

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

На правах рукописи
УДК: 616.24-006.6-07

КОСТИЦЫН
Кирилл Александрович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ
ПЕРВИЧНОЙ И УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА
ЛЁГКОГО**

14.01.12 – онкология

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. А.И. Арсеньев

Санкт-Петербург
2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Список сокращений.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. Обзор литературы.	
1.1. Эпидемиология рака лёгкого.....	10
1.2. Алгоритмы диагностики рака лёгкого.....	10
1.3. Эффективность лечения и его алгоритмы в зависимости от степени распространения рака лёгкого	15
1.4. Исторические аспекты и современное состояние проблемы ранней диагностики и скрининга рака лёгкого.....	20
1.5. Низкодозная компьютерная томография как скрининговый метод при раке лёгкого.....	24
1.6. Трансторакальная биопсия в диагностике периферических узловых образований лёгких.....	30
Глава 2. Характеристика клинических наблюдений и методов исследования.....	39
Глава 3. Характеристика контингента и особенности проведения когортных исследований по ранней диагностике рака лёгкого.....	63
Глава 4. Анализ данных низкодозной компьютерной томографии и качества проведения когортных исследований эффективности ранней диагностики рака лёгкого.....	96
ГЛАВА 5. Трансторакальная игловая трепан-биопсия в уточняющей диагностике периферических узловых образований лёгких.....	113
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ (заключение).....	129
ВЫВОДЫ.....	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	161

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВТС – видеоторакоскопия.
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.
ДН – дыхательная недостаточность.
ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких.
ЗН – злокачественные новообразования
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких.
ИПКЖ – интегральный показатель качества жизни.
КЖ – качество жизни.
КР – крупноклеточный рак.
КТ – компьютерная томография.
ЛТ – лучевая терапия.
Л/у – лимфатический узел.
ЛЭ – лобэктомия.
МВ – медиана выживаемости
НДР – низкодифференцированный рак.
НК – недостаточность кровообращения.
НМРЛ – немелкоклеточный рак лёгкого.
ПР – плоскоклеточный рак.
ПЭ – пневмонэктомия.
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.
РБС – ригидная бронхоскопия.
РЛ – рак лёгкого.
СЛТ – сочетанная лучевая терапия.
ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии.
ФБС – фибробронхоскопия.
ФВД – функции внешнего дыхания.
ФДТ – фотодинамическая терапия.
ХЛТ – химиолучевая терапия.
ХТ – химиотерапия.
ЭТБО – эндотрахеобронхиальные операции.
Pack-years – индекс курения «пачко/лет».
SRT - stereotactic radiation therapy – стереотаксическая лучевая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире превышает 12 млн. человек, из них свыше 1 300 000 приходится на рак лёгкого (РЛ), что особо подчёркивает его медико-социальную значимость [19,25,31,81,120]. В Российской Федерации РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Количество заболевших им ежегодно превышает 50 тысяч человек, причём рано или поздно умирают от него 90-96% заболевших, свыше 50% уже в год постановки диагноза. Несмотря на бурное развитие диагностических и лечебных технологий 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах за последние полвека не меняется, не превышая 15-20%. При этом известно, что эффективность лечения находится в прямой зависимости от распространённости опухоли на момент начала реализации клинических мероприятий [25,120,181]. Так, если для I стадии 5-летняя выживаемость может достигать 70-80%, то для IV не превышает 5%. Ранняя диагностика РЛ до настоящего времени остаётся так и не решённой проблемой, а более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея местно распространённые, либо генерализованные опухолевые процессы (III-IV ст.). Соответственно, очевиден наиболее эффективный путь улучшения результатов лечения РЛ – это совершенствование способов его ранней диагностики.

Поскольку клинические проявления при РЛ, как правило, свидетельствует о значительной распространённости опухолевого процесса, осуществление диагностических мероприятий, направленных на раннюю диагностику возможно только в период бессимптомного развития опухоли, в первую очередь, на основании использования скрининговых методов в группах риска.

Доказано, что до 90% всех случаев РЛ связаны с табакокурением. Для России эта проблема особенно актуальна, поскольку активными курильщиками у нас являются 39,1% населения, а в группе риска, состоящей из курильщиков старше 55 лет, находится 9 миллионов человек [64,75,67,90].

Целью любого скрининга является выявление заболевания на стадии, когда возможно максимально эффективное воздействие на патологический процесс, в том числе полное излечение пациентов. Критерием эффективности его является снижение смертности в группе риска, а обязательным условием – контроль и мониторинг

надлежащего качества. В целом многие вопросы организации скрининга вообще и РЛ, в частности остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Первые попытки проведения скрининга РЛ с использованием рентгенографии органов грудной клетки и цитологического исследования мокроты были предприняты в 50-е годы прошлого века в Великобритании, Германии, Японии и США, однако эффективность их оказалась невысока.

Следует подчеркнуть, что в г. Санкт-Петербурге сотрудниками НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова на базе лечебной сети г. Ленинграда в период 1968 по 1984 гг. проводилась работа по созданию системы раннего выявления РЛ с помощью массовой флюорографии, доказавшая свою эффективность, которую в связи с известными событиями в стране, к сожалению, не удалось завершить. С тех пор, приходится констатировать, что за 30 лет в России не реализовывались серьёзные скрининговые проекты для РЛ, в том числе с использованием современных высокотехнологичных методов. Исключение составляют лишь успешные исследования по использованию в ранней диагностике РЛ автоматизированной количественной цитометрии и бронхоскопической аутофлуоресцентной спектрометрии, выполненные в 2003-2007 гг. в этом же учреждении.

Новым этапом в вопросе целесообразности проведения скрининга РЛ оказалась серия исследований по оценке его эффективности, проведённая в начале 21 века с помощью низкодозной компьютерной томографии в сравнении с менее эффективной рентгенографией грудной клетки, результатом которых стали данные «The National Lung Screening Trial» о снижении смертности в скрининговой группе на 20%, что спасет жизни 10 000 человек [NLST Research Team, 2011].

Однако обнаружение патологических изменений в грудной полости является лишь первым этапом диагностики, поскольку они отличаются многообразием и зачастую не подлежат однозначным трактовкам. По литературным данным легочные узлы, подозрительные на опухолевые встречаются у 25% обследуемых, подвергающихся компьютерной томографии органов грудной полости и вопрос о целесообразности уточнения их природы становится всё более актуальным [5,12,18,116,179].

Из всего многообразия современного диагностического арсенала окончательное суждение о природе образований, подозрительных на опухолевые, независимо от их локализации, могут дать лишь инвазивные методы, позволяющие

произвести морфологическое исследование. На современном этапе развития онкологии именно проведение гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования образцов опухолевой ткани позволяет адекватно оценить предиктивные и прогностические факторы и определить рациональный алгоритм специального лечения, индивидуализировав его [10,16,20,78,142].

Среди прочих инвазивных диагностических методов, именно трансторакальная чрезкожная биопсия периферического патологического очага в лёгком удовлетворяет требованиям наибольшей безопасности при весьма высокой информативности, особенно при использовании современных способов навигации трепан-игл.

Таким образом, оптимизация методов ранней диагностики рака лёгкого является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования:

Повышение эффективности диагностики рака лёгкого с использованием современных методов первичной и уточняющей диагностики.

Задачи исследования:

1. Проанализировать популяционную однородность контингента при проведении когортных исследований по изучению эффективности ранней диагностики рака лёгкого, изучить его особенности, наличие и характер жалоб, распространённость вредных привычек и профессиональных вредностей, оптимизировать критерии соответствия участников группам риска с учётом перспектив последующего проведения скрининга.
2. Определить взаимосвязь между темпом рекрутирования участников и обнаружением различных дефектов сбора и обработки информации, технического брака, выявлением несоответствия критериям включения и исключения, установить целесообразность и периодичность контроля качества, и необходимость проведения его мониторинга для коррекции условий исследования с возможностью использования результатов в последующих скрининговых программах.
3. Изучить влияние когортных исследований по изучению эффективности ранней диагностики рака лёгкого на качество жизни и психологическое состояние участников для уменьшения их влияния при реализации скрининга.

4. Установить диагностическую эффективность метода трансторакальной чрескожной игольной трепан-биопсии при определении характера паренхиматозных легочных узлов, в зависимости от способа навигации иглы, характера патологии, размеров и расположения очагов, их морфологической структуры.
5. Изучить частоту и характер осложнений при выполнении трансторакальной чрескожной игольной трепан-биопсии и их взаимосвязь с различными факторами.
6. Определить эффективные способы устранения основных хирургических осложнений после выполнения трансторакальной чрескожной игольной трепан-биопсии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Проведение когортных исследований эффективности низкодозной компьютерной томографии органов грудной полости в качестве метода ранней диагностики рака лёгкого демонстрирует отсутствие статистически значимых межрегиональных различий по полу, возрасту, фактору курения, характеру и количеству лёгочных узлов и позволяет обнаружить различные патологические изменения у значительной части участников, что свидетельствует об адекватности методологического подхода при планировании скрининговых программ.
2. Условия организации когортных исследований, в том числе информационное обеспечение во многом определяют их эффективность, количество и темп набора участников, причём установлена несомненная обратная связь между темпом рекрутирования и качеством получаемых результатов, что свидетельствует о необходимости постоянного централизованного контроля не реже 1 раза в неделю с возможным проведением коррекции, особенно при перспективном проведении скрининга.
3. Проведение когортных исследований по раннему выявлению рака лёгкого в группе риска существенно не отражается на качестве жизни от привлечения к обследованию у большинства бессимптомных участников, однако у незначительной их части может возникнуть психологический дискомфорт, сопряжённый с канцерофобией, что требует к ним индивидуального подхода и объяснении преимуществ от участия в программах, в том числе скрининговых.
4. Трансторакальная чрескожная игольная трепан-биопсия является эффективным и безопасным методом диагностики, позволяющим с большой точностью определить характер паренхиматозных легочных узлов и получить достаточные для

морфологического исследования образцы ткани из зоны интереса, особенно для очаговых изменений более 10 мм в диаметре.

5. На диагностическую ценность и безопасность трансторакальной трепан-биопсии не оказывают влияние способ навигации иглы, характер патологии и морфологическая её структура, а основными факторами, статистически значимо влияющими на эффективность метода и количество осложнений, являются диаметр очага и его расположение в субплевральной, промежуточной, либо прикорневой зонах лёгкого.

6. Основным хирургическим осложнением после трансторакальной биопсии является ятрогенный пневмоторакс, необходимость дренирования которого непосредственно связана с локализацией трепанируемого узла в паренхиме лёгкого и его близостью к корню лёгкого.

Научная новизна:

Выполненная работа явилась комплексным, многоплановым и многофакторным исследованием, раскрывшим на основе использования современных высокотехнологичных методов новые, научно обоснованные пути решения актуальной проблемы клинической онкологии – повышения эффективности диагностики рака лёгкого с использованием современных методов первичной и уточняющей диагностики, направленных на его раннее выявление, в том числе в перспективных скрининговых программах.

Впервые продемонстрировано, что при планировании скрининга рака лёгкого целесообразно предварительно провести предметные когортные исследования, позволяющие оптимизировать и скорректировать условия его реализации и обеспечить контроль качества.

Показано, что при проведении исследований по раннему выявлению рака лёгкого в группе риска у некоторой части участников может возникнуть психологический дискомфорт, сопряжённый с канцерофобией, что требует тщательной информационной подготовки скрининговых программ.

На большом клиническом материале проспективного исследования (537 человек) показана высокая диагностическая ценность и безопасность методов низкодозной компьютерной томографии (369 участников) и трансторакальной чрескожной игловой трепан-биопсии (168 больных) с использованием современных способов навигации иглы, в том числе стереотаксической роботизированной системы при ранней диагностике рака лёгкого с последующей морфологической его верификацией.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования показана необходимость проведения предварительных когортных исследований при планировании скрининговых программ, для оптимизации условий их реализации. Доказана принципиальная возможность эффективного использования метода низкодозной рентгеновской компьютерной томографии органов грудной полости в массовых исследованиях бессимптомных участников, относящихся к группе риска. Продемонстрирована эффективность и безопасность метода трансторакальной чрескожной игловой трепан-биопсии в том числе с использованием современных способов наведения иглы - стереотаксической роботизированной системы - при морфологической верификации узловых образований лёгких.

Предлагаемые методы могут использоваться при скрининге рака лёгкого наряду с иными высокотехнологичными методиками, например с автоматизированной количественной цитометрией, анализом выдыхаемого воздуха, определением маркеров крови и пр.

Апробация диссертации:

Основные итоги работы обсуждались на научной конференции отделений торакальной онкологии, эндоскопии, радиационной онкологии и ядерной медицины, биотерапии и трансплантации костного мозга, опухолей молочной железы и общей онкологии, группы опухолей желудочно-кишечного тракта ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, кафедр онкологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и Санкт-Петербургского северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, кафедры хирургических болезней Санкт-Петербургского медико-социального института, курса онкологии медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета, отделения торакальной онкологии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического).

По материалам исследования сделано 2 доклада - на научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения рака лёгкого» (г. Томск; 20-21 июня 2013 г.) и на первом Международном Балтийском онкологическом форуме «Профилактика и скрининг рака» BIOF2013 (г. Санкт-Петербург; 23 -24 мая 2013 г.).

Публикации:

Публикации охватывают все разделы работы. Опубликовано 9 научных работ, все – в отечественных журналах, рекомендованных ВАК.

Внедрение результатов работы в практику:

В настоящее время методики, изученные в работе, внедрены в клинике ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и применяются в практической работе отделений ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», в учебном процессе кафедр эндоскопии и онкологии Санкт-Петербургского северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, кафедры онкологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, кафедры хирургических болезней Санкт-Петербургского медико-социального института, курса онкологии медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета.

Структура и объём диссертации:

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 172 страницах текста и содержит 63 таблицы, а также 60 рисунков. Список литературы включает 203 источника, в том числе 29 отечественных и 174 иностранных автора.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЛЁГКОГО.

Во всём мире злокачественные новообразования (ЗН) остаются острой медико-социальной проблемой, а заболеваемость ими превышает 12 млн. человек [19,25,31,81,120]. Контингент больных со ЗН в России, составляет более 2,5 млн. человек, т.е. 1,7% населения страны [15], а в структуре смертности они занимают третье место, достигая 13,9% [19]. Ежегодно в мире регистрируется более 1 300 000, а в России – более 50 000 случаев рака лёгкого (РЛ), который является одним из наиболее часто встречающихся и характеризуется обычно неблагоприятным прогнозом онкологическим заболеванием. Соотношение мужчин и женщин составляет 4,6:1, а средний возраст заболевших – 65 лет [25,120,181]. Более 75% всех случаев РЛ составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ). В России РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Соотношение «заболеваемость - смертность» при РЛ самое неблагоприятное – рано или поздно умирают от этого заболевания 90-95% заболевших. Проблема РЛ перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено как уровнем заболеваемости, так и неудовлетворительными отдалёнными результатами лечения.

При этом ещё 150 лет назад РЛ практически не был известен, а в начале XX века описывался крайне редко. Первое упоминание о ЗН легких было сделано в середине 18 века известным итальянским ученым Д.Б. Морганьи [64]. Даже в конце XIX века частота РЛ оставалась очень низкой. Так, Рудольф Вирхов при описании более 3000 аутопсий, произведенных в 1852-1855 гг., упоминал только один случай РЛ (0,03%). К 1912 году по данным Adler et al. в мировой литературе было описано только 374 случая РЛ. Дальнейшее драматическое увеличение заболеваемости РЛ и экспоненциальный рост частоты его выявления при аутопсиях (до 10% к 1950 году) связывается с употреблением табака. Можно считать доказанным, что до 90% всех случаев РЛ обусловлены курением [64,75,67,90].

1.2. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЁГКОГО.

Диагностика РЛ включает как общепринятые, так и специфические для данной локализации методики, основными задачами которых являются: 1) установление основного диагноза с морфологической верификацией процесса; 2) диагностика местной распространённости процесса; 3) исключение возможной генерализации процесса; 4) определение осложнений основного заболевания; 5) диагностика сопутствующих и конкурирующих заболеваний; 6) установление характера, степени тяжести и особенностей имеющихся функциональных нарушений других органов и систем.

Основные этапы диагностики РЛ:

1. Первичная диагностика опухоли лёгкого – определение локализации и клинико-анатомической формы.
2. Уточняющая диагностика - определение степени распространения опухолевого процесса (размеры первичной опухоли, оценка вовлечения смежных органов и

структур, состояние регионарного лимфатического коллектора, наличие отдалённых метастазов), т.е. установление стадии по системе TNM.

3. Морфологическая верификация опухоли с уточнением её гистологической структуры и степени дифференцировки. В ряде случаев иммуногистохимическое исследование.

4. Дополнительные исследования для индивидуализации плана лечения – определение иммуногистогенетических особенностей опухоли, прогностических и предиктивных факторов.

5. Определение исходного статуса больного, функциональной состоятельности с оценкой характера и степени выраженности осложнений основного заболевания, сопутствующей и конкурирующей патологии.

Основные методы диагностики РЛ

1. Клинические (субъективные и объективные) методы.
2. Лучевая диагностика.
3. Эндоскопические методы.
4. Хирургические методы.
5. Лабораторная диагностика.
6. Функциональная диагностика.

Наиболее распространёнными методами визуализации ранних периферических клиничко-анатомических форм РЛ является рентгенологический, а ранних центральных – цитологическое исследование мокроты (ЦИМ) и бронхоскопия. Если центральный РЛ уже на ранней стадии может давать некоторые клинические манифестации (обычно кашель, умеренное кровохарканье, проявления пневмонии), то ранний периферический рак длительное время протекает бессимптомно и, как правило, клинически его распознают на поздних этапах. Все методы диагностики рака лёгкого можно разделить на обязательные и дополнительные.

Обязательные методы исследования (первичная диагностика).

1. Общеклиническое обследование.
2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
 - стандартная рентгенография в 3-х проекциях (прямой и боковых).
 - Томо(зоно)графия (в прямой проекции в срезе бифуркации трахеи; в косых проекциях; в боковой проекции).
3. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.
4. Компьютерная томография органов брюшной полости.
5. Цитологическое исследование мокроты.
6. Бронхологическое исследование с получением материала для морфологического исследования (щипцевая биопсия, браш-биопсия, смыв).
7. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, надключичных зон.

Дополнительные методы исследования (уточняющая диагностика).

I. Методы анатомической визуализации:

- Рентгенологические методы (рентгеноскопия; суперэкспонированная рентгенография; диагностический пневмоторакс; компьютерная томография головного

мозга и других органов; рентгенография с прямым увеличением изображения; симультанная томография; наклонная томография; цифровая томография; рентгенокинематография и рентгенокимография; полиграфия; контрастные исследования - бронхография, ангиография, фистулография, пневмомедиастинотомография, азигография, лимфография и т.д.).

