

На правах рукописи

АГАФОНОВ
АНДРЕЙ ОЛЕГОВИЧ

РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ
РАСПРОСТРАНЁННОСТИ РАКА ЛЁГКОГО НА ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ
ЭТАПЕ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Амосов Виктор Иванович

Официальные оппоненты: Тюрин Игорь Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой рентгенологии и
радиологии ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования» МЗ РФ

Новиков Сергей Николаевич
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий научным отделением радиацион-
ной онкологии и ядерной медицины ФГБУ
«Национальный медицинский исследовате-
льский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ
РФ

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» МО РФ

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в __ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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.

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 [Чиссов В.И., 2013; Чиссов В.И., 2018; Каприн А.Д., 2019], 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 Всемирной организации здравоохранения 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%) [Чиссов В.И., 2013; Каприн А.Д., 2019].

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 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 [Ганцев Ш.Х., 2017; Каприн А.Д., 2019]. Поэтому возрастает роль комплексного клиничко-лучевого подхода для выявления новообразований легких на раннем этапе заболевания на основании интеграции данных компьютерной томографии, КТ-ангиографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с цитратом Ga-67 и 99mTc-МАА 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 пораженном, так и в контралатеральном лёгком. Это имеет важное значение для оптимизации тактики ведения больных.

Степень разработанности темы исследования

По данным большинства российских и зарубежных авторов ранняя и своевременная диагностика рака легкого, и его предоперационное стадирование с учетом классификации TNM является актуальной задачей лучевой диагностики, так как может повлиять на уровень смертности от этого заболевания.

Основной причиной высокой смертности от рака легкого является нерешенная проблема скрининга [Ларюков А.В., 2016; Барчук А.А., 2017]. 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 [Маткевич Е.И., 2018].

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 [Тюрин И.Е., 2014; Мещерякова Н.А., 2016; Долгушин Б.И., 2016]. 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 [Тюрин И.Е., 2003; Грищенков А.С., 2016; Бойков И.В., 2017].

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-МАО.

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-МАО.

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, в определении тактики лечения и возможного объема оперативного лечения.

Впервые определены возможности интеграции данных компьютерной томографии, КТ-ангиографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с цитратом Ga-67 и 99mTc-МАО 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 пораженном, 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 морфологическими изменениями, что с учетом коморбидной патологии определяет возможности и 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 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. 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 клиничко-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 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 распространенности 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 (ХОБЛ и 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-МАА, 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

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 145 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. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), стандартная ошибка (m), 95% доверительный интервал, для качественных данных - частоты (%). 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 выявления неопластических процессов в общей структуре коморбидной патологии 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 (таблица 1).

Использование мультидисциплинарного подхода включало анализ клиничко-лабораторных данных, лучевых и морфологических данных (по результатам гистологического и/или гистохимического подтверждения). В работе использована гистологическая классификация рака лёгкого, принятая Всемирной организацией здравоохранения в 1981 году (с изменениями от 2017 года). Окончательный диагноз устанавливался в стационаре у всех пациентов.

Таблица 1 – Распределение больных раком лёгкого по возрасту и полу

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

У пациентов, находившихся на лечении в отделении торакальной онкологии (n=105) был проведен анализ клинико-лабораторных и морфологических данных (по результатам гистологического и\или гистохимического подтверждения). И анализ результатов лучевых методов исследования: рентгенологических методик – рентгенография и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в том числе в режиме ангиосканирования; методик радионуклидной диагностики - однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Tc-99m-МАО, с цитратом Ga-67, остеосцинтиграфия и магнитно-резонансной томографии легких и других областей, в том числе с контрастированием (таблица 2). Окончательный диагноз устанавливался в стационаре у всех пациентов.

Таблица 2 – 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-МАО	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

У пациентов, находившихся на лечении в отделениях пульмонологического профиля в связи с обострением основного заболевания, был проведен анализ результатов лучевых методов (МСКТ легких - у всех пациентов (n=205, 100%) и ОФЭКТ легких (n=168, 81,9%), а также репрезентативный анализ историй болезни.

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.

Радионуклидные исследования проводили на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США). ОФЭКТ легких выполняли по стандартизированной методике с использованием РФП «Макротех-Тс-99м» (ООО «Диамед», Россия), с постобработкой на программно-аппаратном комплексе с использованием программы для ЭВМ «Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)».

Для уточняющей диагностики регионарного и отдаленного метастазирования проводили ОФЭКТ с цитратом Ga-67, в 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).

