В-ий В.А.	1940	46351/С2019
123.	Р-ва К. И.	1925	22276/С2019
124.	Б-Л-рь Р.М.	1957	29084/С2019
125.	М-ов Д. А.	1977	12755/С2019
126.	А-ев А.А.	1958	29092/С2019
127.	К-на Т.В.	1952	455/С2019
128.	С-рь А. Д.	1959	13413/С2019
129.	Д-ев Ю.И.	1959	50754/С2019
130.	К-ов А. С.	1976	9586/Д2019
131.	П-на М. И.	1959	6586/С2019
132.	Г-ва В. К.	1927	7088/С2019

133.	К-ов Н.П.	1952	50751/С2019
134.	Е-на Е. В.	1970	2702/С2019
135.	З-ва М. А.	1986	49762/С2018
136.	Ш-ко Е. А.	1969	1209/С2019
137.	Щ-ев В.И.	1936	49568/С2019
138.	М-ев А.А.	1949	23799/19
139.	С-ов Е.Н.	1952	49105/Д2019
140.	С-ец Т.Н.	1940	46404/С2019
141.	И-ов А.В.	1939	48108/С2019
142.	Ф-ов А.Н.	1951	46011/С2019
143.	Ш-ов Е.П.	1926	44241/С2019
144.	Ф-ин С.А.	1955	44050/С2019
145.	Б-ко А.С.	1956	43559/С2019
146.	Д-ев Ю.И.	1959	43200/С2019
147.	Н-ев И.Ю.	1963	41893/С2019
148.	К-ев И.Э.	1968	42415/С2019
149.	О-ва Т.А.	1967	42064/С2019
150.	К-ов М.Ю.	1973	40479/Д2019
151.	П-ев В.А.	1947	40600/С2019
152.	Г-шт. Б.И.	1937	37106/С2019
153.	Б-ов Ю.В.	1957	35185/С2019
154.	П-ов В.Б.	1950	36340/С2019
155.	С-ич А.В.	1948	41455/С2019
156.	К-ов Н.А.	1946	35786/С2019
157.	А-ко Е.Г.	1949	35157/С2019
158.	Т-ва Т.А.	1967	35807/С2019
159.	С-ин А.А.	1948	35113/С2019
160.	А-ий Э.М.	1939	39368/С2019
161.	К-ов В.В.	1958	39706/Д2019
162.	С-ин Н.Д.	1950	38070/С2019
163.	К-ов Т.В.	1977	38881/Д2019
164.	Ч-на Е.С.	1939	35039/С2019
165.	А-ва Н.Н.	1950	32471/С2019
166.	М-ок В.Т.	1963	33927/С2019
167.	Б-ин А.И.	1952	34075/Д2019
168.	Ч-ов И.П.	1934	38587/С2019

169.	Т-ко Н.Н.	1956	33248/С2019
170.	С-ов Н.В.	1958	33188/С2019
171.	П-ин И.А.	1951	33625/С2019
172.	С-ва Т.И.	1939	30922/С2019
173.	Б-ов О.Н.	1976	33190/С2019
174.	Т-ко М.В.	1951	32865/С2019
175.	З-ка П.Б.	1949	32856/С2019
176.	Е-ев Ю.И.	1966	32028/С2019
177.	Д-ко В.Г.	1944	32395/С2019
178.	Б-ин С.Н.	1958	32250/С2019
179.	П-ок Г.В.	1949	31810/С2019
180.	К-ов Ю.Н.	1955	30694/С2019
181.	С-ов Е.Н.	1952	28980/С2019
182.	К-ин Н.В.	1948	27883/С2019
183.	К-ин В.Н.	1968	28306/С2019
184.	Б-ев А.Н.	1439	27235/С2019
185.	Б-ва Т.В.	1948	25898/С2019
186.	В-ов В.М.	1960	26398/С2019
187.	К-ль С.А.	1951	26381/С2019
188.	К-ин В.Н.	1968	21998/С2019
189.	Н-ук В.А.	1941	25169/С2019
190.	С-ов А.О.	1959	24137/С2019
191.	Л-ва А.С.	1941	22210/С2019
192.	К-ль Ю.В.	1950	20191/С2019
193.	И-ян Л.А.	1947	20914/С2019
194.	С-ев С.А.	1961	20402/С2019
195.	С-ов М.П.	1953	18491/С2019
196.	И-ва С.А.	1970	17443/С2019
197.	Б-ев А.Г.	1955	16010/С2019
198.	М-ов А.В.	1951	16240/С2019
199.	Ш-ин С.И.	1952	14649/Д2019
200.	К-ов А.С.	1948	14612/С2019
201.	К-ва Л.А.	1951	13652/С2019
202.	М-ий А.Н.	1949	10077/С2019
203.	Б-ев А.Н.	1959	1584/С2019
204.	Т-ов А.Н.	1950	9670/С2019