- Магнитно-резонансная томография.

II. Эмиссионные методы функциональной диагностики:

- Радионуклидные методы (сканирование костей, печени, головного мозга и т.д.).
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ - двухфотонная эмиссионная томография).
- Однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ).

III. Мультимодальные методы, сочетающие методы анатомической и функциональной визуализации (ПЭТ/КТ; ОФЭКТ/КТ)

IV. Термография.

V. Бронхоскопические исследования в аутофлуоресцентном и NBI режимах со спектрометрией, чрезпищеводная ультрасонография (ЭПУС), эндобронхиальная ультрасонография (ЭБУС) с чрезтрахеальной и чрезбронхиальной биопсией регионарных лимфоузлов.

VI. Хирургические методы диагностики:

- чрезкожная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) и трепан-биопсия лёгких под рентгенологическим (или КТ, УЗ) контролем;
- пункция или биопсия лимфоузлов шеи;
- видеоторакоскопия
- медиастиноскопия;
- парастернальная медиастинотомия.
- лапароскопия;
- ригидная бронхоскопия.
- диагностическая торакотомия.

VII. Пункция костного мозга.

VIII. Лабораторные методы исследования, включая определение онкомаркеров.

IX. Ультразвуковое исследование органов грудной клетки.

В основе рентгенологических методов диагностики в медицине лежит регистрация электромагнитных волн с длиной волны от 0,01 до 0,005 нм [6]. Рентгенологическая картина центрального рака лёгкого зависит от формы роста опухоли и может проявляться участками понижения прозрачности лёгкого, симптомом сегментарной гиповентиляции. Бронхостеноз обычно проявляется рецидивирующим пневмонитом, либо вентильный стеноз бронха с экспираторной эмфиземой ввиду неадекватности эвакуации воздуха из альвеол механизмом пассивного выдоха. Дальнейшее нарушение бронхиальной проходимости приводит ателектазу соответствующих отделов, дистальнее поражения. Примерно у 30-40% больных центральный рак лёгкого выявляется на этапе гиповентиляции, и у 50% - при развившемся ателектазе.

Основными рентгенологическими вариантами периферического рака лёгкого являются: 1) округлое образование с нерезкими, частично лучистыми контурами, с

“вырезкой”, неомогенной структуры, мультицентрическое; 2) округлое образование с неровными, бугристыми и нерезкими контурами; 3) округлое образование гомогенной структуры с ровными, умеренно нерезкими контурами; 4) неомогенное образование с лучистыми контурами. При всех этих вариантах форма образования может приближаться к шаровидной (чаще всего), полигональной или овальной. Довольно часто описываются “дорожки” от первичной опухоли к плевре, или корню лёгкого воспалительного характера.

Рентгеновская МСКТ даёт возможность получить изображения поперечных срезов анатомических структур грудной полости на контрастных снимках благодаря высокой структурной и пространственной разрешающей способности. МСКТ позволяет всесторонне оценить как первичную опухоль, так и состояние регионарных лимфатических узлов и согласно существующим авторитетным рекомендациям ESMO и ASCO является базовым неинвазивным методом предоперационного стадирования РЛ. Диагностическими признаками злокачественной опухоли (категория Т) считается плотность, соответствующая индексу Хаунсвилда менее 165 ед., с учётом её размеров, гомогенности, структуры, очертаний, чёткости краёв, а также изменений в окружающей паренхиме. Критерием метастатического поражения регионарных лимфоузлов (категория N) большинство исследователей считают диаметр короткой оси более 10 мм. [17,132]. Чувствительность, специфичность и точность КТ при оценке состояния внутригрудных лимфоузлов довольно низки - соответственно 44-59%, 65-70% и 55-65%. Это обусловлено, во-первых, тем, что почти у 25% больных метастазы обнаруживают в макроскопически неизменённых лимфатических узлах. Во-вторых, увеличенные внутригрудные лимфоузлы только у 60-65% больных поражены метастазами, в частности узлы размером до 2 см в 36% наблюдений свободны от метастазов [132,140].

Метод магнитно-резонансной томографии основан на получении сигнала в виде электрического тока в специальной приемно-передающей катушке с помощью радиоволн. При помещении пациента внутрь отверстия электромагнита ядра водорода исследуемых тканей ориентируются относительно полюсов магнита, так как протоны обладают спином (небольшим магнитным моментом). Количество атомов водорода или плотность протонов зависят от содержания воды в тканях - в 1мл содержится 10^{23} протонов. Кроме полярной ориентации, каждый протон вращается с определённой частотой вокруг выбранного направления. Эта частота связана с силой магнита и для ядер водорода лежит в диапазоне радиочастот (при 1,0 тесла магнитной напряжённости частота вращения – прецессии – протона равна 42,58 МГц). Если получить радиоволны той же частоты, то возникнет резонанс (синхронные колебания) магнитного поля протона и этих радиоволн. В момент резонирования протоны меняют свою полярную ориентацию и индуцируют ток в специальной электрической катушке. В ряде случаев МРТ производится с контрастированием парамагнитными и суперпарамагнитными веществами, изменяющими магнитную силу тканей [6]. На сегодняшний день роль МРТ в диагностике РЛ ограничена такими особенностями, как низкая плотность протонов, высокая воздушность тканей, наличие артефактов, связанных с дыхательными и сердечными движениями [58] и рассматривается как альтернатива КТ в случаях непереносимости йодсодержащих препаратов и при оценке инвазии опухолью крупных кровеносных сосудов, мягких тканей, тел позвонков, в частности при раке Панкоста [185,186]. При определении распространённости РЛ чувствительность метода составляет 80-85%, специфичность – 80-85% [26,186].

В современной медицине активно разрабатываются и внедряются методы молекулярной визуализации (Molecular Imaging), под которыми понимается проведение

исследования органов и систем *in vivo* с получением информации о состоянии их биологических функций на молекулярном уровне. Прежде всего это методы **эмиссионной компьютерной томографии** — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). В отличие от рентгеновской МСКТ, когда при помощи внешнего облучения исследуют структурно-морфологические и анатомические изменения органа, при эмиссионной КТ после введения в организм радиофармпрепарата (РФП) изучают, в первую очередь, функциональное состояние органов и систем, выявляют физиологические нарушения и ранние патологические изменения. В основе методов радиоизотопной диагностики лежат различия в интенсивности накопления РФП между нормальной и опухолевой тканью.

Метод ПЭТ подразумевает получение изображений пространственно-временного распределения позитрон-излучающих меченых соединений. Метод основан на использовании свойства ядерной нестабильности изотопов с избытком протонов. При переходе ядра в стабильное состояние оно излучает позитрон, пробег которого заканчивается столкновением с орбитальным электроном и аннигиляцией, в результате которой возникают два гамма-кванта, движущиеся в диаметрально противоположных направлениях и имеющие энергию 511 кэВ. Гамма-кванты можно зарегистрировать при помощи системы диаметрально противоположных детекторов (электронная коллимация) РФП для ПЭТ представляют собой жизненно важные в биологическом отношении молекулы, меченные позитрон-излучающим радионуклидом (^{18}F ; ^{15}O ; ^{11}C ; ^{13}N ; ^{82}Rb ; ^{68}Ga и др.). В частности, меченый фосфорилированный аналог глюкозы (^{18}F -фтор-2-деоксиD-глюкоза - ^{18}F -ФДГ), обладающий оптимальным периодом полураспада (110 мин), после внутривенного введения захватывается преимущественно опухолевыми клетками. Чувствительность ^{18}F -ФДГ ПЭТ при определении характера одиночных лёгочных узлов (solitary pulmonary nodules - SPN) в лёгких достигает 90-95%, при специфичности 75-85% [51,57,109,200]. По результатам мета-анализа, проведённого Bille A. и соавт. (2009г.) чувствительность и специфичность при выявлении метастатического поражения внутригрудных узлов с помощью ПЭТ были значительно выше (83% и 92% соответственно), чем при использовании только МСКТ (59% и 78%) [8]. В целом, несмотря на все преимущества методов ПЭТ и ПЭТ/КТ следует констатировать, что до настоящего времени, даже в самых передовых в экономическом смысле странах клиническое применение этого метода ограничено его стоимостью [88,131,188].

Метод ОФЭКТ основан на возможности получения серии сцинтиграмм при вращении одного или нескольких детекторов томографа вокруг продольной оси тела пациента, которому введено то или иное биологически активное соединение, меченное изотопом (^{67}Ga -цитрат; ^{111}In ; $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ^{201}Tl). Проекционные изображения, полученные за полный оборот детекторной системы, обрабатываются компьютером, и по специальным алгоритмам производится реконструкция аксиальных, коронарных, сагиттальных и косых срезов. ОФЭКТ является альтернативой ПЭТ, что связано с более высокой доступностью и экономичностью метода. Сравнивая диагностическую значимость методов можно отметить, что при первичной диагностике РЛ более 2 см в диаметре эффективность ПЭТ и ОФЭКТ сопоставима, но для визуализации очагов менее 2 см считается более целесообразным использовать ПЭТ, если метод в данной клинике доступен [61,72,80,88,132,201].

Чрезвычайно перспективным направлением развития современных диагностических технологий является создание совмещенных (гибридных, мультимодальных) диагностических аппаратов, позволяющих получить разноплановую

анатомическую и функциональную диагностическую информацию за одно исследование [26,38,132,166].

1.3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО АЛГОРИТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАКА ЛЁГКОГО.

Первое успешное хирургическое вмешательство по поводу РЛ выполнено в США Эвартом Грэмом (E. Graham) в 1933 году [94]. С тех пор при отсутствии генерализации опухолевого процесса радикальная операция считается стандартом и основным этапом лечения РЛ. В последующем свою эффективность продемонстрировали различные методы лучевой, цитостатической терапии, а также комбинированное и комплексное их использование. Однако, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения РЛ, пятилетняя выживаемость и в настоящее время сохраняется на уровне 70-х годов XX, не превышая 15% [4,93,41,65,135]. Во многом это связано с тем, что большинство больных РЛ (свыше 75%) поступают в онкологические стационары с III и IV стадиями заболевания, когда уже имеются регионарные или отдаленные метастазы. При этом убедительно доказано, что пятилетняя выживаемость напрямую зависит от степени распространения РЛ, составляя при carcinoma in situ (CIS) более 90%, при I-II стадии - 60-70% и при III-IV менее 15% [15,75]. По данным ряда авторов показатель прогрессии от CIS до инвазивного рака составляет 20-67% в течение 4-17 месяцев [48,74,119,125,126].

Хирургическое вмешательство до настоящего времени остаётся стандартом и основным этапом лечения как ранних, так и местнораспространённых форм операбельного НМРЛ. Самой распространённой операцией при центральном РЛ остаётся пневмонэктомия (ПЭ - более 70%), а при периферическом - лобэктомия (ЛЭ - более 85%). Практически все исследования и целый ряд мета-анализов последних лет показали, что общая 5-летняя выживаемость больных с 70-х годов прошлого века находится в пределах 15-30% без заметной тенденции к повышению.

Ожидается, что число пациентов с ранними стадиями РЛ в ближайшее время должно увеличиться, в том числе за счёт использования скрининговых программ, технологическими достижениями в методах визуализации, как анатомической, так и молекулярной. Хотя пока не доказано влияние использования скрининга РЛ на показатели выживаемости при РЛ исследования в этом направлении продолжают [79,123,184]. По данным S. Sawada (2007 г.), использование КТ скрининга в Японии привело к увеличению числа больных, у которых до операции не было получено гистопатологической верификации процесса до 30-50%. Возможности выполнения предоперационной биопсии у больных с небольшими и «неудобно» расположенными опухолями бывают ограничены. Любопытно, что по данным морфологического исследования в послеоперационном периоде образования оказались доброкачественными у 13% больных [161]. Вероятность использования хирургического лечения у больных без злокачественных опухолей лёгких может быть снижена до менее 5% на основании совместного использования известных критериев Свенсона (Swenson criteria - возраст, стаж курения, множественные опухоли, диаметр и расположение опухоли) с данными ПЭТ [21,66,79,86,173]. Способность предсказывать вероятность злокачественности может быть дополнительно увеличена в будущем с помощью современных цитологических, молекулярно-генетических, эндоскопических методов, достижений протеомики (опухоль-ассоциированные изменения, экспрессия белков в биологических образцах) [11,79,106,172,203].

По данным McWilliams A. (2003, 2009 гг.) при хирургическом лечении раннего РЛ 5-летняя выживаемость достигает 80-90%. Пневмонэктомии и билобэктомии выполняется у 30% пациентов с ранним РЛ, а остальные 70% приходится на лобэктомии. Однако даже после сегментэктомии при ранних периферических формах РЛ 5-летняя выживаемость может превышать 90%. Синхронные поражения могут быть обнаружены у 20% больных а возникновение метастатических поражений впоследствии прогнозируется у 14-30 % пациентов с центральным плоскоклеточным РЛ. Риск синхронных и метастатических опухолей требует минимизировать потерю дыхательной поверхности и эндоскопического контроля в п/о периоде [79,125,126,155,199].

По сведениям Черноусова А.Ф. и соавт. (2010 г.) при I стадии периферического НМРЛ (опухоль менее 3см, N0) – 5-летняя выживаемость достигает 60-80%, но под эту категорию в России попадает лишь 5-8% заболевших. При этом радикальные хирургические операции выполняются лишь 4,2—6% больных с впервые выявленным периферическим раком легкого [23]. В.И. Чиссов и соавт. (2006 г.) приводят сведения о том, что при злокачественных опухолях диаметром до 3 см 5-летняя выживаемость в 2 раза больше, чем при новообразованиях размером более 6 см (соответственно 62 и 29%) [24].

Международная ассоциация по изучению рака легких (The International Association for the Study of Lung Cancer - Lung Cancer Staging Project) провела анализ крупной международной базы данных и сообщила (2007 г.), что 5-летние показатели выживаемости после радикального удаления pT1N0 составили 77% (опухоли ≤ 2 см; pT1aN0; n=1816); 71% (опухоли 2-3см; pT1bN0; n=1653); 58% (опухоли 3-5см; pT2aN0; n=2822); 49% (опухоли 5-7см; pT2bN0; n=825) и 35% (опухоли > 7 см; pT2c N0; n=364), $p < 0,0001$. У не оперированных больных показатели 5-летней выживаемости были в диапазоне от 53% (cT1a) до 26% (cT2c) [154]

Среди подвергающихся хирургическому лечению больных РЛ всё большую долю составляют пациенты, относящиеся к возрастной группе старше 70 лет на момент постановки диагноза (не менее 45%), причём у 65-70% из них имеются тяжёлые сопутствующие заболевания, влияющие на частоту послеоперационных осложнений. Так если послеоперационная летальность у пациентов до 60 лет составляет лишь 1,7%, то в возрастной группе старше 80 лет этот показатель достигает 8-10%. Для этой категории больных актуально уменьшение объёма хирургических вмешательств и выполнение органосохраняющих операций [60,79,97,114].

По разным данным снижение качества жизни (КЖ) после хирургических вмешательств на лёгких связано с уменьшением лёгочной поверхности и переносимости физических нагрузок у 10-40% больных, в зависимости от объёма резекции и время, прошедшего после операции. А болевой синдром более 4 лет после операции отмечается у 30% больных, причём у 5% этот фактор становится инвалидизирующим [79,101,156,194].

По мнению большинства торакальных онкологов альтернативные способы лечения (эндоскопические, лучевые и пр.) применимы только у больных с I стадией НМРЛ не подлежащих хирургическому лечению Предварительный анализ данных, проведённый в группе больных I-II стадиями НМРЛ, которым в связи с функциональной неоперабельностью, или отказом от операции было проведено современное консервативное лечение, свидетельствует о сопоставимой эффективности таких методов как стереотаксическая ЛТ (stereotactic radiation therapy - SRT) и радиочастотная абляция (РЧА - radiofrequency ablation – RFA), хотя эти данные требуют дальнейшего изучения в рандомизированных исследованиях [79,122,125,126].

SRT позволяет добиться 2-х-летнего местного контроля у 85% больных РЛ при T1 и T2, а при чрескожной RFA этот показатель достигает 64%, при условии, что узел меньше 3см. В то же время при традиционной ДЛТ у больных с I стадией НМРЛ высока частота местных рецидивов – в среднем 40% (6-70%), при 3-летней выживаемости 34-40% [79,127,128,129,153]. Для повышения эффективности конформной ДЛТ требует использования различных устройств для иммобилизации больных и предотвращения негативного влияния дыхательных движений, что позволяет уменьшить смещение органов и тканей до 3-5мм [137].

Таблица 1.1. Результаты стереотаксической лучевой терапии (SRT) у больных I стадии НМРЛ

Автор, год	n	Дозы / Фракции	BED Гр	Медиана наблюдения	Местный контроль	Осложнения
Uematsu M. et al, 2001	50	50-60 / 5-10	Разная	36 мес.	94%	Пневмонит 2,0% Перелом рёбер 4%
Nagata Y. et al, 2005	45	12 / 4	106	30 мес.	2 года 98%	Пневмонит 2%
Baumann P. et al, 2006	138	30-38 / 2-4	60–120	33 мес.	3 года 85%	Ателектазы 2,2% Пневмонит 2,1% Перелом рёбер 4%
Nyman J. et al, 2006	45	15 / 3	113	43 мес.	80%	Пневмонит 2% Перелом рёбер 4%
Timmerman R. et al, 2006	70	20-22 / 3	180-211	18 мес.	2 года 96%	Перикардит 1% Гемоптоз 1% Пневмония 6%
Xia T. et al, 2006	43	10 / 5	100	27 мес.	3 года 95%	Пневмонит 2,2%
Lagerwaard F.J. et al, 2007	197	12-20 / 3-5	132-180	12 мес.	2 года 94%	Пневмонит 2,3% Перелом рёбер 2%
Onishi H., et al, 2007	257	18-75 / 1-22	> 100 < 100	38 мес.	5 лет 84%; 37%	Пневмонит 2,5%

Стереотаксическая ЛТ применяется в онкологии с 1950-х годов, когда метод впервые был использован для лечения внутричерепных первичных и метастатических опухолей. Технологические достижения в области планирования и проведения ЛТ в последнее десятилетие предоставили возможность для применения СТО при экстракраниальных поражениях, в том числе в грудной полости. SRT является одной из форм высокоточного проведения лучевой терапии и характеризуется: 1) тщательной временной иммобилизацией, во избежание движений пациента во время сеансов лечения; 2) обеспечением учета смещения опухоли во время планирования и проведения лечения; 3) использованием максимального подведения дозы к зоне интереса с быстрым её снижением в окружающих нормальных тканях; 4) самое главное – возможностью применения высоких доз облучения, как правило, за 8 фракций в

течение 2 недель. Современные технологии позволяют подводить к опухолевому очагу биологически эффективные дозы ≥ 100 Гр за меньшее число фракций (biologically effective dose - $BED = D(1+d/(\alpha/\beta))$, где D - это общая доза, d - это доза за фракцию, и соотношение α/β - 10 для опухолевой ткани). Например, при подведении для периферических опухолей трёх фракций по 20Гр BED будет эквивалентна 180Гр. Осложнения при SRT отмечаются нечасто и редко бывают тяжёлыми. Так, в подвергнутых анализу исследованиях токсичность более, чем II степени (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria version 3) отмечены менее чем у 10% больных, и в основном наблюдались при крупных центрально расположенных опухолях. Во всех исследованиях SRT никак не сказалось на качестве жизни (оценка European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 и QLQ-LC13 Lung Cancer Modules). Следует признать, что оценка эффективности SRT при лечении больных с I стадией НМРЛ затруднена часто появляющимися рентгенологическими признаками фиброза и пневмонита, при ограниченной диагностической ценности ФДГ-ПЭТ ввиду изменений интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в течение не менее 12 месяцев после лечения [46,79]. Сводные результаты исследований по эффективности SRT представлены в таблице 1 [36,71,79,111,102,122,134,144,177,182].