Остеосцинтиграфию выполняли с использованием радиофармпрепарата «Пирфотех Тс-99м» (ООО «Диамед», Россия) или его аналогов, в дозе 3-6 МБк/кг. Исследование выполнялось с целью диагностики метастатического процесса в костях скелета при раке легкого.

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

Результаты исследования

В нашей работе были проанализированы результаты лечения больных, находившихся на лечении в отделении торакальной онкологии, из 105 человек было проведено оперативное лечение опухоли у 65 пациентов (61,9%), у 40 - оперативное лечение не проводилось ввиду нерезектабельности опухоли или общих противопоказаний (таблица 3).

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 (таблица 4).

Таблица 3 – Виды и объемы лечения у больных раком лёгкого

Вид операции	Количество больных	
	Абс.	%
Атипичная резекция лёгкого	12	12,76
Лобэктомия	12	12,76
Краевая резекция доли	6	6,4
Атипичная резекция сегмента	3	3,1
Пневмонэктомия	11	11,7
Аргоноплазменная коагуляция	40	42,5
Фотодинамическая терапия опухоли	40	42,5
Полихимиотерапия	48	51,0

Таблица 4 – 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

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 тяжёлых к костальной и междолевой плевре до небольших узлов в просвете главных бронхов.

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. Чувствительность метода МСКТ в выявлении новообразований составила - 69,4%; специфичность - 81,8%.

При выявлении периферического рака лёгкого основным аспектом является обнаружение новообразования мягкой плотности в периферических отделах лёгких. Контуры новообразования могут быть переменными: от ровных, до лучистых. Структура новообразования также может быть различна: от однородной мягкой ($p<0,05$), имело высокую степень корреляции $r=0,77$ с недифференцированным мелкоклеточным 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 мягкой 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 были отмечены осложнения в виде явлений лимфангита ($n=7$; $p<0,05$) с гиповентиляцией соответствующего сегмента лёгкого за счет вовлечения в процесс 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 осложнений в виде кровохарканья - у 10 пациентов, на фоне прорастания опухолевых масс в сосуды малого и большого круга кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии - у 32 пациентов (45%) на 3-4 стадии заболевания, рак Панкоста - у 3 пациентов, постобструктивная пневмония - у 9 пациентов; стадия патологического процесса, размеры образования, гистологическая структура опухоли и наличие

метастазов. 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.

При анализе данных радиологических методов исследования (ОФЭКТ легких с МАА-Тс-99м, и цитратом Ga-67) в комплексном подходе диагностики рака легкого были получены результаты, свидетельствующие о высокой диагностической ценности ОФЭКТ легких при выявлении нарушений микроциркуляции. 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 99mTc-МАА. В 13 случаях локальные дефекты перфузии трактовались как диффузно расположенные в легочных полях. Проведенное исследование также показало значимость применения методики расчета изменений перфузии у таких больных.

При анализе результатов применения ОФЭКТ с цитратом Ga-67 у 12 больных с раком легкого разной стадии заболевания (аденокарцинома - 3; муцинозная аденокарцинома - 4; плоскоклеточный рак - 4; недифференцированный немелкоклеточный - 1) были выявлены очаги гиперфиксации препарата 1-2 степени накопления в опухолевом образовании во всех 12 случаях, накопление в регионарных внутригрудных лимфатических узлах 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, лишь в 1 случае оказалось ложноположительным.

По нашим данным применение ОФЭКТ с 99mTc-МАА позволяет дополнить данные МСКТ, оценить функциональное состояние лёгких и визуализировать

разрушение сосудистого русла, что помогает в определении тактики лечения, в том числе оперативного. 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.

Исследование с цитратом Ga-67 позволило оценить метаболическую активность опухоли, регионарных, в том числе не увеличенных лимфатических узлов, что можно учитывать при выборе зон легких, подходящих для проведения биопсии. 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.

При оценке выявления неопластических процессов легких, как варианта коморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью и интерстициальными заболеваниями легких были получены результаты, указывающие на сложность выявления рака легкого и высокий уровень заболеваемости, чем в среднем по популяции (таблица 5).