205.	Б-ов А.И.	1958	9977/С2019
206.	Т-ев А.А.	1950	5922/Д2019
207.	Б-ов С.В.	1968	6285/С2019
208.	И-ов М.В.	1957	4855/С2019
209.	М-ов В.Н.	1954	3083/Д2019
210.	Б-ов А.В.	1939	3086/Д2019
211.	К-ов В.И.	1949	87/С2019
212.	К-ва Т.А.	1950	48061/Д2018
213.	В-ва М.Э.	1948	44632/Д2018
214.	Б-ва Р.М.	1953	38493/С2018
215.	И-ва Л.Н.	1959	36741/С2018
216.	С-юк Н.Н.	1974	31930/С2018
217.	Б-ва В.Т.	1971	17034/С2018
218.	Е-ко Н.П.	1956	119/2018АД
219.	З-на Г.Л.	1958	13826/С2018
220.	К-на Н.М.	1949	11263/С2018
221.	З-ва В.В.	1956	10840/С2018
222.	К-юк А.М.	1956	8028/С2018
223.	П-ов С.Д.	1952	49544/С2018
224.	К-ов Б.Н.	1944	48840/Д2018
225.	Л-ий В.Я.	1954	46391/С2018
226.	В-ев Н.И.	1932	47280/С2018
227.	К-ин Н.В.	1948	363/АД2018
228.	Н-ов И.А.	1951	45285/Д2018
229.	В-ев В.Н.	1953	43180/С2018
230.	А-рг В.И.	1953	43348/С2018
231.	Р-ко А.В.	1962	43741/С2018
232.	Ч-ва С.Н.	1951	40488/С2018
233.	З-ов А.Ю.	1954	40082/С2018
234.	К-ов А.А.	1959	40573/Д2018
235.	С-ук В.И.	1947	39365/С2018
236.	А-ев В.Н.	1958	39778/С2018
237.	Г-ва Г.В.	1952	36594/С2018
238.	Г-ко Н.Н.	1951	31604/С2018
239.	С-ва Т.А.	1945	33408/С2018
240.	К-ов В.А.	1957	32658/С2018

241.	С-ов В.А.	1939	34207/С2018
242.	П-ин В.А.	1951	33706/С2018
243.	П-ов М.Н.	1968	33613/С2018
244.	В-ин М.И.	1957	295/2018АД
245.	К-ко Н.А.	1941	31993/С2018
246.	Щ-ая М.И.	1939	32171/С2018
247.	Я-ев С.Я.	1960	30352/С2018
248.	Ш-ин В.Н.	1939	30288/С2018
249.	Ф-ва В.В.	1954	29556/С2018
250.	Л-ий В.И.	1947	29495/С2018
251.	А-ин М.А.	1956	29599/С2018
252.	Б-ов В.П.	1947	28386/С2018
253.	Н-ин А.Г.	1967	26026/С2018
254.	М-ко В.П.	1951	246/2018АД
255.	Л-ва В.В.	1948	24764/Д2018
256.	В-ов В.В.	1952	23717/С2018
257.	К-ов В.И.	1945	22675/С2018
258.	Г-ов А.Т.	1945	20699/С2018
259.	К-ов Н.Н.	1927	21876/С2018
260.	З-ов А.Б.	1951	21646/С2018
261.	М-ев С.С.	1948	21275/С2018
262.	С-ов Н.А.	1954	19943/С2018
263.	М-ин В.Д.	1950	20291/С2018
264.	К-ев В.А.	1946	19823/С2018
265.	Ш-на В.А.	1955	17960/С2018
266.	С-ов Н.А.	1954	15825/С2018
267.	Ж-ин Н.Л.	1946	14285/С2018
268.	Б-ев С.М.	1965	9940/С2018
269.	Д-ев В.В.	1954	12484/Д2018
270.	Л-ва Т.Б.	1941	9400/Д2018
271.	Е-ов Г.В.	1936	9293/С2018
272.	Б-ов В.П.	1947	7730/С2018
273.	К-ов А.А.	1959	3936/Д2018
274.	С-ец Г.Н.	1949	3489/С2018
275.	Щ-ак И.Г.	1932	1894/С2018
276.	Х-ян А.Э.	1966	2438/С2018



277.	Б-ов В.В.	1972	2004/С2018
278.	П-ов Е.Е.	1964	37291/С2018
279.	Г-ко А.А.	1952	35234/С2018
280.	А-ва А.Ю.	1975	34296/С2018
281.	Л-ва О.В.	1975	30865/С2018
282.	Р-ов А.Б.	1957	30392/С2018
283.	К-ва Д.В.	1985	30371/С2018
284.	Ф-ва И.Б.	1955	22268/С2018
285.	Т-на С.М.	1958	19991/С2018
286.	П-на М.И.	1959	13994/С2018
287.	Б-рь В.Я.	1957	10507/С2018
288.	П-ов А.С.	1959	9433/С2018
289.	П-ов А.П.	1934	3702/С2018
290.	М-ов С.Г.	1972	2762/С2018
291.	К-на Л.М.	1950	50394/С2017
292.	П-ва И.Э.	1952	48930/Д2017
293.	С-ов В.Е.	1951	356/2017АД
294.	Б-ов В.А.	1948	44234/С2017
295.	Т-ов И.Н.	1930	45605/С2017
296.	Х-ев Р.З.	1954	45465/С2017
297.	А-ов В.В.	1942	42313/С2017
298.	К-ов А.С.	1958	43438/С2017
299.	К-ов Н.С.	1950	38577/С2017
300.	И-ов Н.С.	1967	38171/С2017
301.	Ф-ов В.В.	1953	37669/С2017
302.	К-ий Л.Ц.	1953	37694/С2017
303.	Е-ов В.С.	1953	37003/С2017
304.	Б-аш А.В.	1961	33951/С2017
305.	С-ов О.В.	1961	33416/С2017
306.	О-ко Л.И.	1956	32873/С2017
307.	К-ов А.В.	1954	31827/С2017
308.	Д-ов Р.С.	1954	31236/С2017
309.	М-ев И.М.О.	1948	30246/С2017
310.	Б-ев Б.А.	1938	27018/С2017