Таблица 1.2. Результаты радиочастотной абляции периферических узлов больных I стадии НМРЛ (группы не менее 40)

Автор, год	п больных	п опухолей	Медиана наблюдения	2-летний местный контроль	Осложнения
Kang S., et al, 2004	50	120	-	-	Пневмоторакс - 18%; Дренирование - 2%;
de Baere T. et al, 2006	60	100	< 12	93	Пневмоторакс - 54%; Дренирование - 9%; Гемоптоз - 10%; Инфекционные - 6%;
Hiraki T. et al, 2006	128	342	12	60	-
Yamagami T. et al, 2006	41	129	-	-	Пневмоторакс - 30%; Дренирование - 4%;
Simon C.J. et al, 2007	153	189	21	$\leq 3\text{см}$ – 64% >3см 25%	Пневмоторакс - 28%; Дренирование - 10%; Гемоптоз - 3%; Инфекционные - 2%; Смертельные - 3%
Sakurai J. et al, 2007	-	581	-	-	Пневмоторакс - 55%; Дренирование - 18%;
Yan T.D. et al, 2007	55	-	24	Общая 56% $\leq 3\text{см}$ – 75% >3см 18%	Пневмоторакс - 29%; Дренирование - 16%;
Kang S., et al, 2004	50	120	-	-	Пневмоторакс - 18%; Дренирование - 2%;

Радиочастотная абляция является общепризнанным и эффективным методом лечения первичных и метастатических опухолей печени. А в последние годы метод всё шире используется при лечении первичных и метастатических узловых злокачественных новообразований лёгких [79,89,167]. В процессе РЧА радио-излучающий зонд под КТ-навигацией внедряется в опухоль с последующим прогревом зоны интереса до 90-100°C, с последующим её некрозом. Несмотря на удовлетворительные результаты местного контроля, сопоставимые с традиционной ДЛТ, все авторы сообщают о значительном количестве осложнений процедуры –

пневмоторакса, нередко требующего дренирования, кровохарканья, инфекционных осложнений, бронхоплевральных свищей и абсцессов лёгких. Использование метода чрезвычайно рискованно при центральном расположении опухоли, буллёзной эмфиземе, близости магистральных сосудов, лёгочной гипертензии. Следует признать сложность позиционирования электрода при небольших опухолях лёгких, расположенных в апикальных, задних, наддиафрагмальных, парамедиастинальных и окологлопаточных отделах (таб. 2).

Наиболее частым осложнением РЧА является пневмоторакс, который требует дренирования у 10-20% пациентов. В самой крупной серии, представленной С. J. Simon (2007 г.) отмечена достаточно высокая смертность больных: в 30-дневный срок после манипуляции - 3,9% (процедуро-специфичная – 2,6%) [34,79,91,159,168,197,198]. В США специальная организация по контролю за продуктами и лекарствами (U.S. Food and Drug Administration - FDA) даже выпустила специальное предупреждение о высоком риске осложнений при проведении данной процедуры и необходимости избирательного подхода к её использованию только в рамках клинических испытаний [68,79].

Отдельную проблему представляет собой мониторинг (динамическое наблюдение) пациентов, которым было проведено радикальное хирургическое вмешательство по поводу РЛ. Так по данным Gauger J. и соавт. (2007 г.) у 20-30% пациентов после хирургического лечения НМРЛ даже I стадии развивается рецидив заболевания, несмотря на детальное предоперационное обследование, включающее ПЭТ [73]. В статьях Pignon J.P. (2006 г.) и Haasbeek C.J.A. (2008 г.) продемонстрировано, что у 50% пациентов с IV стадией НМРЛ прогнозируется рецидив заболевания. Мета-анализ показал, что проведение адьювантной химиотерапии у этих больных не имеет преимуществ, а при IA стадии – ухудшает прогноз, в то время как при II стадии и более распространённых процессах доказана её эффективность [79,151].

В Европе только около 20% пациентов с РЛ имеют I стадию, но даже в этом случае 5-летняя выживаемость составляет менее 70% (T1 - 77%; T2 - 35%) в результате разных причин (рецидивных и метастатических опухолей, неопухолевых смертей). Многие больные – это пожилые, функционально неоперабельные люди. При отсутствии лечения их 5-летняя выживаемость составляет лишь 6-14% вообще, и 23% для опухолей T1 при медиане выживаемости (МВ) 9-14 мес. 30-дневная смертность после хирургического лечения находится в диапазоне 1-5% для лобэктомии и 10-15% после правосторонней пневмонэктомии. А у 38% пациентов развиваются серьезные осложнения хирургического лечения - аритмии, длительный сброс воздуха и плеврального содержимого и др. [79].

Другие авторы утверждают, что метастатические первичные опухоли легких после хирургического лечения выявляются у 1-2% больных, причём кумулятивный риск их возникновения у курильщиков достигает 15-20% в течение 8 лет после операции, а сниженные лёгочные резервы часто не позволяют выполнить повторного вмешательства. Вообще развитие метастатических опухолей является независимым прогностическим фактором, который повышает вероятность смерти в 1,5 раза в течение 5 лет, независимо от наличия сопутствующих заболеваний, факторов TNM и возраста. Некоторые исследователи предлагают после выполнения радикальной операции по поводу РЛ выполнять компьютерную томографию (КТ) через 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, и 60 месяцев [79,84,115,117,118,148,150]. В публикации Hanna W.C. (2014 г.) указывается, что рецидив РЛ или появление метастатической опухоли отмечены у 23,2% больных, из них у 78% процесс был бессимптомным, а статистически значимые предикторы их возникновения представлены в таблице 3 [83].

Таблица 1.3. Предикторы рецидива или появления метастатических опухолей [83].

Фактор риска	Отношение шансов	Доверительный интервал	p
Билобарные резекции	6,813	1,108-41,89	0,048
III стадия НМРЛ	2,962	1,157-7,584	0,036
Множественные лёгочные узлы	2,205	0,982-4,951	0,05
Мужской пол	1,845	0,995-3,423	0,05

1.4. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА РАКА ЛЁГКОГО

Целью любого скрининга является выявление заболевания на стадии, когда возможно максимально эффективное воздействие на патологический процесс, в том числе полное излечение пациентов. После определения групп риска развития определённого заболевания включённый в них контингент обследуемых в отсутствии каких-либо симптомов проходит те или иные исследования. Если полученные результаты дают основание подозревать наличие патологического процесса, то пациент подвергается углубленному обследованию и при необходимости - лечению.

Соответственно, одной из характерных черт всякого скрининга является тот факт, что относительно небольшое число участников получает существенные преимущества для своего здоровья, в то время большинство подвергается небольшим неблагоприятным воздействиям. Важнейшим условием любой скрининговой программы является оптимальный баланс преимуществ и побочных неблагоприятных эффектов (как собственно медицинских, так и психологических, экономических, временных и т.д.).

В качестве критериев, свидетельствующих о целесообразности проведения скрининга РЛ можно определить 1) существенные ожидаемые положительные результаты в отношении здоровья, на основании доказанной эффективности; 2) минимальные неблагоприятные последствия определённые до начала скрининга; 3) разумное соотношение между затратами и полученными преимуществами. К побочным эффектам скрининга относятся: 1) значительная доля ложно-положительных результатов и, как следствие 2) гипердиагностика; 3) последующее проведение избыточных диагностических (в том числе инвазивных) диагностических мероприятий; 4) избыточное лечение; 6) побочные эффекты раннего начала лечения [85,149,192].

В 1968 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала критерии целесообразности применения скрининга заболеваний [62], с помощью которых формируется представление о необходимости, целесообразности и возможности применения той или иной скрининговой программы. В 2003 году эти критерии были расширены и дополнены [57], за счёт введения таких понятий как контролируемые рандомизированные исследования; экономическая эффективность, право участников исследования на полную информацию о пользе и вреде скрининга.

Изучение методологических аспектов исследований, связанных со скринингом, показало, что наиболее значимой конечной целью любого такого исследования

является оценка смертности в сравниваемых группах. Существует целый ряд ошибок влияющих на оценку эффективности скрининга заболеваний, наиболее распространенными среди которых являются: систематическая ошибка опережения (lead-time bias), систематическая ошибка продолжительности (length-time bias), систематическая ошибка гипердиагностики (overdiagnosis bias), систематическая ошибка отбора (selection bias) и систематическая ошибка отклика (response bias). Систематическая ошибка опережения обусловлена тем, что заболевание выявляется раньше, но исход заболевания при этом не меняется. Таким образом, увеличивается время от момента обнаружения заболевания до смерти пациента за счет более ранней постановки диагноза, а не за счет раннего начала лечения. Систематическая ошибка продолжительности обусловлена выявлением при скрининге индолентных случаев, когда больные с более агрессивным течением заболевания в меньшей степени попадают в скрининговую группу, а пациенты с более благоприятными формами патологического процесса выявляются при скрининге чаще. Систематическую ошибку гипердиагностики можно рассматривать, как крайний случай ошибки продолжительности, когда в результате скрининга выявляются опухоли, которые в течение жизни человека никогда не манифестировали бы и не стали причиной смерти. Систематическая ошибка отбора и систематическая ошибка отклика обусловлены разницей по различным параметрам между пациентами участвующими в скрининге [1,25].

Использование современных статистических методов с учётом всех возможных ошибок показывает, что наибольшим доказательным потенциалом обладают рандомизированные контролируемые исследования, конечной задачей которых является выявление разницы непосредственной смертности от заболевания. Однако, проведение подобных исследований связано с финансовыми и организационными трудностями, поэтому нередко используются когортные и «случай-контроль» исследования, результаты которых менее значимы.

В настоящее время в онкологии уже известны примеры успешного применения скрининговых методов, в частности при раке шейки матки, молочной железы и колоректальном раке [45,48,50]. Так, эффективность цитологического скрининга рака шейки матки (ПАП-мазок) была подтверждена несколькими контролируемыми рандомизированными исследованиями, в частности, в Великобритании за последние 30 лет удалось добиться снижения смертности от рака шейки матки с 9 до 3 случаев на 100 000 населения [45]. Охват населения США скринингом колоректального рака, включающего тест на скрытую кровь в кале, сигмоидоскопию, колоноскопию и ирригоскопию в настоящее время превышает 40% [50].

Первые попытки скрининга РЛ были предприняты ещё в середине XX века на основе массового применения рентгенографии органов грудной клетки (РГК), флюорографии (ФГ) и цитологического исследования мокроты (ЦИМ). В 1959 году в Великобритании проведён анализ данных рентгенологического обследования 67 400 человек в возрасте старше 45 лет с интервалом в 6 месяцев (South London Cancer Study) [136]. В ходе исследования было выявлено 234 случая рака легкого, а 4-х летняя

выживаемость составила 18% в скрининговой группе, по сравнению с 9% в популяции. Предметом другого исследования Tokyo Metropolitan Government Study [85] были данные скрининговых рентгенологических обследований более 1 870 000 человек, проводившихся в течение 26 лет. Отмечено увеличение выживаемости для резектабельных опухолей с 20 до 44%. В тоже время в двух американских исследованиях, насчитывавших около 20000 участников, каких-либо преимуществ рентгенологического скрининга РЛ выявлено не было [47,192].

Таблица 1.4. Контролируемые рандомизированные исследования скрининга рака лёгкого

Исследование	Год	Состав	Дизайн исследования	Тип	Смертность на 1000
North London Mass Radio-graphy Service Study	1960	мужчины старше 40 лет 19% бывшие курильщики 67% курильщики	29723 - РГК каждые 6 мес. в течение 3 лет 25300 - РГК в начале исследования и через 3 года	скрининг	0.7
				контроль	0.8
Kaiser Permanente Study	1964	10713 человек от 34 до 54 лет.	5156 ежегодный РГК 5557 без рекомендаций	скрининг	8.6
				контроль	7.6
Memorial Sloan-Kettering Study	1974	10040 мужчин старше 45 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 4968 – РГК + ЦИМ каждые 4 мес. 5-8 лет 5072 – ежегодный РГК 5-8 лет	скрининг	2.7
				контроль	2.7
Johns Hopkins Study	1973	10387 мужчин старше 45 лет курильщики	5266 / 5161 (тот же дизайн)	скрининг	3.4
				контроль	3.8
Mayo Lung Project	1971	10 933 мужчин > 45 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 4618 – РГК + ЦИМ каждые 4 мес. 6 лет; 4593 ежегодный РГК и ЦИМ	скрининг	4.4
				контроль	3.9
Chezh Study	1975	6345 мужчин от 40-64 лет курильщики	РГК всем в начале исследования 3171 – РГК каждые 6 мес. 3 года 3174 без рекомендаций	скрининг	7.8
				контроль	6.8
Erfurt County (Wilde) -	1972-1977	143880 человек 45-65 лет	41532 флюорография каждые 6 месяцев 102348 флюорография каждые 12-24 месяца	скрининг	0.8
				контроль	0.6

В последующие годы было проведено 6 крупных рандомизированных контролируемых и одно нерандомизированное исследование скрининга РЛ (таб. 1). Основными методами диагностики были рентгенологическое исследование органов грудной клетки, в том числе флюорография и цитологическое исследование мокроты. В рандомизированное контролируемое исследование, проведённое в Великобритании, было включено более 50000 человек. Хотя в своих выводах авторы говорят о неоправданности подобных исследований, так и не показавших снижение смертности, тем не менее, они же отмечают увеличение числа операбельных случаев РЛ в группе скрининга до 43,6% против 29% [25]. В Германии с 1972 по 1977 было проведено контролируемое исследование эффективности флюорографического скрининга в двух

группах ($n > 150000$) с различными интервалами и последующим наблюдением в течение 10 лет [61]. В итоге отличий в показателях смертности от РЛ получено не было, хотя в группе интенсивного скрининга был выше уровень выявляемости, резектабельности, 5- и 10-летней выживаемости по сравнению с контрольной группой. Сходное контролируемое рандомизированное исследование рентгенографического и цитологического скрининга РЛ, проведённое в Чехословакии не выявило разницы в показателях смертности, как в течение первых 3-х лет, так и в последующие 15 лет наблюдения. Тем не менее, в скрининговой группе отмечался более высокий уровень выявляемости, резектабельности и 3-х летней выживаемости [174].

Большой интерес вызвали три исследования, проведенные при поддержке Национального института рака в США [70]. Два схожих по дизайну исследования (The Memorial-Sloan Kettering и Johns Hopkins University) сравнили эффективность ежегодно проводимой РГК с эффективностью комбинации рентгенографии и цитологического исследования мокроты. Однако, наибольший научный резонанс получили результаты исследования Mayo Lung Cancer Project (1971-1983), целью которого была оценка результатов скрининга РЛ с помощью РГК и цитологического анализа мокроты каждые 4 месяца в течение 6 лет более чем у 9000 человек [70]. Основным выводом проекта было признание неэффективности скрининга, поскольку в итоге не было показано уменьшения смертности от РЛ в скрининговой группе - 3,2 на 1000 человек против 3,0 на 1000 человек в контрольной группе. Хотя при этом, как и в предыдущих исследованиях, отмечалось повышение выявляемости, резектабельности и выживаемости в скрининговой группе. Неэффективность связывали с такими факторами, как высокий темп роста РЛ, низкая чувствительность предлагаемых тестов и недостаточный размер выборки (таб. 4).

Критики Mayo Lung Cancer Project отмечали относительность контрольной группы (более 30% случаев РЛ в ней были выявлены в ходе скрининговых рентгенографических исследований, а у 73% больных контрольной группы проводились рентгенография грудной клетки в последние два года проекта), а также то, что только 75% участников скрининга придерживались протокола исследования [75]. Результаты скрининговых исследований при РЛ несколько раз пересматривались. Так в 1997 г. Strauss et al. [54] опубликовали предположение о большей значимости выживаемости, нежели смертности, что связывалось с непропорциональным распределением между группами. В 2000 г. Marcus et al. [36] представили работу, где период наблюдения Mayo Lung Cancer Project был продолжен до 20 лет, и по его результатам смертность в группе скрининга составила 4,4 на 1000 чел, а в контрольной группе 3,9 на 1000 человек. При этом выживаемость в скрининговой группе была выше весь период наблюдения. Основной причиной разницы в выживаемости признавалась ошибка гипердиагностики.

В последующем в Японии была проведена серия рентгенологических скрининговых исследований «случай-контроль». В них отмечено снижение относительного риска смерти от РЛ в скрининговых группах. Соотношение шансов составляло от 0,40 до 0,72 [99]. Скрининг РЛ с помощью рентгенографии органов грудной полости, в течение 3 лет курильщикам и 2 лет некурящим, проведённый

Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial с набором пациентов в 1992-2001 гг. и окончанием периода скрининга в 2006 г. ($N > 150000$) выявил 126 случаев РЛ, из них 44% на первой стадии [42].

1.5. НИЗКОДОЗНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК СКРИНИНГОВЫЙ МЕТОД ПРИ РАКЕ ЛЁГКОГО.

На международной конференция по предупреждению и ранней диагностике РЛ в Varese (Италия, 1998 г.), учитывая противоречивые результаты первых исследований, были сделаны выводы о недостаточности доказательной базы по скринингу РЛ и целесообразности внедрения новых методов [56], в том числе компьютерной томографии (КТ).