Таблица 5 - 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±7,9
группа В, степень GOLD II	54	8 (14,8 %)	56,2±4,6
группа D, степень GOLD III и IV	79	28 (35,4 %)	64,1±6,7

НЕО+ИЗЛ	72	15 (20,8%)	57,3±11,8
обычная интерстициальная пневмония (ОИП)	48	11 (22,9%)	58,2±12,6
гиперсенситивный пневмонит	24	4 (16,7%)	51,5±5,6

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

При проведении МСКТ у 17 обследованных (12,7%) пациентов с ХОБЛ были выявлены округлые образования с нечеткими, неровными контурами, неоднородные по плотностным показателям (признаки периферических новообразований), новообразования крупных бронхов (1-4 порядков), различные по протяженности визуализировались у 19 (14,3%) обследованных.

У пациентов с ХОБЛ и наличием центрального новообразования основными рентгенологическими критериями центрального рака служили:

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

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.

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

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

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.

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/совмещенного ОФЭКТ-КТ исследований, а в ряде случаев с дополнением ПЭТ исследований.

Обсуждение и заключение

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 [Raad R.A., 2014; Lee H.Y., 2014; Chung K., 2017]. 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 [Hansell D.M., 2008; Грищенко А.С., 2012]. 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.

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 (Рисунок 1).

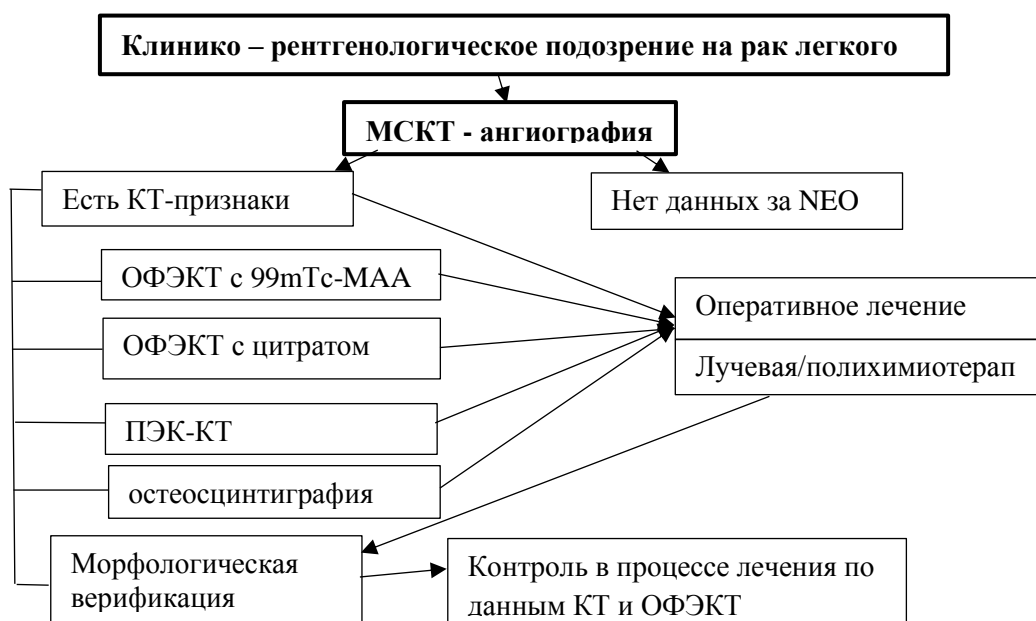


Рисунок 1 - Алгоритм применения лучевых методов исследования у больных с подозрением на рак легкого

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 ^{99m}Tc -МАА позволяет качественно и количественно оценить нарушения перфузии в пораженном и контралатеральном 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 контралатерального лёгкого, что определяет возможность и объем планируемого оперативного вмешательства. Отягощающим фактором при выборе тактики операции является резкие нарушения перфузии в контралатеральном 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 ^{99m}Tc -МАА с обязательной оценкой состояния как пораженного, так и контралатерального 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 тромбоэмболию легочной артерии или *thrombosis in situ*.

3. Количественные данные о перфузионных дисфункциях в лёгких по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МАО обязательно должно учитываться в определении показаний и объеме оперативного лечения.

4. У больных раком легкого всегда необходимы детальный анализ коморбидной патологии, прежде всего хронической обструктивной болезни легких и тромбоэмболии легочной артерии, выявление которой возможно лишь при комплексной лучевом исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа данных компьютерной томографии, КТ-ангиографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с цитратом Ga-67 и ^{99m}Tc -МАО разработан алгоритм методики комплексной диагностики рака лёгкого на предоперационном этапе.