К концу 2003 года была выполнена целая серия работ, позволяющая оценить эффективность скрининга РЛ с помощью низкодозной КТ (таб. 2). Так три японских исследования включили более 15 000 человек в возрасте старше сорока лет. При скрининге было выявлено 993 пациента с подозрением на РЛ, которым для уточнения диагноза потребовалось выполнение КТ высокого разрешения. Данный алгоритм позволил уже на первом этапе установить диагноз РЛ у 71 больного (из них 89%; $n=63$ пришлось на I стадию), а при повторных исследованиях - еще 60 пациентов (из них 75%; $n=45$ с I стадией) [170].

По мнению многих авторов низкодозная КТ (НДКТ - Minimal-dose computed tomography - MnDCT) по сравнению с обычной МСКТ обладает целым рядом преимуществ: 1) высокой информативностью; 2) сопоставимой дозой лучевой нагрузки на пациента и персонал; 3) высокой скоростью обработки данных, в том числе компьютерной [15,56,83,170].

В 1995-1999 гг. в Германии в скрининговом исследовании РЛ приняло участие 817 курильщиков старше 40 лет. По его результатам выполнено 269 компьютерных томографий высокого разрешения и выявлено 11 случаев РЛ, у 58% из них была I стадия [12]. В Mayo Clinic был проведён скрининг РЛ, включивший 1520 курильщиков старше 50 лет. В 66% случаев РЛ обнаружен на I стадии, в последующем 31 больному выполнена радикальная операция [174]. По результатам этого исследования McMahon et al. в 2008 г. смоделировали сравнение с контрольной группой, выявив следующие возможные показатели: в перспективе 6 лет наблюдения в скрининговой группе смертность от РЛ снижалась на 28%, а в перспективе 15 лет на 15%, при этом общая смертность снижалась на 4% и 2% соответственно, что связано с другими заболеваниями, индуцированными курением [124]. Иная модель была использована Bach et al. в 2007 г. [15], в результате чего предполагалось повышение выявляемости (144 против 44,5 случаев РЛ) и резектабельности, но отсутствие снижения смертности.

Исследование the Early Lung Cancer Project (ELCAP), проведённое в 1993–1999 гг., включило в себя данные скрининга РЛ у 1000 курильщиков старше 60 лет, которым выполнялась рентгенография и КТ. Всего было выявлено 38 больных с РЛ (из них 27 с помощью низкодозной КТ), причём у 60,5% ($n=23$) была I стадия. Исследование было продолжено и на следующем этапе приобрело международный статус (International ELCAP), включая к 2008 г. более 30 000 тысяч человек. В 2006 г. в ходе I-ELCAP было

описано 484 случая РЛ, диагностированных с помощью низкодозной КТ, из них 412 (85%) с I стадией. В последующем у 411 больных выполнены хирургические вмешательства. На основании 40 месяцев наблюдения была смоделирована 10-летняя выживаемость, которая составила 80% среди всех больных и 88% - при I стадии опухолевого процесса (таб. 5) [87]. Таким образом, три разных исследования, моделировавшие скрининг РЛ с помощью КТ показали три степени оценки уже имеющихся результатов: весьма оптимистичную (I-ELCAP), сдержанную (McMahon et al.) и негативную (Bach et al.) [15,79,94,184].

Таблица 1.5. Исследования эффективности скрининга РЛ с помощью КТ

Исследование	Тип скрининга	n	Положительный результат	Рак легкого	I стадия, %
Diedrich S. et al. 2002 (Германия)	Первичная КТ	817	350 (43%)	11 (1,3 %)	58
Henschke C.I. et al. 2001 (ELCAP, США)	Первичная КТ	1000	237 (24%)	31 (3,1%)	85
	Последующие	1184	40	9 (0,9%)	67
Nawa T. et al., 2002 (Япония)	Первичная КТ	7956	2099 (26,4%)	36 (0,5%)	86
	Последующие	5568	не сообщено	4 (0,1%)	100
Sone S. et al., 2001 (Япония)	Первичная КТ	5483	219 (5,1 %)	22 (0,4%)	100
	Последующие	8303	309	37 (0,6%)	86
Sobue T. et al. 1, 2002 (Япония)	Первичная КТ	1611	186 (11,5 %)	13 (0,8 %)	77
	Последующие	7891	721	19 (0,2 %)	79
Swensen S.I. et al., 2003 (Mayo Clinic, США)	Первичная КТ	1520	782 (51,4 %)	27 (1,8%)	-
	Последующие	2916	336	11 (0,7%)	66

Несмотря на представленные положительные результаты ряда исследований, многие авторы до настоящего времени критически относятся к возможностям скрининга с помощью КТ в снижении смертности пациентов исследуемой группы [174].

Необходимо учитывать, что значительная часть некальцинированных очагов небольшого диаметра, выявляемых при КТ, имеет неопухолевую природу. По данным Pastorino U. и соавт. (2003 г.) их доля достигала (21%) [149]. Хотя для решения проблемы гипердиагностики РЛ предложены различные алгоритмы наблюдения и диагностики в зависимости от размера узлов в лёгких и степени риска развития опухоли, тем не менее, единых критериев, позволяющих утверждать о высокой вероятности наличия периферической опухоли в лёгких, не существует. Так в исследовании NLST позитивными считались очаги размером более 4 мм, в ELCAP – более 9 мм, а в NELSON учитывали как объем узла, так и время удвоения.

Наибольшие трудности возникают при определении характера узлов менее 1,5-2 см. Минимальные размеры узла, выявляемые на стандартной рентгенограмме – 3-5 мм. КТ позволяет уверенно выявлять патологические образования в легких размером от 5 мм, в то время как рентгенография и флюорография — от 10 мм. Анализ скорости изменения размеров образований (время удвоения) косвенно даёт возможность уточнить природу этого процесса. По мнению большинства авторов, отсутствие роста

образования в легком в течение 2—3 лет, субплевральное расположение узла, полигональная форма, преобладающая плотная структура свидетельствует о его доброкачественности. Однако необходимость ранней диагностики РЛ часто не позволяет использовать динамическое наблюдение [23].

W. Kostis и соавт. (2004 г.), проанализировав 199 компьютерных томограмм больных с малыми патологическими образованиями легких, констатировали, что при наличии образований диаметром до 10 мм процент вероятного злокачественного поражения легких составляет 7,47 [108]. Н. MacMahon и соавт. (2005 г.) считают, что начиная с введения спиральной и мультidetекторной КТ в конце 90-х годов прошлого века обнаружение в легких патологических образований диаметром 5-7 мм стало обычным явлением [124]. J.C. Miller сообщает, что размер образования может косвенно свидетельствовать о его гистологической структуре. Так, вероятность злокачественного поражения для образований менее 4 мм составляет не более 1%, для образований диаметром 4-8 мм - 6% [130].

Следует признать, что обнадеживающие результаты в отношении снижения смертности от РЛ были получены только в одном, но самом крупном (53000 человек) из завершённых, американском исследовании - The National Lung Screening Trial (NLST). Все обследованные были рандомизированы в две группы, в которых в течение двух лет проводился рентгенографический и КТ-скрининг. В скрининговой группе, где использовалась низкодозная КТ зафиксировано 247 смертей от РЛ, а в группе РГК - 309. Таким образом удалось добиться относительного снижения смертности от РЛ на 20,0% (95%CI; 6.8-26.7; $p=0.004$). А уровень смертности в целом (от любых причин) сократился в группе низкодозной КТ по сравнению с РГК на 6,7% (95%CI, 1.2-13.6; $p=0.02$) [176].

Для оценки эффективности скрининга с использованием низкодозной КТ в настоящее время продолжается несколько крупных рандомизированных исследований, начатых в 2005-2009 гг. - LSS (2005г.), Dephsan (2007г.), NELSON (2009г.), ITALUNG (2009г.), DLCST (2012г.), в которые уже вошло 32 000 человек (150 000 человеко-лет). Так, в частности, Европейское исследование Netherlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) проводится в Нидерландах, Бельгии и Дании и включает более 20000 человек [183]. Результаты этих исследований, окончание которых планируется к 2016г., с нетерпением ожидают онкологами всего мира.

В исследовании W.C. Hanna (2014 г.) проведён сравнительный анализ эффективности низкодозной КТ и рентгенологического исследования органов грудной полости для 1137 пар ($n=271$), при котором установлено, что НДКТ оказалась более чувствительным методом (94% против 21%, $p<0,0001$), при большей прогностической ценности отрицательного ответа (99% против 96%, $p=0,007$). Все сканы НДКТ были получены на 64-разрядных мультidetекторных томографах со средней эффективной дозой 0.2mSv (Aquilion 64; Toshiba Medical Systems, Ottawara, Japan; tube potential - 120kVp; fixed tube current - 10mA; gantry rotation - 500 ms). Средняя эффективная доза при стандартной КТ органов грудной полости в среднем составляла 8mSv, а при рентгенологическом исследовании - 0,16mSv. Следует признать сложность интерпретации данных НДКТ. Анализ дефектов при массовом использовании НДКТ показал, что адекватное заключение может быть сделано только специально

подготовленными квалифицированными рентгенологами. Этот факт свидетельствует о том, что очень сложно будет наладить скрининг РЛ с использованием только этого метода[83].

В связи с возможным включением низкодозной КТ в программы скрининга РЛ продолжается дискуссия о вероятном радиационном риске. Так в 2004 г. D. Brenner предположил, что если скрининг будет выполняться более чем у 50% курящего или курившего в прошлом населения США, то, по его мнению, он станет причиной 36000 новых случаев РЛ [47,96]. Следует упомянуть также проблему достаточно высокой стоимости скрининга РЛ с использованием КТ. В различных работах стоимость одного года жизни составляет от 2500\$ (per LYG) до 116000\$ (per QALY), а для пациентов с низким риском РЛ превышает 2 000 000\$ [191].

Помимо рентгенологических изучается возможность использования и других скрининговых методов. Так к нелучевым методам ранней диагностики, можно отнести стандартное ЦИМ [2]. Этот метод имеет высокую специфичность, достигающую 98%, но отличается весьма низкой чувствительностью, не превышающей 5-15%, причём чаще выявляются опухоли центральной локализации, особенно при плоскоклеточном РЛ [1,3].

Впервые возможность использования цитологического исследования мокроты в качестве скрининга РЛ была описана в 1960-х годах. Однако 3 крупных исследования не показали эффективность ЦИМ при скрининге РЛ, а частота обнаружения преинвазивного (carcinoma in situ – CIS) и микроинвазивного рака в этих исследованиях не превышала 0,1% [1,3]. В 50-е годы был представлен первый компьютеризированный микроскоп, а в 70-х годах были предложены новые автоматизированные методы для обработки материала [2,30]. В 80-х годах прошлого века появились новые методы цитометрии, позволявшие получать изображения клеток высокого разрешения. Так, новая методика изучения клеточного материала была предложена учеными Вашингтонского университета. Авторы разработали систему клеточной компьютерной томографии (Cell-CT), позволяющую реконструировать пространственные изображения исследуемых клеток. В результате удалось получить двухмерные и трехмерные изображения нормальных и раковых клеток. При этом исследователи показали, что наличие раковых клеток в образце мокроты больного обеспечивает чувствительность до 90%, при специфичности практически 100%. В исследовании приняло участие 444 больных РЛ. В итоге предопухолевые изменения были выявлены в образцах мокроты от 74,6% пациентов, опухолевые - в 48,7%. Высокий уровень опухолевых клеток в образцах мокроты можно объяснить современными методиками, использованными авторами и более тщательным подходом к изучению образцов. В настоящее время продолжают испытания этой перспективной системы [121,138]. Совершенствование методов цитологической диагностики привело к появлению принципиально новых подходов к анализу клеточного материала. В этом плане обращает на себя внимание работа В. Palcic с соавторами [146], в 1999 году завершивших исследование компьютеризированной микроскопии с помощью полуавтоматического цитометра при выявлении РЛ на ранних стадиях. Исследователи продемонстрировали семикратное увеличение чувствительности метода при выявлении РЛ по сравнению с традиционным ЦИ мокроты при незначительном снижении специфичности. В результате дальнейших исследований был разработан метод полностью автоматизированной количественной цитометрии, точкой приложения которого стал поиск опухоль-ассоциированных изменений (malignancy-associated changes - MAC)[30,125,126,146]. В исследовании А.А. Барчука и соавт. (2011 г.) было показано, что метод автоматизированной количественной цитометрии образцов мокроты (n=268) продемонстрировал более высокую

чувствительность ($p=0,003$) по сравнению со стандартным цитологическим исследованием - 36,6% (95%CI:22%-53%) против 13,3% (95%CI:4%-32%), с допустимым снижением специфичности - 93,7% (95%CI:89%-96%) против 100% (95%CI:96%-100%), при существенно меньшем количестве неинформативного материала - 12,9% против 37,5% ($p=0,0002$) [2].

Следует признать, что обычная бронхоскопия малоэффективна в диагностике периферических патологических образований, между размерами которых и информативностью метода отмечается прямая зависимость - при диаметре узла до 2 см достоверный цитологический материал удаётся получить в 11%, а при образованиях более 3 см - в 56% наблюдений [23]. По данным D. Ost и соавт. (2003 г.) чувствительность ФБС для образований размером менее 1,5 см составляет 10% [145].

В настоящее время решающая роль в распознавании ранних форм центрального рака отводится бронхоскопическому методу и его последним высокотехнологичным инновациям - аутофлуоресцентной бронхоскопии и спектроскопии [104,147,125,126,133]. Первая флуоресцентная система для бронхоскопии была представлена в 1978 году в клинике Mayo (J. Kinsey, D. Cortese). T.C. Kennedy et al. (2000 г.) в своём исследовании показали, что чувствительность при выявлении предопухолевых состояний с помощью флуоресцентной спектроскопии составляет 73,1%, а при обычной бронхоскопии - 18%, со снижением специфичности до 46% против 78% [103]. F.R. Hirsch et al. (2001 г.) отметили, что чувствительность при флуоресцентной бронхоскопии составила 68,8%, при специфичности 69,6%, а чувствительность и специфичность обычной бронхоскопии были 21,9% и 78,3% соответственно [92].

Системой последнего поколения, стала разработка ученых Противоракового Агентства Британской Колумбии совместно с компанией «Perceptronix Medical Inc.» (Канада), позволяющая выполнять комбинированное эндоскопическое исследование, включающее бронхоскопию и спектрометрию в отражённом и аутофлуоресцентном режимах [1,3]. В исследовании А.А. Барчука и соавт. (2011 г.) было показано, что эндоскопическая диагностика центрального РЛ, в том числе его ранних форм, с использованием аутофлуоресцентной бронхоскопии и спектрометрии продемонстрировала высокую чувствительность - 94,74% (95%CI:80,9%-99%), при достаточной специфичности - 79,95% (95%CI:75,8%-83,6%). Сравнительный анализ спектральных данных, полученных в обычном и аутофлуоресцентном режимах показал статистически значимые различия ($p<0,0001$) спектрометрических коэффициентов между группами с опухолевыми изменениями в бронхах и без них (максимальная площадь под характеристической кривой $AUC=0,89$; CI99%:0,83-0,95%). Авторы заключили, что возможность обработки большого объема цитологического материала в короткие сроки при автоматизированной количественной цитометрии образцов мокроты с последующим проведением у пациентов с выявленными опухолями ассоциированными изменениями углублённого обследования, включающего комбинированную аутофлуоресцентную бронхоскопию со спектрометрией позволяет рекомендовать эти методы в качестве этапов возможных программ по изучению эффективности скрининга рака лёгкого [3,125,126].

Флуоресцентная бронхоскопия с экзогенными фотосенсибилизаторами (HPD, фотофрин II, фотогем, фотосенс, лазерфирин и др.) как метод ранней диагностики ЦРЛ не получила широкого распространения из-за замедленной кинетики выведения фотосенсибилизатора и длительной кожной фототоксичности.

Оптическая когерентная томография является перспективным эндоскопическим методом визуализации, который позволяет обнаружить патологию доступных обзором бронхов с разрешением микронного масштаба, что даёт возможность уменьшить количество ложноположительных результатов, характерных для аутофлуоресцентной бронхоскопии. Метод позволяет проводить визуализацию клеточных и внеклеточных структур в отражённом свете с пространственным разрешением 3-15 мкм и глубиной проникновения ~ 2 мм, обеспечивая практически гистологический уровень диагностики. Дальнейшее развитие этой технологии связано с созданием системы с более высоким разрешением и возможностью использования эффекта Доплера для оценки кровотока микрососудов (замедление кровотока $< 20 \text{ мкм} \cdot \text{с}^{-1}$ в кровеносных сосудах диаметром менее $\sim 15 \text{ мкм}$). Технология эффективна для структурной и функциональной оценки характера и степени выраженности подозрительных поражений, определения инвазии в базальную мембрану и позволяет оценить результаты проводимого, в т.ч. эндобронхиального лечения [32,125,126,162].

Ещё один современный эндоскопический метод - бронхоскопия с высоким увеличением (High-magnification video bronchoscopy). Некоторые современные бронхоскопы (например, Exera; Olympus Optical Corp., Tokyo, Japan) сочетают возможности волоконно-оптических и видео- технологий с возможностью $100\text{-}110 \times$ кратного увеличения изображения. Это позволяет визуализировать микрососудистые сети в слизистой бронхов. Увеличенная плотность сосудов в подслизистом слое часто сопровождается выраженными плоскоклеточными дисплазиями, метаплазиями и преинвазивными карциномами бронхов. Предполагается, что ангиогенная плоскоклеточная дисплазия потенциально агрессивный предопухолевый процесс [32,125,126,162].

Узкополосная бронхоскопия (Narrow band imaging - NBI; Olympus Optical Corp.) – новая технология, использующая узкополосный фильтр, вместо обычного широкого фильтра RGB. Если обычный фильтр RGB в стандартных видеобронхоскопах пропускает свет с длинами волн 400-500 нм (синий), 500-600 нм (зеленый) и 600-700 нм (красный), то в NBI режиме используется только три узких полосы: 400-430 нм (голубой; спектр поглощения гемоглобина при 410 нм), 420-470 нм (синий) и 560-590 нм (зеленый). Синий свет характеризующийся более короткими длинами волн проникает в подслизистый слой бронхов и поглощается гемоглобином, позволяя получить чёткое изображение сосудистого рисунка. Исследований, сопоставляющих эффективность АФБС и NBI-ФБС пока проведено не было. Намечается прогресс в использовании одноволоконной эндоскопии (single-fibre endoscopy) в сочетании с точной четырехмерной навигацией за пределами видимости для оценки состояния дистальных отделов воздухоносных путей и лёгочной паренхимы [32,125,126,162].

Помимо этого в настоящий момент ведется целая серия исследований по применению новых высокотехнологичных методов для раннего выявления РЛ. Так, в 2009 году W. Rom с соавторами с помощью масс-спектрометрии разработали панель из 9 маркеров крови, позволявшую выявлять РЛ с чувствительностью 82% и специфичностью 92% [30]. С. Planque с соавторами в 2009 году выявили 5 новых потенциальных биомаркеров РЛ (ADAM-17, Osteoprotegerin, Pentraxin 3, Follistatin, sTNF RI), позволяющих диагностировать опухоли лёгких на ранних стадиях. Определенный интерес представляют данные E. Thunnissen с соавторами, представленные в 2009 года. В качестве маркера РЛ ретроспективно ученые рассматривают явление гиперметиличивания в клеточных образцах мокроты. Было проанализировано три маркера метилирования - RASSF1A, cytoglobin и APC - на общем материале из 570 образцов мокроты. В результате чувствительность метода составила

61% при специфичности 90%. При использовании только одного маркера - RASSF1A - чувствительность составила 41,0%, а при комбинации с цитологическим исследованием - 54,1%, при специфичности 98-99% [170].

Следует отметить разработку метода иммуноцитологического исследования мокроты с использованием моноклональных антител у пациентов с высоким риском РЛ [202]. С помощью данного метода возможно выявление повышенной экспрессии РНК-связывающего белка hnRNP A2/B1, который является маркером раннего РЛ. Группа корейских ученых представила работу по ранней диагностике РЛ путем выявления в мокроте подтипов генов MAGE A1-6 [99]. По их данным в группе здоровых людей положительный уровень экспрессии этих генов в мокроте был менее 2,1%, в то время как у больных РЛ он достигал 54,3% [85].

А. Meert с соавторами в 2007 году представили интересные данные о возможности использования оценки уровня экспрессии рецептора эпидермального фактора роста при развитии раннего рака легкого [121]. Заслуживают внимания работы по изучению состава выдыхаемого пациентами воздуха. Так, М. Phillips с соавторами в 2003 году с помощью газовой хроматографии и масс-спектропии оценивали количество и состав C4-C20 алкенов и монометилированных алкенов в выдыхаемом воздухе, количество которых может быть увеличено благодаря полиморфизму CYP ферментов у больных РЛ. Чувствительность этого метода оказалась более 85%, а специфичность составила 80%. G. Carrao и соавторы сообщают об обнаружении в конденсате выдыхаемого воздуха больных РЛ белков: эндотелина-1 и интерлейкина-6 [50]. А. Bajtarevic и соавторы в 2009 году использовали сразу два этих метода для оценки концентрации веществ у больных РЛ и здоровых пациентов. По результатам исследования чувствительность комбинации двух методов доходила до 52% и 71%, при специфичности 100% [35].

1.6. ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЁГКИХ

Патологические процессы в грудной полости отличаются многообразием и зачастую не подлежат однозначным трактовкам. Это опухолевые (доброкачественные и злокачественные), туберкулёзные, воспалительные, системные, аутоиммунные, кардиогенные заболевания, сосудистые аномалии. Выявляемые рентгенологическими методами визуализации объёмные образования в лёгочной паренхиме, обычно объединяются в англоязычной литературе в такие термины, как подозрительные (suspect), солитарные, периферические, внутригрудные лёгочные узлы (повреждения) - lung (pulmonary) nodules (lesions). Следует отметить, что по литературным данным легочные узлы встречаются у 25% обследуемых, подвергающихся компьютерной томографии органов грудной полости и вопрос о целесообразности уточнения их природы становится всё более актуальным [5,12,18,116,179].

Из всего многообразия современного диагностического арсенала окончательное суждение о природе образований, подозрительных на опухолевые, независимо от их локализации, могут дать лишь инвазивные методы, позволяющие произвести морфологическое исследование. На современном этапе развития онкологии именно проведение гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования образцов опухолевой ткани позволяет адекватно оценить предиктивные и прогностические факторы и определить рациональный алгоритм специального лечения, индивидуализировав его [10,16,20,78,142].

Инвазивные диагностические методы можно разделить на хирургические и нехирургические. К нехирургическим инвазивным относятся эндоскопические методы – фибробронхоскопия, в том числе в аутофлуоресцентном и NBI режимах и со спектрометрией, чрезбронхиальная биопсия, чрезпищеводная ультрасонография, эндобронхиальная ультрасонография с биопсией регионарных лимфоузлов, а также чрезкожная тонкоигольная аспирационная биопсия и трепан-биопсия лёгких под рентгенологическим (или КТ) контролем, пневмомедиастинотомография, азигография, лимфография, пункция костного мозга и т.д. Стандартный набор диагностических методик во многом определяется технологическими возможностями каждого конкретного медицинского учреждения, а так же стоящими перед ним клиническими и научными задачами.

Медиастиноскопия является одним из наиболее распространенных инвазивных тестов оценки состояния регионарного лимфатического аппарата при РЛ, обеспечивающим чувствительность до 80% (по данным разных авторов от 44% до 97%) при практически 100% специфичности и позволяющим исследовать паратрахеальные, претрахеальные, бифуркационные лимфатические узлы. Большинство исследователей сходятся во мнении, что эффективность диагностической медиастиноскопии зависит от правильного выполнения методики и при биопсии максимально возможного числа групп лимфоузлов (5-6) точность метода достигает 98%. Всё более широкое распространение получает и диагностическая видеоторакоскопия. По данным П.К. Яблонского и соавт. (2008г.) показатели её информативности в оценке патологии грудной полости составляют: чувствительность — 98,1%, специфичность — 91,1%, точность — 95,6%, ПЦПО — 95,2% и ПЦОО — 96,2%, сходные данные представляют и другие авторы [17,27,63].

Среди прочих инвазивных диагностических методов, в отсутствие специфического поражения бронхов и трахеи, доступных обзору при эндоскопическом исследовании, именно трансторакальная чрезкожная биопсия патологического очага удовлетворяет требованиям наименьшей безопасности при весьма высокой информативности.

Под трансторакальной биопсией (ТТБ) обычно понимают способ получения материала для исследования из зоны интереса в грудной полости путём чрезкожного прокола грудной стенки. Как правило, методика используется для подтверждения первичных и метастатических опухолевых процессов, локализующихся в лёгких, средостении, плевре, грудной стенке. Для её обозначения в зарубежной литературе встречаются различные определения и аббревиатуры – трансторакальная игловая биопсия (transthoracic needle biopsy- TTNB), тонкоиговая игловая аспирационная биопсия (fine needle aspiration biopsies - FNAB) и др. [5,14,39,59,189].

Считается, что метод ТТБ был предложен русским врачом П. А. Яппа в 1882 г. для диагностики рака легкого. По другим данным пункционную биопсию легкого тонкой иглой в клиническую практику ввел в 1883 г. Н. Leyden - с целью уточнения этиологии пневмонии. Однако затем на долгое время методика была практически забыта и не находила применения из-за боязни возникновения тяжёлых осложнений,

имплантационных метастазов и, главное, отсутствия способов точного наведения манипуляционной иглы на интересующий очаг. Возрождению метода способствовала монография S. Dahlgren и B. Nordenstrom «Transthoracic Needle Biopsy», обобщавшая обширный клинический опыт и опубликованная в США в 1967 г. [10,28,59].

В настоящее время ТТБ является одним из основных методов диагностики заболеваний органов грудной полости и используется при отсутствии возможности получения образцов патологической ткани при фибробронхоскопии. Метод широко распространён во всем мире и входит в обязательный диагностический арсенал большинства специализированных торакальных клиник. Так, по данным Wiener R.S., в 2004 году в США в системе medicare fee-for-service выполнено более 58 000 только платных ТТБ лёгких [193]. Большой коллективный опыт многих исследователей, как в нашей стране, так и за рубежом позволил прийти к следующим выводам: метод игольной биопсии не более опасен для больного, чем катетеризационная биопсия, бронхоскопия и другие методы, предназначенные для получения материала для морфологического исследования с помощью биопсии; его разрешающие возможности, в ряде случаев, особенно при расположении патологических фокусов субплеврально и в плащевидном слое легкого, превышают другие методы [5,12,33,59,110,190].

Общепризнанными достоинствами ТТБ являются простота выполнения, безболезненность при адекватной анестезии, малая травматичность, допустимость использования рентгенологического контроля только в одной - фронтальной проекции, высокая степень безопасности. Метод не лишён и недостатков – так, отрицательные результаты ТТБ не дают права отвергнуть диагноз поставленный на основании клинико-рентгенологических данных, поскольку нельзя исключить попадания иглы и забора материала в зонах перифокального воспаления, некробиоза и некроза, распада, кальцинации, высокой плотности ткани. При сочетании нескольких патологий (микст-процессах, например туберкулёзе и раке лёгкого) существует вероятность получения образцов ткани, характерных только для одного заболевания. Разумеется, во всех случаях необходимо сопоставлять полученные при ТТБ результаты с другими данными, полученными при использовании современных методов анатомической и функциональной (молекулярной) визуализации. Существуют и специфичные для ТТБ осложнения и побочные реакции [12,16,55,178].

Методика трансторакальной биопсии. При проведении ТТБ в онкологической практике возможно получение образцов для гистологического, цитологического исследования, либо для обоих вариантов. Характер образцов может быть определён как особенностями методики, так и конкретными задачами исследования. Так цитологический материал может быть получен и как аспират, и как смыв, и как отпечаток с образца ткани. Биопсийные иглы, используемые при ТТБ могут быть трёх типов: 1) аспирационные иглы для получения цитологического материала; 2) режущие иглы для ручного забора ткани и 3) автоматические трепан-иглы, позволяющие извлекать образцы для гистологического исследования [39,179].

Недостатком тонкостенных и гибких аспирационных игл (например, Chiba, Cook, Inc. Bloomington; размер 18-25G; срез 30⁰), является частое отклонение от заданной траектории. Режущие иглы (модификации иглы Вим Сильвермана, иглы-троакары с концом, заточенным в виде режущей фрезы) имеют вырез на боковой

поверхности, а забор ткани происходит при их вращении после доставки к зоне интереса (например, Franseen, Cardinal Health, McGaw Park, Westcott, BD Worldwide Medical, Franklin Lakes, 18-22G) [59,139,179]. Наиболее распространёнными, эффективными и удобными в настоящее время следует признать автоматические иглы для трепан-биопсии (например, Temno Evolution; Cardinal Health, McGaw Park; Biomol; HS Medical, Italy; 14-18G). Обычно это двухпозиционные устройства, использующие пружинные механизмы (например, многоразовый биопсийный пистолет Magnum, Bard) для последовательного продвижения внутренней иглы, относительно внешней, режущей. При использовании ряда игл можно изменять глубину проникновения в ткань внутренней иглы. К преимуществам автоматических игл следует отнести возможность получения неповреждённых образцов тканей [39,55,143]

Болевые ощущения, сопряжённые собственно с техникой манипуляции обусловлены двумя моментами: 1) послойным введением местного анестетика и 2) проникновением через париетальную плевру. Однако, обычно, у больных преобладают тягостные ощущения, связанные не с самой ТТБ, а с длительным неподвижным положением на процедурном столе. Соответственно перед началом процедуры необходимо тщательно подготовить все этапы её проведения [9,12,28,152,179]. Дискомфорт от инъекции анестетика (например, 2% лидокаина, тримекаина) может быть уменьшен добавлением к нему бикарбоната натрия, который увеличивает pH конечного раствора [39].

После позиционирования (рентген-контрастный маркер, сетка) игла проводится по кратчайшему расстоянию, под углом близким к 90^0 . Часто биопсия производится в момент задержки дыхания, что особенно актуально при расположении очага вблизи диафрагмы, в то время как очаги в верхней доле обычно можно трепанировать в условиях поверхностного дыхания [37,112]. Одна рука должна фиксировать иглу на уровне кожи, стабилизируя и направляя её, а вторая обеспечивает продвижение за павильон. После доставки к зоне интереса производится забор материала (аспирация шприцом или иным устройством, вращение режущей иглы, «выстрел» автоматической иглы), при этом стараются предотвратить попадание воздуха через иглу в плевральную полость. В последнее время распространение получает коаксиальная техника, позволяющая выполнять повторные биопсии из очага в лёгком по ранее установленной направляющей игле. В МНИОИ им. П. А. Герцена при получении материала из полостного образования применяют двойную иглу, в которой наружная игла служит троакаром для внутренней, что дает возможность произвести аспирацию, получить промывную жидкость из полости и заполнить последнюю водорастворимым контрастным веществом для последующей рентгенологической дифференциальной диагностики [5,9,29,112,152].

Самым распространённым способом точного наведения иглы при ТТБ является рентгенологический метод, в частности рентгенотелевидение. В последние годы для навигации иглы активно используется контроль при компьютерной томографии (КТ) в обычном, спиральном и последовательном – секвентальном вариантах. КТ позволяет точно позиционировать пространственное расположение иглы, даже при очагах менее 1 см в диаметре, особенно при использовании многоплоскостного переформатирования изображения (multiplanar reformatted – MPR). Наиболее эффективным следует признать применение режима КТ-рентгеноскопии (CT-fluoroscopy - CTF), когда манипуляция осуществляется в режиме реального времени, хотя эта методика сопряжена с определёнными проблемами безопасности для персонала и требует использования средств защиты (свинцовые фартуки). Важным условием эффективного использования КТ навигации является величина шага - каждый срез должен быть не больше, чем

полудиаметр лёгочного узла (например, узел ≥ 3 см - шаг 1 см; узел 1-3 см – шаг 0,5 см; узел ≤ 1 см – шаг 0,3 см) [20,39,112,195]. Иногда в ходе процедуры может потребоваться внутривенное контрастирование для визуализации и предотвращения повреждения сосудистых структур [24,27]. Современные достижения в области оптических методов визуализации, например, оптической когерентной томографии, позволяют наблюдать микроструктуру ткани с высоким разрешением в реальном времени и получать 3-D изображение, избегая как пространственных (УЗИ), так и временных (КТ) разрешающих ограничений [110,113,158].

Наведение иглы к патологическому очагу органов грудной полости в условиях ультразвукового исследования (УЗИ) менее распространено, ввиду органический метода связанных с высокой пневматизацией лёгочной ткани (ультразвук плохо проникает через воздушную и костную ткань). ТТБ под УЗИ-контролем обычно выполняется при врастании новообразования в грудную стенку и прилегании к ней, при биопсии узлов в плевре (метастазы, мезотелиома), при новообразованиях средостения, мягкие тканей грудной стенки и рёбер, а также при получении жидкости из плевральной полости [39,163].

Правильность положения иглы после доставки её к очагу проверяют, наблюдая за характерными смещениями при дыхании патологического очага в легком и синхронными колебаниями конца иглы. Рядом авторов предлагаются различные оригинальные методики и устройства для оптимизации наведения и повышения точности доставки игл к зоне интереса [29,158].

При выполнении ТТБ следует учитывать анатомические особенности области, в которой выполняется манипуляция, стараясь избежать повреждения межрёберных, внутренних грудных и особенно лёгочных и магистральных сосудов. В качестве мер профилактики возникновения ятрогенного пневмоторакса следует избегать повреждения лёгочных булл и междолевых щелей при проведении иглы. После выполнения исследования с целью своевременного выявления возможных плевральных осложнений необходим рентгенологический контроль, который осуществляют непосредственно после ТТБ, через 2 часа и на следующие сутки [29,39,169,193].

Осложнения трансторакальной биопсии. Несмотря на то, что метод ТТБ является малоинвазивным и достаточно безопасным, при его реализации существует риск возникновения таких осложнений, как: 1) пневмоторакс; 2) кровотечения (внутриплевральные, либо гемоптоэ); 3) аллергические реакции на анестетик; 4) инфицирование, вплоть до эмпиемы плевры; 5) имплантационные метастазы; 6) воздушная эмболия; 7) гематомы средостения; 8) тампонада перикарда; 9) вазовагальные реакции. Частота летальных осложнений после ТТБ составляет менее 0,2-1% [5,9,29,112,152].

Самым распространённым осложнением ТТБ несомненно является ятрогенный пневмоторакс, разброс данных в отношении которого находится в весьма широком диапазоне (9-55%), в среднем составляя 20%. Мета-анализ данных о выполнении ТТБ у 934 больных, проведённый Т.Ж. Noh и соавт. (2009 г.) показал, что статистически значимыми факторами, влияющими на частоту развития пневмоторакса являются диаметр иглы, количество биопсий, время проведения манипуляции, пожилой возраст, мужской пол, наличие эмфиземы и булл, размер патологического очага [29,39,139,169,193]. Некоторые авторы отмечают влияние на частоту этого осложнения способа навигации иглы. Так, по данным В.Г. Королева (2010 г.) пневмоторакс после

ТТБ под рентгеноскопическим контролем зафиксирован у 41,7% больных, против 21,4% при использовании КТ-навигации. Закономерное влияние на количество пациентов, ТТБ у которых осложнилась пневмотораксом, оказывает диаметр иглы - так S. Beslic и соавт. (2012), сообщают, что их доля при выполнении тонкоигловой аспирационной биопсии (22-25G) составила 9,7%, в то время как после трепан-биопсии лёгкого (14-18G) она достигала 31,5% [14,37,178].

В ряде случаев пневмоторакс проявляется частичным, не нарастающим коллабированием лёгкого, без выраженной дыхательной недостаточности и болевого синдрома, тогда ведение больных может ограничиться динамическим наблюдением. Активная тактика – в виде эвакуации воздуха при пункции, либо дренировании плевральной полости требуется по данным разных авторов у 7-18,5% больных [5,39,52,53,113,143].

В мета-анализе данных о 15 865 больных, которым выполнены ТТБ, проведённом R.S. Wiener и соавт. (2011 г.) показано, что пневмоторакс возник у 15,0% (95%CI:14.0-16.0%) пациентов, а у 6,6% (95%CI:6,0-7,2%) потребовалось дренирование плевральной полости. В этом же исследовании приводятся сведения о том, что хотя лёгочные кровотечения после манипуляции возникали редко - 1,0% (95%CI:0.9-1.2%) у 17,8% (95%CI:11.8-23.8%) таких больных они были достаточно массивными и потребовали проведения гемотрансузии. При этом в группе риска оказались пациенты старше 60 лет, курильщики и страдающие хронической обструктивной болезнью легких [193]. По данным других авторов доля пациентов, у которых ТТБ осложнилась внутриплевральным кровотечением, или кровохарканьем может достигать 10-25% [5,110,142]. Очень редко развитие ятрогенного пневмоторакса или лёгочного кровотечения может потребовать выполнения хирургического вмешательства – видеоторакоскопического, либо открытого.