Разработанный комплексный алгоритм показал эффективность в выявлении первичного очага в легком, оценке распространения в окружающие ткани, определении метастазов, а также сохранность перфузии в пораженном и контрлатеральном легком.

Таким образом, на основании проведенного исследования предложенный алгоритм показал целесообразность использования в клинической практике.

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 ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

1. Агафонов, А.О. Эффективность применения мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МАО и цитратом Ga-67 в оценке распространенности рака легкого при определении тактики оперативного вмешательства / А.О. Агафонов,

В.И. Амосов, В.П. Золотницкая // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – №18 (1). – С. 39–47.

2. Агафонов, А.О. Возможности однофотонной эмиссионной томографии с ^{99m}Tc -МАО и цитратом GA-67 в оценке распространённости рака лёгкого на этапе выбора тактики оперативного вмешательства / В.И. Амосов, А.О. Агафонов, В.П. Золотницкая // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – №8 (4). – С. 73–82.

3. Агафонов, А.О. Новые возможности обработки результатов радиологического исследования лёгких / В.П. Золотницкая, А.В. Тишков, А.О. Агафонов и соавт. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – № 2(9). – С. 98–106.

4. Агафонов, А.О. Динамика клиничко-лучевых проявлений лимфангиолейомиоматоза легких (ЛИАМ) при длительном наблюдении / В.И. Амосов, М.А. Васильева, А.О. Агафонов и соавт. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – № 1(8). – С. 102–118.

5. Агафонов, А.О. Механизмы компенсации повышения давления в легочной артерии у больных с хронической обструктивной болезнью легких / В.П. Золотницкая, Т.Д. Власов, А.О. Агафонов и соавт. // Артериальная гипертензия. – 2018. – №3. – С. 339–350.

6. Агафонов, А.О. Сложности лучевой диагностики пневмонии у больного с хроническим лимфолейкозом / В.П. Золотницкая, А.А. Сперанская, А.О. Агафонов и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – №2. – С. 72–78.

8. Агафонов, А.О. Трудности ранней лучевой диагностики быстрорастущей крупноклеточной нейроэндокринной эпителиальной опухоли средостения / А.О. Агафонов // Материалы IV Международного Конгресса и Школы для врачей «Кардиоторакальная радиология»; СПб. – 2016. – С. 17.

9. Агафонов, А.О. Особенности лучевой диагностики в оценке распространенности рака легкого у пациентов с ХОБЛ / А.О. Агафонов // Материалы V Юбилейного Международного Конгресса и Школы для врачей «Кардиоторакальная радиология»; СПб. – 2016. – С. 4–5.

10. Агафонов, А.О. Значение совместного использования рентгеновской мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной

томографии с ^{99m}Tc -МАО в оценке распространенности рака легкого при выборе тактики оперативного вмешательства / А.О. Агафонов // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – №1(9). – С. 81.

11. Агафонов, А.О. Современные возможности рентгеновской компьютерной томографии с многофазным болюсным контрастированием в диагностике рака легкого с поражением средостения / А.О. Агафонов // Российский электронный журнал лучевой диагностики – 2016. – Т. 6 – № S2 – С.20.

12. Агафонов, А.О. Клиническое значение КТ в диагностике рака легкого с поражением средостения / А.О. Агафонов // Материалы LXXVII научно–практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2016»; СПб. – 2016. – С. 146.

13. Агафонов, А.О. Особенности предоперационного рентгено–радиологического исследования в оценке распространённости рака лёгкого у пациентов с ХОБЛ / А.О. Агафонов // Материалы LXXIX научно–практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2018»; СПб. – 2018. – С. 127.

14. Агафонов, А.О. Роль рентгеновской мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной томографии с ^{99m}Tc -МАО в оценке распространённости рака лёгкого на предоперационном этапе средостения / А.О. Агафонов // Материалы VII международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2017»; СПб. – 2017. – С. 313–314.

15. Агафонов, А.О. Возможности рентгеновской компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной томографии с ^{99m}Tc -МАО в оценке распространённости рака лёгкого на предоперационном этапе. / А.О. Агафонов // Материалы XI всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017»; М. – 2017. – С. 33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

КТ – компьютерная томография

КТ-ангиография – компьютеро-томографическая ангиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОФЭКТ – однофотонная компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭВМ – электронная вычислительная машина

^{99m}Tc -МАО – макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки, меченные технецием-99m

Ga-67 – цитрат галлия-67

GOLD – глобальная инициатива по ХОБЛ

NEO – неопластический процесс