Воздушная эмболия является чрезвычайно редким, но грозным и потенциально смертельно опасным осложнением ТТБ и развивается у 0,02-1,8% больных. При этом воздух может попасть в венозную систему лёгких тремя путями: 1) при случайном расположении кончика иглы в лёгочной вене, либо 2) при проникновении иглы одновременно через бронх и расположенную рядом лёгочную вену, создавая «свищ» между этими структурами и 3) при прохождении воздуха из системы лёгочной артерии через лёгочные капилляры. Исходом всех этих вариантов является попадание воздуха через левые отделы сердца в системный кровоток, воздушная эмболия и риск возникновения инфарктов мозга и миокарда. Первой реакцией на воздушную эмболию должен быть перевод больного в положение Тренделенбурга с немедленной инсуфляцией 100% кислорода (ускорения элиминации свободного газа из сосудов) с последующим возможным помещением его в барокамеру. Риск возникновения воздушной эмболии повышен при ТТБ кистозных и полостных образований, при лёгочной гипертензии, васкулитах и вентилиации с положительным давлением. Для профилактики следует выполнять ТТБ только лежа, избегая проведения манипуляции в вертикальном или полусидячем положении [39,52,116,169,179,195].

Более поздними и редкими осложнениями ТТБ являются инфицирование раневого канала и плевральной полости – 1-2% [12,28,59,112,190]. Ещё реже описываются имплантационные метастазы, как следствие обсеменения опухолевыми клетками биопсийного канала - 0.012-0.061%, без убедительной связи этого осложнения с величиной опухоли, либо диаметром иглы. Наиболее часто это осложнение отмечается при мезотелиомах плевры и злокачественных тимомах, достигая 4% [5,78,195].

Эффективность трансторакальной биопсии. Как правило, ТТБ, выполняемая современными автоматическими и полуавтоматическими иглами достаточного диаметра (14-18G) позволяют получить образцы патологической ткани, достаточные для проведения полноценного морфологического исследования [8,29,143]. Так, по данным Н.А. Яицкого и соавт. (2013 г.) даже однократно выполненная манипуляция позволяет получить биоптат со средним объёмом 31 мм³ [28].

Уже пионеры широкого использования этого метода Dahlgren S. и Nordenstrom B. (1967 г.) смогли продемонстрировать высокую его информативность, добившись верификации процесса у 85% обследованных [59]. В настоящее время, по данным различных авторов показатели точности при ТТБ под КТ-контролем находятся в пределах 64–97% [55,139,163,193]. Мета-анализ 19 крупных исследований, проведённый G. Schreiber и соавт. (2003 г.) продемонстрировал, что общая чувствительность метода при диагностике характера внутрилёгочных узлов 1,5см в диаметре и более составила 0.90 (95%CI:0.88–0.92) [163]. По данным T.J Noh. и соавт. (2009 г.) точность метода ТТБ при диагностике злокачественных новообразований органов грудной полости составила 94%, а чувствительность 95% [139]. В МНИОИ им. П. А. Герцена диагноз периферического рака легкого морфологически подтвержден у 83,5% больных, причем при расположении опухоли в прикорневой зоне - у 62,5%, в средней - у 79,1% и плевровой - у 87,9% [10,18].

В исследовании А. Oikonomou и соавт. (2004 г.), на значительном материале показано, что чувствительность трансторакальной трепан-биопсии составила 89%, специфичность - 97%, точность - 93%, положительная прогностическая ценность - 97% и отрицательная - 91%. Причём в случае точной морфологической верификации злокачественных лимфом эти показатели составили 85%, 99%, 92%, 98% и 87%, соответственно [143].

А.Ф. Черноусов и соавт. (2010 г.) продемонстрировали, что тонкоигольная аспирационная ТТБ позволяет установить диагноз туберкулемы легкого при цитологическом исследовании материала у 20—55% больных, гамартумы — у 40-55% больных, а РЛ в 70-98%, при этом эффективность метода возрастает с увеличением диаметра пунктируемого образования [10]. В статье С.D. Lima и соавт. (2011 г.) приводятся сведения о точности метода тонкоигольной ТТБ для злокачественных поражений в 91,5%, а для доброкачественных - лишь 17,6 % [113].

По данным М.Ф. Максудова (2010 г.) при выполнении тонкоигольной ТТБ удалось верифицировать диагноз у 86,5% больных, а при срезовой ТТБ – у 94,3%. При этом чувствительность метода для злокачественных процессов при тонкоигольной и

срезовой ТТБ составила 82,7% и 86,5%, а для доброкачественных – 77,8% и 85,7% соответственно, а специфичность - 91,3% и 93,7%, против 88,4% и 93,5% соответственно [14]. Сходные данные представил и Ю.А. Рагулин с соавт. (2011 г.), показав, что аспирационная ТТБ позволила верифицировать злокачественный процесс в лёгких у 75% больных, а трепан-биопсия – у 93,3% [18]. По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова при тонкоигольной аспирационной биопсии цитологически доказать наличие злокачественной опухоли удаётся лишь у 56,2±8,9% пациентов, а у 43,8±8,9% материал оказывается неинформативен [5,12]. С. Beslic и соавт. (2012 г.) в своей работе показал, что выполнение трепан-биопсии позволило у 100% больных добиться попадания в патологический очаг и верифицировать диагноз у 96,85%, (оставшиеся 3,15% - некроз), в то время как при тонкоигольной ТТБ этот показатель составил только 79,0%. [Beslic С]. Ещё более наглядные результаты представил I. Kocijančić (2007 г.) - диагностическая эффективность трепан-биопсии оказалась 93,2% против 33% при тонкоигольной ТТБ [107].

Д.А. Ясюченя (2012г.) в своём исследовании продемонстрировал, что чувствительность метода эндоскопической чрезбронхиальной биопсии при периферическом РЛ составила 50,8%, специфичность – 100%, точность – 59,0%, а при доброкачественных образованиях – 23,1%, 100% и 87,2% соответственно. При этом использование метода было наиболее эффективно при образованиях расположенных в промежуточной зоне легкого более 3см в диаметре. В свою очередь чувствительность ТТБ под КТ-контролем при периферическом РЛ оказалась существенно выше и составила 87,6%, при специфичности – 100%, точность – 91,9%, как и при доброкачественных образованиях – 66,7%, 100% и 88,4% соответственно. Оказалось, что ТТБ была наиболее эффективна при образованиях более 2 см, локализованных в плащевой зоне легкого. Причём эффективность тонкоигольной ТТБ составила лишь 28,8%, против 64–97% при трепан-биопсии [29].

По данным А.Ф. Черноусова (2010 г.) в целом информативность ТТБ составила 70-98%, при диагностике туберкулом - 20-55%, а гамартом 40-55% [23].

Информативность метода ТТБ оказалась весьма высокой и при диагностике новообразований плевры (47-85%) и средостения (85-98%). Причём при трепан-биопсии опухолей средостения наиболее высокая информативность была характерна для медиастинальной формы РЛ, а самая низкая — для бедного клеточными элементами лимфогранулематоза [9,28,163,190].

В целом, многие авторы в настоящее время сходятся на том, что наиболее эффективным является использование метода трансторакальной трепан-биопсии при диаметре иглы 18G. Материал, полученный при использовании игл меньшего размера (20-22G) значительно менее информативен, а число осложнений при их использовании сопоставимо. В свою очередь применение игл большего диаметра (14-16G) сопряжено с увеличением доли осложнений, при сопоставимой с 18G информативностью [18].

При выполнении ТТБ под УЗИ контролем, если величина и локализация опухоли позволяют её визуализировать, чувствительность метода составляет 65-75%, специфичность – 95-100%, точность – 75-85% [12,28,39,152].

Хотя до настоящего времени продолжают активно использоваться методы обычного рентгенотелевидения, многие исследователи предполагают, что внедрение современных высокотехнологичных методов навигации, в том числе КТ-рентгеноскопии (СТФ), позволит существенно повысить эффективность ТТБ. Так, по данным Д.Г. Королева (2010г.) чувствительность ТТБ при рентгеноскопическом наведении иглы составила 83,9%, при точности 85%, а при КТ-рентгеноскопии - 96,9% и 97%, соответственно [8,42,43,44].

В последние годы в клиническую практику всё шире внедряются робот-ассоциированных методов диагностики и лечения, в частности роботизированные системы для стереотаксической биопсии, совмещённые с компьютерным томографом.

В целом эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что рак лёгкого и в XXI веке будет остройшей медицинской и социальной проблемой, одним из важнейших путей разрешения которой является улучшение ранней диагностики заболевания, в том числе на основе внедрения новых скрининговых методов. На сегодняшний день проблема скрининга РЛ является одной из самых обсуждаемых в современной онкологии. Приведённые в обзоре подчас противоречивые данные не позволяют сделать убедительных выводов как о целесообразности проведения скрининга РЛ, так и о его неэффективности. Несомненно, что для принятия конкретных решений требуется завершение и анализ ныне проводимых скрининговых проектов и реализация новых рандомизированных исследований с использованием современных высокотехнологичных диагностических алгоритмов, отвечающих требованиям безопасности, доступности, экономической приемлемости и отличающихся высокой чувствительностью и специфичностью.

В настоящее время появилась возможность реализации скрининговых программ с использованием низкодозной КТ в Российской Федерации, в том числе благодаря стартовавшему в 2006 г. приоритетному национальному проекту «Здоровье» и реализации национальной онкологической программы, которые существенно улучшили диагностическую базу во всех регионах. Так, только в последние годы было закуплено 170 компьютерных томографов на сумму 7,5 млрд рублей, и сейчас их число превышает 700 единиц, ещё около 12 тысяч рентгеновских аппаратов оснащены томографическими приставками. Анализ статистических данных Минздрава России показывает, что за 2012 год из почти девяти миллионов рентгенологических исследований более двух миллионов пришлось на компьютерную томографию.

Трансторакальная биопсия продолжает оставаться из основных способов диагностики патологических процессов в органах грудной полости, и прежде всего периферических новообразований лёгких. Современные способы навигации трепан-игл при ТТБ позволяют получить достаточные по объёму образцы патологической ткани для последующего полноценного морфологического исследования, позволяющего индивидуализировать и оптимизировать алгоритмы лечения.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (материал и методы исследования).

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.

Материалом для диссертационной работы послужили проспективные данные о проведении диагностических мероприятий в отношении 537 человек.

В целом контингент больных состоял из двух групп (рис. 2.1):

- 1) Основная группа – участники 2-х когортных исследований по ранней диагностике рака лёгкого с использованием низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) – 369 человек, что составило большинство ($p=0,0001$) контингента – $68,7\% \pm 2,0$.
- 2) Пациенты, госпитализированные в специализированный онкологический стационар для верификации процесса путём трансторакальной трепан-биопсии при наличии периферических узловых образований в паренхиме лёгких – 168 больных - $31,3\% \pm 2,0$.

Рисунок 2.1. Общая структура клинических наблюдений.



Сведения об участниках первой (основной) группы, которым выполнялась НДКТ получены из пакета специально разработанных для исследования документов, описанного ниже – листа врача и анкет, заполняемых участниками (при необходимости совместно с врачом).

Сведения о группе больных, у которых изучалась эффективность использования трансторакальной трепан-биопсии периферических узловых образований паренхимы лёгких для верификации заболевания были получены из историй болезней, амбулаторных карт и гистологических заключений на исследованные биоптаты.

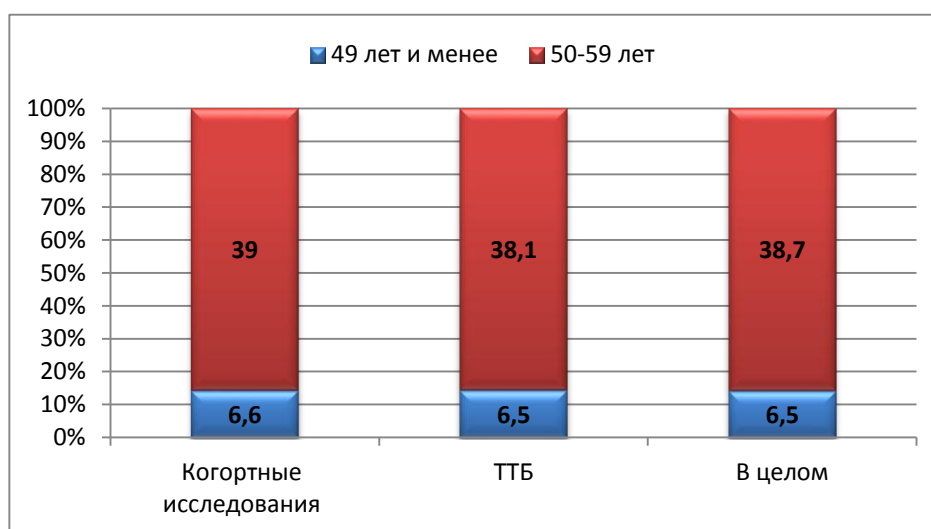
Как следует из таблицы 2.1. и рисунка 2.1 в целом в изучаемом контингенте доля мужчин была статистически значимо ($p<0,0001$) больше – $70,4\%$ ($n=378$). Женщины, соответственно, составили $29,6\%$ ($n=159$). Такое распределение ($p<0,0001$) было характерно как для группы когортных исследований – $70,7\%$ ($n=261$) против $29,3\%$ ($n=108$), так и для пациентов из группы трансторакальной верификации процесса $69,6\%$ ($n=117$) против $30,4\%$ ($n=51$). Причем существенных гендерных различий между

группами не выявлено – 70,7% против 69,6% для мужчин ($p=0,07$), так и для женщин – 29,3% против 30,4% ($p=0,07$).

Таблица 2.1. Распределение по полу и возрасту всего контингента больных.

Исследование	Возраст / пол	49 лет и менее		50-59 лет		60-69 лет		Более 70 лет		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Когортные исследования	Мужчины	19	7,3	93	35,6	114	43,7	35	13,4	261	70,7
	Женщины	5	4,7	51	47,2	40	37,0	12	11,1	108	29,3
	Всего	24	6,6	144	39,0	154	41,7	47	12,7	369	100,0
ТТБ	Мужчины	8	6,8	44	37,6	50	42,7	15	12,8	117	69,6
	Женщины	3	5,9	20	39,2	22	43,1	6	11,8	51	30,4
	Всего	11	6,5	64	38,1	72	42,9	21	12,5	168	100
Всего	Мужчины	27	7,1	137	36,2	164	43,4	50	13,2	378	70,4
	Женщины	8	5,0	72	45,3	62	39,0	18	11,3	159	29,6
	Всего	35	6,5	208	38,7	226	42,1	68	12,7	537	100,0

Рисунок 2.2. Распределение по полу изучаемого контингента.

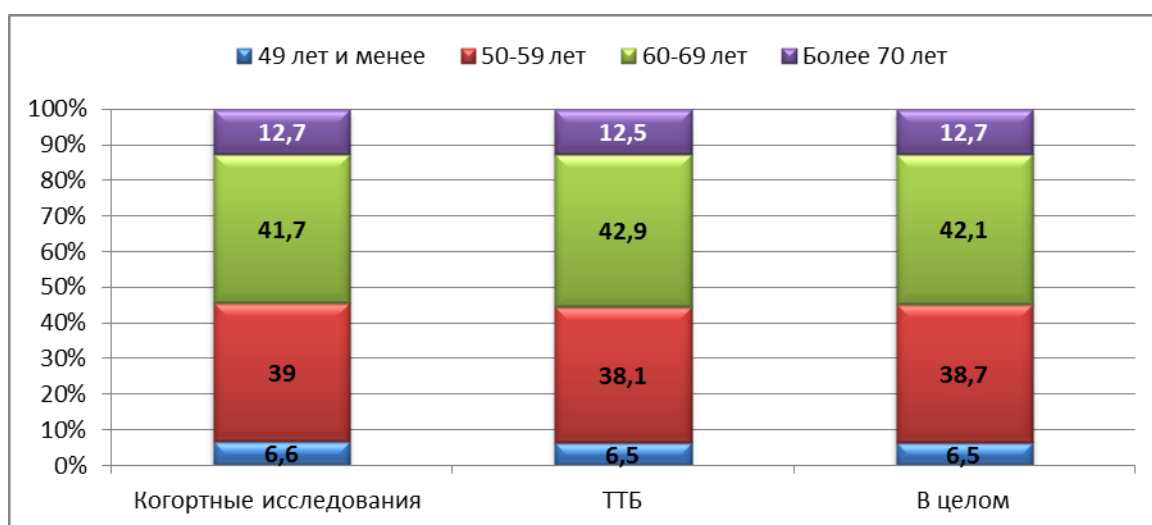


Из представленных в исследовании возрастных категорий наиболее многочисленными оказались пациенты в возрасте 60-69 лет (42,1%; $n=226$) и 50-59 лет (38,7%; $n=208$) – различия между этими группами незначительны ($p>0,1$). Статистически значимо меньшие доли ($p<0,001$) пришлось на возрастные периоды старше 70 лет (12,7%; $n=68$) и моложе 50 лет (6,5%; $n=35$). Подобные показатели были характерны как для группы когортных исследований, так и для группы изучения

эффективности трансторакальной биопсии: 50-59 лет – 39,0% против 38,1%; 60-69 лет – 41,7% против 42,9%; старше 70 лет – 12,7% против 12,5% и моложе 50 лет 6,6% против 6,5% (для всех групп $p>0,1$). Причём, как видно из таблицы 2.1. и рисунка 2.3., существенных различий в группах по возрасту не выявлено как для мужчин, так и для женщин ($p>0,1$).

В целом распределение больных по демографическим признакам соответствовало популяционным показателям, представленным в эпидемиологических исследованиях РЛ в России и в мире.

Рисунок 2.3. Распределение по возрасту изучаемого контингента.



2.2. Когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого у бессимптомных пациентов в группах высокого риска проводились согласно протоколу исследования РЛКТ-01 (Protocol ID: RLCT-01) от 28 августа 2012 года. Протокол был разработан Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а в качестве координирующего учреждения выступил Фонд профилактики рака. На основании данного протокола были заключены договоры на проведение исследований в Самарской области и г. Ханты-Мансийск, в которых имелось идентичное оснащение аппаратурой с возможностью выполнения НДКТ. Перед началом обследования в гг. Самара и Ханты-Мансийск были проведены научно-практические конференции посвященные вопросам ранней диагностики рака легких. Механизмы рекрутирования участников исследования в регионах были принципиально различны. В Самарской области была проведена информационная кампания,

адресованная лицам, потенциально подходящим под условия протокола – через телевидение, радио, местные печатные издания, социальные сети и наружную рекламу. В г. Ханты-Мансийск рекрутирование участников из группы риска производилось только врачами первичного звена.

Термины «очаговые изменения», «узлы», «очаги», «узловые образования» и «очаговые образования» использовались как синонимы.

Исследования проводились на 16-срезовом томографе «GE BrightSpeed Elite» (рис. 2.4.). Ширина среза не превышала 1,25 мм, с параметрами исследования 120-140 kVp и 30-100mAs при обязательном выполнении трехмерной реконструкции. Эффективная доза в ходе одного исследования не должна превышать 2 mSv. Результаты НДКТ записывались на диски.

Довольно компактная система «GE BrightSpeed Elite» благодаря встроенной технологии LightSpeed VCT позволяет выполнять низкодозную мультidetекторную КТ высокого качества при сниженных дозах облучения, оптимальной скорости, мощности и разрешении. Уменьшение размеров многих компонентов гентри позволяет системе вписываться в небольшое рабочее пространство. Гибкость настройки положения монитора системы «Freedom Workspace» - для положения сидя/стоя, движение по горизонтали/вертикали облегчает рабочий процесс и позволяет осуществлять прямой обзор пациента. Функция «Xtream FX» ускоряет обработку изображений до 16 в секунду с учетом полной реконструкции по конусовидному пучку. С помощью функции прямой многоплоскостной реконструкции (Direct-Multi-Planar Reconstruction - DMPR) наборы данных представляются так, как они будут выглядеть в аксиальной, сагитальной, корональной и косой плоскостях. Реформатированные изображения могут подвергаться автоматической обработке, сортировке и хранению согласно протоколу сканирования. Протоколы «One-Touch» персонализируют отображение снимков согласно личным предпочтениям врача, поэтому атрибуты объемной реконструкции, многоплоскостной реформации и масштабирования изображения применяются автоматически при открытии серии изображений пациента. Благодаря средствам автосегментации одно касание кнопки позволяет удалять ненужные структуры для более быстрого анализа. Система проспективной автоматической передачи данных «Prospective Auto-Transfer» позволяет делать отметки на изображениях, сериях или целых исследованиях через компьютерную сеть или записывать их CD, DVD на компьютер или в формате DICOM. Программное обеспечение «AW VolumeShare» и «Volume Viewer software» позволяет управлять поиском, доступом и исследованиями данных. Функции многоплоскостного форматирования, «MIP» и «LungVCAR», средства объемного обзора обеспечивают более полную и точную оценку структур сердца. Благодаря производительности трубки «Performix» система «BrightSpeed Elite» может предложить высокую мощность для

исследований, толщину среза порядка долей миллиметра и продолжительность сканирования в доли секунды, высокое качество луча и пропускную способность.

Благодаря гентри со скоростью вращения всего в полсекунды на один оборот и различным скоростям сканирования, настраиваемым с шагом в десятые доли секунды, пациентам можно задерживать дыхание на более короткое время. Усовершенствованная конструкция кольца скольжения гентри обеспечивает непрерывное вращение генератора, трубки, детектора и системы сбора данных вокруг пациента: апертура - 70 см; угол наклона $\pm 30^\circ$; скорость наклона - $1^\circ/\text{сек}$; максимальное поле зрения при сканировании – SFOV - 50 см; скорость вращения: 360° за 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 2.0, 3.0 и 4.0 сек, с функцией VariSpeed™; функция дистанционного наклона гентри с консоли оператора; встроенные "инструктор дыхания" и таймер обратного отсчета; встроенная кнопка начала сканирования с таймером обратного отсчета включения рентгеновского излучения; лазерные визиры позиционирования; возможность задания внутренней и внешней плоскости сканирования; использование всего диапазона наклона гентри; корональная линия разметки остается перпендикулярной к аксиальной при изменении угла наклона гентри, что обеспечивает более простое восприятие с консоли оператора или у стола для исследования пациента.

Рисунок 2.4. Компьютерный томограф «GE BrightSpeed Elite», использованный для выполнения НДКТ.



Сведения об участниках первой (основной) группы, которым выполнялась НДКТ получены из нескольких, специально разработанных для исследования источников: 1) лист врача, направившего участника, входящего в группу риска на исследование; 2) анкеты, включающей основные данные об участнике; 3) анкеты, оценивающей качество жизни участника. Основная анкета заполнялась участником самостоятельно, либо с помощью врача (при необходимости) и содержала информацию о поле, возрасте,

подробном статусе курильщика, наличии жалоб, сопутствующей патологии, наследственности и профессиональных вредностях (Приложение 1 к главе 2). Две анкеты оценки качества жизни также заполнялась участником, при необходимости совместно с врачом и включала сведения о субъективной оценке своего настоящего психологического состояния и возможном влиянии на него проводимого исследования (Приложение 2 к главе 2).

При разработке и валидации собственных анкет были учтены современные исследования и рекомендации, посвящённые этому вопросу в отечественной и зарубежной практике, например, MDASI-R (M.D. Anderson Symptom Inventory) для оценки основных симптомов; BPR-R (Brief Pain Inventory), общий опросник SF-36 [Новик А.А., Ионова Т.И., Калядина С.А. и соавт. Качество жизни и симптомы у больных с распространенными солидными опухолями и гемобластозами: результаты эпидемиологического исследования // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2007. – 9(10). – С. 42–52; Court H., Greenland K., Margrain T.H. Measuring Patient Anxiety in Primary Care: Rasch Analysis of the 6-item Spielberger State Anxiety Scale // Value in Health. – 2010. - V. 13 (6). – P. 813-819].

Во избежание технических ошибок предварительно все участвующие врачи и рентгенлаборанты получали памятку, содержащую краткий свод правил исследования (приложение 3 к главе 2). До включения в исследование участники обязательно подписывали добровольное информированное согласие, содержащее детальную информацию об исследовании. В частности, указывались актуальность и цель исследования, описывались его процедура, гарантии безопасности, возможный риск, предполагаемая польза, условия участия, имеющиеся альтернативы, конфиденциальность и права участников (приложение 4 к главе 2).

Один пакет документов (анамнестическая анкета, анкеты качества жизни, 2 экземпляра информированных согласий) и один диск с данными НДКТ оставались в архиве непосредственного исполнителя, а второй вариант направлялся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, после завершения набора в исследование. Все диски были просмотрены двумя независимыми специалистами, при несовпадении результата они были представлены третьему эксперту. По окончании анализа общая информация была направлена в организационно-методический отдел Самарского и Ханты-Мансийского онкологического диспансеров, где в сводных таблицах были даны конкретные рекомендации для участников исследования.

Рентгенологическим критерием обоснованного подозрения на ранний периферический РЛ (T1a-vN0M0) было наличие некальцинированного узла в лёгочной ткани более 10 мм в диаметре с нечётким и неровным контуром, либо менее 10мм, но с наличием плевральной реакции (втяжения, либо утолщения).

Критериями включения в когортные исследования по определению эффективности НДКТ в ранней диагностике РЛ были определены:

1. Возраст от 55 до 75 лет.
2. Анамнез курения более 30 лет, не менее 1 пачки в день.
3. Курящие в настоящий момент или бросившие курить менее 10 лет назад.
4. Возможность перенести исследование (НКТ).
5. Готовность подписать информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве критериев исключения считали:

1. Наличие опухолевого заболевания в анамнезе, выявленного менее 5 лет назад, за исключение рака кожи, рака шейки матки *in situ*
2. Наличие декомпенсированной патологии сердечно-сосудистой или дыхательной, эндокринной системы.
3. Ожидаемый срок жизни менее 1 года.
4. Рак легкого в анамнезе
5. Операции на легких в анамнезе.
6. Острое заболевание дыхательной системы.
7. Кровохарканье.
8. Потеря веса более 10 кг за последний год.
9. Участие в другом исследовании.
10. Выполнение КТ исследования в течение последних 12 месяцев.

В проведённых когортных исследованиях, учитывая их профилактический характер, избегали употребления терминов «больной» и «пациент», заменяя его определением «участник». Под бессимптомными участниками понимались лица, соответствующие критериям включения в исследование при отсутствии характерных для рака лёгкого жалоб, которые могли бы заставить их самостоятельно обратиться к врачу – суб- и декомпенсированной дыхательной недостаточности, длительного надсадного кашля, гемоптоз, пареза гортани, выраженного болевого синдрома.

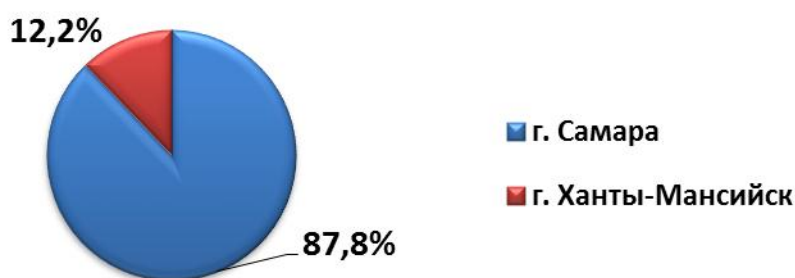
Дальнейшая тактика ведения участников скрининга определялась одним из трёх вариантов ответа в зависимости от диаметра выявленных очагов: 1) положительный результат (интрабронхиальные очаги, очаги более 10 мм); 2) результат, требующий дальнейшего дообследования или наблюдения (узлы от 4 до 9.9 мм); 3) отрицательный результат (отсутствие очагов, очаги менее 4 мм).

При получении положительного результата проводился стандартный диагностический и лечебный протокол на базе специализированных онкологических учреждений. При получении результата, требующего дополнительного обследования

или наблюдения проводилась повторная КТ органов грудной полости в течение 3 месяцев для оценки динамики процесса. При отрицательном результате принималось решение о проведении НДКТ органов грудной полости каждые 12 месяцев. В перспективе планируется наблюдение всех участников когортных исследований в течение 10 лет. В окончательном анализе планируется оценить качество жизни на фоне скрининга, эффективность модели оценки риска развития РЛ, общую и специфическую выживаемость при РЛ.

Таким образом, как уже упоминалось, когортные исследования по раннему выявлению рака лёгкого у участников, входящих в группу риска проводилось в 2-х регионах России - Самарская область (включая г. Самара) и г. Ханты-Мансийск. Общее количество обследованных участников составило 369 человек, из которых статистически значимое ($p=0,00001$) большинство представляло Самарскую область - $87,8\% \pm 1,7$ ($n=324$), а $12,2\% \pm 1,7$ ($n=45$) пришлось на г. Ханты-Мансийск (таб. 2.2., рис. 2.5.).

Рисунок 2.5. Соотношение долей когортных исследований по регионам.



В целом в обоих исследованиях преобладали ($p=0,00001$) мужчины – 70,7% ($n=261$) против 29,3% ($n=108$). Такое распределение было свойственно и для Самарской группы участников (70,1% против 29,9%; $p=0,00001$) и для Ханты-Мансийской (75,6% против 24,4%; $p=0,00001$) (таб. 2.2., рис. 2.6.). Статистически значимых различий между регионами по гендерному признаку не выявлено ($p=0,1$).

Рисунок 2.6. Распределение участников когортных исследований по раннему выявлению рака лёгкого по полу.

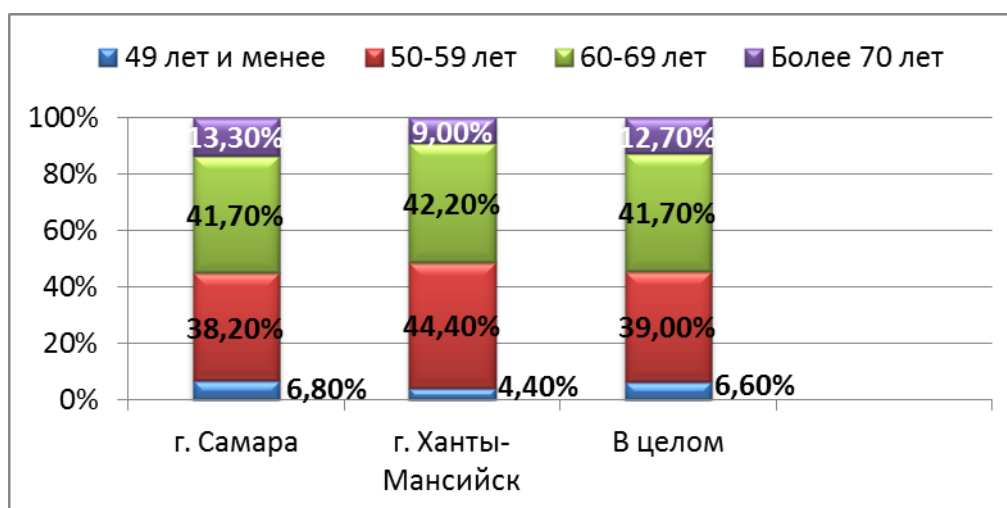


Таблица 2.2. Распределение участников когортных исследований по раннему выявлению рака лёгкого по полу и возрасту.

Регион	Возраст / пол	До 49 лет		50-59 лет		60-69 лет		Более 70 лет		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	Мужчины	17	7,5	79	34,8	99	43,6	32	14,1	227	70,1
	Женщины	5	5,2	45	46,4	36	37,1	11	11,3	97	29,9
	Всего	22	6,8	124	38,2	135	41,7	43	13,3	324	100,0
Ханты-Мансийск	Мужчины	2	5,9	14	41,2	15	44,1	3	8,8	34	75,6
	Женщины	0	0	6	54,5	4	36,4	1	9,1	11	24,4
	Всего	2	4,4	20	44,4	19	42,2	4	9,0	45	100,0
В целом	Мужчины	19	7,3	93	35,6	114	43,7	35	13,4	261	70,7
	Женщины	5	4,7	51	47,2	40	37,0	12	11,1	108	29,3
	Всего	24	6,6	144	39,0	154	41,7	47	12,7	369	100,0

В когортных исследованиях приняли участие лица в возрасте от 33 до 79 лет (средний возраст 60,4 года). Для статистического анализа они были разделены на 4 возрастные категории. Участников моложе 50 лет и старше 70 лет оказалось статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем в двух других группах – 6,6% и 12,7%. Наиболее многочисленными и сопоставимыми по количеству ($p > 0,1$) оказались группы участников от 50 до 59 лет – 39,0% и от 60 до 69 лет – 41,7% (таб. 2.2., рис. 2.7.). Соотношение долей мужчин и женщин внутри каждой группы было сопоставимо с их долями в целом ($p > 0,1$).

Рисунок 2.7. Распределение участников когортных исследований по раннему выявлению рака лёгкого по возрасту.



2.3. Трансторакальная чрезкожная трепан-биопсия.

Для раздела работы, посвящённого изучению эффективности чрезкожной трансторакальной трепан-биопсии (ТТБ) подвергнуты анализу проспективные данные, накопленные в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и в Клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологическом) в отношении 168 больных. Как и в контингенте в целом вновь статистически значимо ($p < 0,00001$) большей оказалась доля мужчин – 69,6% ($n=117$), в то время как доля женщин составила 30,4% ($n=51$). Существенных различий внутри групп в зависимости от способа навигации иглы не было ($p=0,12$) (таб. 2.3., рис. 2.8.).

Рисунок 2.8. Распределение больных, вошедших в исследование эффективности ТТБ по полу.

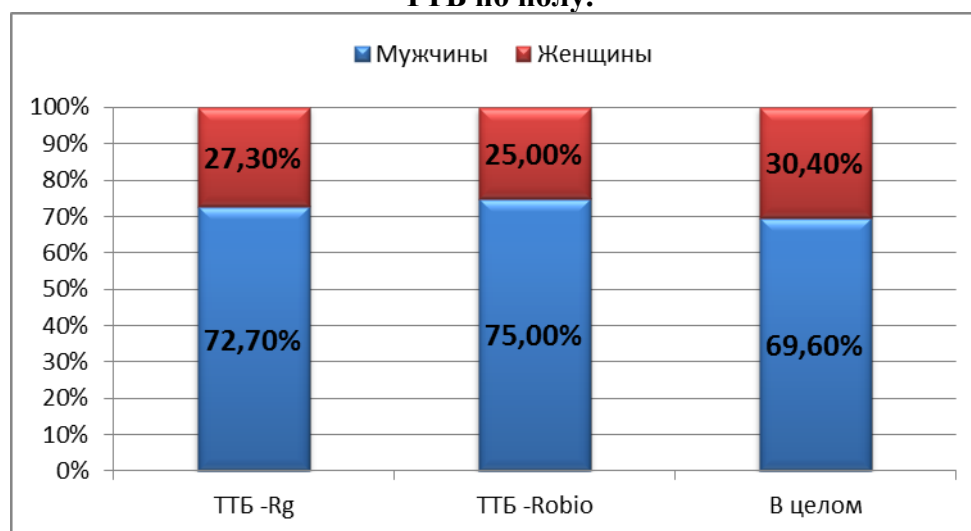
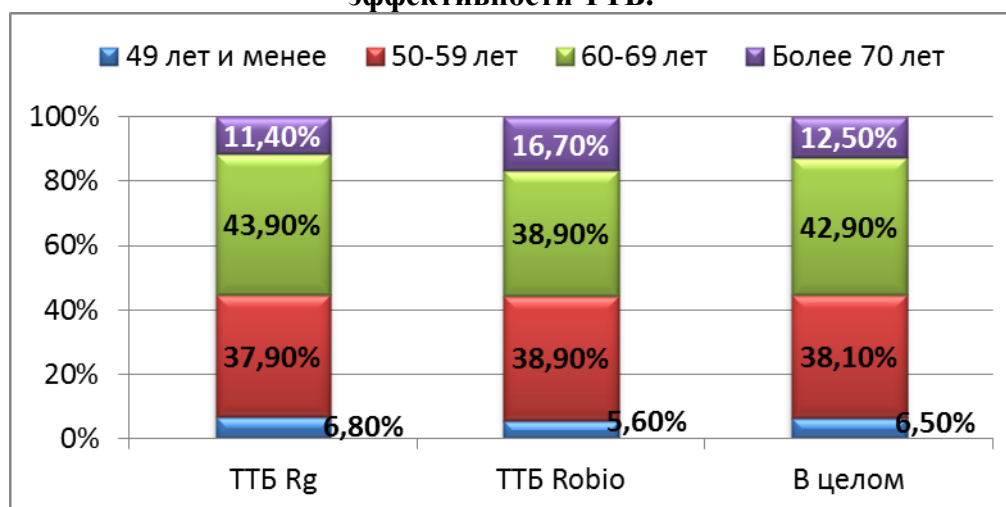


Таблица 2.3. Распределение по полу и возрасту больных, вошедших в исследование эффективности ТТБ.

Регион	Возраст / пол	49 лет и менее		50-59 лет		60-69 лет		Более 70 лет		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ТТБ (Rg-телевидение)	Мужчины	7	7,8	32	35,6	40	44,4	11	12,2	90	72,7
	Женщины	2	4,8	18	42,9	18	42,9	4	9,5	42	27,3
	Всего	9	6,8	50	37,9	58	43,9	15	11,4	132	100,0
ТТБ (Robio)	Мужчины	1	3,7	12	44,4	10	37,0	4	14,8	27	75,0
	Женщины	1	11,1	2	22,2	4	44,4	2	22,2	9	25,0
	Всего	2	5,6	14	38,9	14	38,9	6	16,7	36	100,0
ТТБ всего	Мужчины	8	6,8	44	37,6	50	42,7	15	12,8	117	69,6
	Женщины	3	5,9	20	39,2	22	43,1	6	11,8	51	30,4
	Всего	11	6,5	64	38,1	72	42,9	21	12,5	168	100,0

Распределение пациентов по возрастным группам также оказалось репрезентативным для общей структуры контингента. Так, наибольшие, сопоставимые между собой ($p>0,1$) доли больных оказались в диапазонах 50-59 лет (38,1%; $n=64$) и 60-69 лет (42,9%; $n=21$). Статистически значимо ($p<0,001$) меньше пациентов были в возрасте моложе 50 лет – 6,5% и старше 70 лет - 12,5% (таб. 2.3. и рис. 2.9.). Существенных различий внутри возрастных групп в зависимости от способа навигации иглы не было ($p>0,1$).

Рисунок 2.9. Распределение возраста больных, вошедших в исследование эффективности ТТБ.



ТТБ выполнялась с целью получения образцов для морфологического исследования. Во всех случаях добивались извлечения из лёгочного очага достаточных по объёму «столбиков» ткани, достаточных для гистологического, иммуногистохимического, а в ряде случаев и генетического (EGFR, ALK) исследования. Иногда, при необходимости получения срочной предварительной верификации опухолевого процесса дополнительно проводилось цитологическое исследование в виде «отпечатка» на предметное стекло со «столбика» ткани.

Методика чрезкожной трансторакальной трепан-биопсии. Все манипуляции больным выполнялись в условиях стационара. Процедура осуществлялась под послойной местной анестезией с использованием 0,25-0,5% раствора новокаина, либо 2% лидокаина. При их непереносимости возможно использование растворов тримекаина, ультракаина, либо выполнение ТТБ в условиях общей анестезии. Впрочем, в нашем исследовании таких случаев не было. Необходимо тщательно подготовиться к выполнению манипуляции, минимизировав её продолжительность и исходя из двух основных моментов:

- при реализации местной анестезии следует учитывать, что наиболее болезненными участками грудной стенки являются кожа и париетальная плевро, соответственно следует максимально бережно проходить эти слои и акцентировать на них введение анестетика.
- у большинства больных преобладают тягостные ощущения, связанные не с самой ТТБ, а с длительным неподвижным положением на процедурном столе.

Для выполнения биопсии обычно ($95,8\% \pm 1,5$; $n=161$) использовались автоматические биопсийные гильотинные иглы 14-16G для трепан-биопсии («BARD MAGNUM», США; «Bloodline», Италия) - двухпозиционные устройства, использующие автоматические пружинные механизмы (многоходовый биопсийный пистолет Magnum, Bard) для последовательного продвижения внутренней иглы, относительно внешней, режущей. При использовании трепан-игл можно было изменять глубину проникновения в ткань внутренней иглы (1,5 и 2,2 см). Очевидным преимуществом автоматических игл является возможность получения неповреждённых образцов тканей. Реже ($4,2\% \pm 1,5$; $n=7$; $p=0,00001$) использовались полуавтоматические гильотинные иглы с интегрированным ручным пружинным механизмом («Bloodline», Италия) 14-16G (рис. 2.10.).

Рисунок 2.10. Автоматические иглы и пружинный механизм (биопсийный пистолет Magnum) для выполнения трансторакальной трепан-биопсии



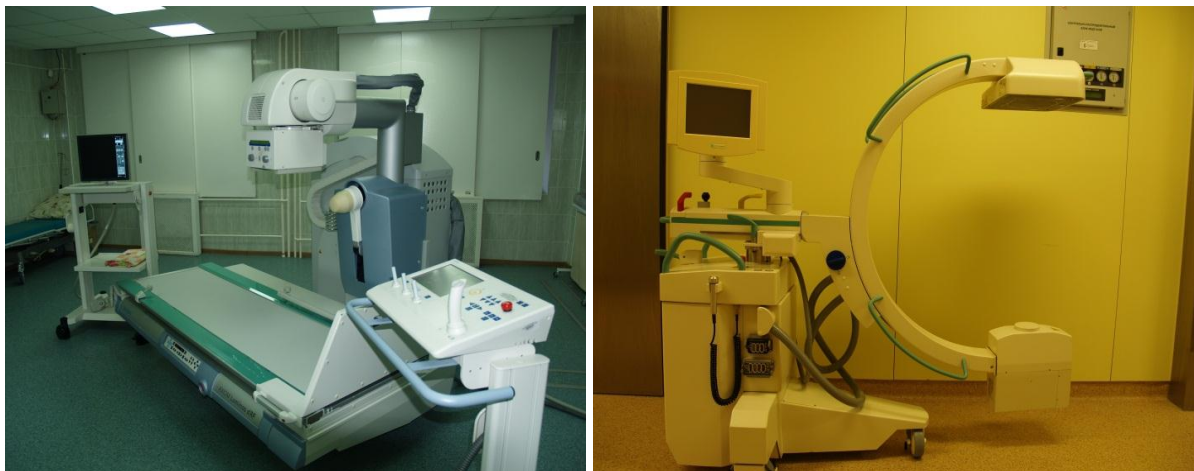
После позиционирования игла проводилась по кратчайшему расстоянию, под углом близким к 90^0 . Часто биопсия производилась в момент задержки дыхания, что особенно актуально при расположении очага вблизи диафрагмы, в то время как очаги в верхних долях лёгких обычно можно трепанировать в условиях поверхностного дыхания. Одна рука должна фиксировать иглу на уровне кожи, стабилизируя и направляя её, а вторая обеспечивает продвижение за павильон. При выполнении манипуляции в условиях рентгенотелевидения важное значение имеет наличие достаточных практических навыков у исполнителя, поскольку обычно имеется возможность почувствовать проникновение в зону интереса по тактильным ощущениям, как в более плотную ткань.

После доставки к трепан-иглы к очагу производится забор материала - «выстрел» автоматической иглы, при этом стараются предотвратить попадание воздуха через иглу в плевральную полость.

Способы навигации трепан-игл. В проведённом исследовании эффективности использования метода ТТБ для уточнения характера патологических изменений в паренхиме лёгких были использованы два метода навигации - под рентгенотелевидением (78,6%; n=132) и под контролем роботизированной системы для стереотаксической биопсии (21,4%; n=36).

Самым распространённым способом точного наведения иглы при ТТБ является рентгенологический метод, в частности рентгенотелевидение. В последние годы для навигации иглы активно используется контроль при КТ, которая позволяет точно позиционировать пространственное расположение иглы, даже при очагах менее 1 см в диаметре. Наиболее эффективным следует признать применение режима КТ-рентгеноскопии, когда манипуляция осуществляется в режиме реального времени, хотя эта методика сопряжена с определёнными проблемами безопасности для персонала и требует использования средств защиты (свинцовые фартуки). Именно этот методологический подход статистически значимо ($p=0,00001$) чаще применялся в нашей работе. При ТТБ в этой группе больных использовалась классическая универсальная рентгенодиагностическая система Siemens AXIOM Luminos dRF (Siemens) с дистанционным управлением на основе технологии плоского цифрового детектора, а также современная С-дуга с технологией FD (flat-panel detector), дающей полномасштабную цифровую картинку без дисторсии. Передвижная рентгенодиагностическая система с С-образным штативом Ziehm Vision FD (Ziehm Imaging GmbH; Germany) обладает технологией полного кадра, трехпольным усилителем изображения и может работать в рентгенографическом, рентгеноскопическом и импульсном режимах (рис. 2.11.).

Рисунок 2.11. Универсальная рентгенодиагностическая система Siemens AXIOM Luminos dRF и передвижная рентгенодиагностическая система с С-образным штативом Ziehm Vision FD.



Значимо реже (21,4% против 78,6%; $p=0,00001$), учитывая технологические сложности и стоимость расходных материалов, осуществлялось использование при ТТБ

роботизированной системы для стереотаксической биопсии и интервенционных процедур «Robio EX» (Perfint Healthcare), совмещённой со 128-срезовым компьютерным томографом Somatom Definition AS 128 (Siemens). Сканер томографа обеспечивает скоростной сбор данных с использованием двух источников рентгеновского излучения и двух детекторных массивов. Максимальная скорость вращения – 0,33 сек за один оборот, при синхронизации сканирования с сердечным ритмом позволяют добиться временного разрешения 83 мсек, а увеличенная апертура гентри и расширенный диапазон сканирования, обеспечивают визуализацию значительного участка тела за короткое время. После сканирование области интереса полученные цифровые изображения передаются на рабочую станцию по стандарту DICOM, где выбираются мишени. После окончания расчетов полипозиционная телескопическая рука автоматически устанавливает направляющую в точку с рассчитанными координатами для проведения биопсии, с возможностью моторизованного перемещения по осям X и Y - 450 мм, а по оси Z - 100 мм. Допустимый наклон в кранио-каудальной плоскости составляет $\pm 45^{\circ}$, орбитальный наклон (лево/право) - не менее $\pm 90^{\circ}$. Встроенная система безопасности исключает столкновение установки с оборудованием, пациентом или персоналом при перемещениях (рис. 2.11.). Система позволяет работать с большинством существующих игл (11-25G).

Рисунок 2.12. Роботизированная системы для стереотаксической биопсии «Robio EX», совмещённая с компьютерным томографом Somatom Definition AS 128.



Важным условием эффективного использования КТ навигации является величина шага - каждый срез должен быть не больше, чем полудиаметр лёгочного узла

(например, узел ≥ 3 см - шаг 1 см; узел 1-3 см – шаг 0,5 см; узел ≤ 1 см – шаг 0,3 см). Иногда в ходе процедуры может потребоваться внутривенное контрастирование для визуализации и предотвращения повреждения сосудистых структур. Правильность положения иглы после доставки её к очагу проверяют, наблюдая за характерными смещениями при дыхании патологического очага в легком и синхронными колебаниями конца иглы. При выполнении ТТБ следует учитывать анатомические особенности области, в которой выполняется манипуляция, стараясь избежать повреждения межрёберных, внутренних грудных и особенно лёгочных и магистральных сосудов. В качестве мер профилактики возникновения ятрогенного пневмоторакса следует предотвращать повреждение лёгочных булл и междолевых щелей при проведении иглы.

После выполнения исследования с целью своевременного выявления возможных плевральных осложнений необходим рентгенологический контроль, который осуществляют непосредственно после ТТБ, через 2 часа и на следующие сутки.

2.4. Методы исследования.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №AXXR402C29502 3FA), согласно современным принципам доказательной медицины. Данная система является интегрированной средой статистического анализа и обработки данных. Она осуществляет все расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие, измеренные данные (все пропуски исключаются из расчетов и не учитываются при формировании выводов). STATISTICA позволяет выполнить все классические виды анализа по предельно широкому набору конкретных алгоритмов и методов, адекватных задачам исследования и специфике полученных сведений. Массив был подготовлен так, что можно было сравнивать весь имеющийся набор сведений в анализируемых группах и подгруппах разного уровня и сопряжения. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных нами выполнялись: построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных; определение типов распределений данных; построение гистограмм разброса данных; расчет частотных таблиц как одномерных, так и многоуровневых; расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных, медианы и квартили); построение и визуальный анализ корреляционных полей связи между анализируемыми параметрами, а также расчет корреляционных матриц на основе линейной корреляции и непараметрических методов.

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни,

Вальда, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения выполнялась с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера. Используемые системой методы статистического анализа не требуют специального контроля достаточности количества наблюдений, все допустимые оценки и заключения делаются при автоматическом учете фактически имеющихся данных. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Работа содержит большое количество таблиц, что объясняется необходимостью постоянного сопоставления нескольких групп больных (от 3 до 9) и диаграмм, облегчающих сравнение и дающих наглядное представление о взаимоотношениях анализируемых групп.

При изучении качества жизни у оценивался суммарный индекс адаптации человека к воздействию внешних и внутренних факторов, отражающий субъективную оценку индивидуумом его физического, психологического и социального функционирования. В исследовании КЖ использовали два опросника (см. приложение 2). Структура опросников позволяет использовать для статистического анализа общий балл выраженности симптомов и общий балл влияния симптомов. Для проверки гипотез о наличии статистически значимых отличий в группах был применён метод парных сравнений с использованием критериев Стьюдента и Манн-Уитни. Оценка статистической значимости различия средних значений при количестве сравниваемых групп больше трёх производилась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения всех межгрупповых средних между собой использовался тест Тьюки (Tukey). Выбранные статистические критерии были двусторонними.

Приложение 1.**АНКЕТА (ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ) № _____**

Конфиденциальность данных гарантирована

Паспортная часть (заполняется печатными буквами)**1. Фамилия** _____**2. Имя** _____**3. Отчество** _____**4. Год рождения** _____**5. Контактный телефон (моб.) +7 (____) _____****6. Если есть жалобы, то какие (своими словами):**
_____**7. Статус курильщика:**☐ Курю в настоящий момент ☐ Курил, но бросил менее года назад☐ Курил, но бросил более года назад**8. Сколько лет вы курите/курили (цифра):** _____**9. Что Вы курите/курили:**☐ Сигареты ☐ Папиросы☐ Другое _____**10. Сколько пачек (сигарет, папирос и т.д.) в день Вы в среднем курите/курили:**

_____ пачек.

_____ сигарет (папирос).

_____ другое.

11. Были ли у Вас кровные родственники с онкологическими заболеваниями (опухолями):☐ да ☐ нет**12. Если да, то какие):** _____**13. Болели ли Вы воспалением легких (пневмонией):**☐ да ☐ нет**14. Если да, то как часто и когда последний раз****(годах):** _____**15. Был ли у Вас контакт с асбест, пылью на рабочем месте?:**☐ да ☐ нет

Приложение 2.**АНКЕТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ № _____**

Конфиденциальность данных гарантирована

Паспортная часть (заполняется печатными буквами)**1. ФИО _____****2. Контактный телефон (моб.) +7 (____) _____**

№ п/п	Суждение о настоящем состоянии	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
3	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
4	Я расстроен	1	2	3	4
5	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
6	Я озабочен	1	2	3	4

Впечатления от исследования	Частота (баллы)			
	Никогда 0	Изредка 1	Иногда 3	Часто 5
1. Я невольно думал (а) об этом событии	никогда	изредка	иногда	часто
2. Я старался (ась) не расстраиваться, когда думал (а) об этом событии, или что-то мне о нем напоминало.	никогда	изредка	иногда	часто
3. Я старался (ась) выкинуть эти события из памяти.	никогда	изредка	иногда	часто
4. У меня были трудности с засыпанием и со сном.	никогда	изредка	иногда	часто
5. На меня накатывались волны сильных чувств, связанных с событием	никогда	изредка	иногда	часто
6. Оно мне снилось.	никогда	изредка	иногда	часто
7. Я избегал (а) того, что напоминает о событии.	никогда	изредка	иногда	часто
8. Мне казалось, что этого события не было или оно было не реальным.	никогда	изредка	иногда	часто
9. Я старался (ась) об этом не говорить.	никогда	изредка	иногда	часто
10. Картины события врываются в мои мысли.	никогда	изредка	иногда	часто
11. Другие вещи заставляли меня думать о нем.	никогда	изредка	иногда	часто
12. Я осознавал (а), что у меня все еще много чувств, связанных с этим событием, но я от них ухожу	никогда	изредка	иногда	часто
13. Я старался (ась) не думать об этом.	никогда	изредка	иногда	часто
14. Все, что напоминало о событии, возвращало меня к чувствам, с ним связанным.	никогда	изредка	иногда	часто

Приложение 3.

ПАМЯТКА ДЛЯ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

- 1. При приеме пациента старше 50 лет уточнить стаж курения.**
- 2. Сообщить о возможности выполнения компьютерной томографии.**
- 3. Проверить по контактному листу критерии включения и исключения.**
- 4. Заполнить анкету с паспортными данным (пациент ее может заполнить сам).**
- 5. Сообщить координатору по бесплатному телефону в конце дня о пациенте.**

ПАМЯТКА ДЛЯ РЕНТГЕНЛАБОРАНТА

- 1. При визите пациента дать ему пакет документов (анамнестическая анкета, анкеты качества жизни, 2 экземпляра информированных согласий) - и дать время на их заполнение (пациент может заполнить анкеты уже после исследования).**
- 2. Подписать оба согласия присвоив пациенту номер (порядковый).**
- 3. Забрать у пациента две анкеты и 1 согласие.**
- 4. Выполнить исследование.**
- 5. Сообщить пациенту о том, что с ним свяжутся по результатам исследования в течение нескольких недель.**
- 6. Записать исследование на два диска – на обоих дисках записать номер пациента, дату рождения и инициалы вместо имени.**
- 7. Один диск с заполненным пакетом документов передать координатору (раз в день, неделю).**
- 8. Второй диск оставить в архиве КТ кабинета.**

Приложение 4.**Информация для пациента
и форма информированного согласия**

Название:	Когортное исследование использования низкодозной компьютерной томографии для выявления раннего рака легкого у бессимптомных пациентов в группе высокого риска
Код протокола:	РЛКТ-01
Научное учреждение:	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно- исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 197758, Санкт-Петербург, Песочный ул. Ленинградская, д. 68
Спонсор:	Фонд Профилактики Рака
Адрес:	Санкт-Петербург, 9-я Красноармейская ул., д. 11, оф. 39, Тел/факс: +7 (812) 337-5070 email: info@cancerprevention.ru
Номер участника исследования:	_____

ЦЕЛЬ ДАННОГО ДОКУМЕНТА

Цель данного документа - предоставить Вам информацию об исследовании. Документ описывает цель и процедуры исследования, выгоду и риски. Участие в исследовании осуществляется только по Вашему желанию. Вы можете отказаться принимать участие или в любой момент выйти из данного исследования без каких-либо последствий для себя.

Просим Вас полностью ознакомиться с данной информацией для пациента и формой информированного согласия и задать столько вопросов, сколько Вы считаете необходимым. Если после прочтения данного документа Вы согласны участвовать в исследовании, Вам будет необходимо расписаться на последней странице формы информированного согласия.

Приложение 4 (продолжение)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования является оценка возможности проведения скрининга рака легкого жителям регионов Российской Федерации в возрасте от 50 до 75 лет с анамнезом курения более 30 лет и при отсутствии явных симптомов рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии.

Рак лёгкого является главной причиной смерти онкологических больных в мире. Ежегодно регистрируется более 1,3 миллиона случаев рака легкого, при этом погибает от него более 1,2 миллиона человек. В течение первого года после выявления диагноза умирают до 90% заболевших. В России ежегодно выявляется более 56 000 новых случаев, в том числе свыше 46 000 мужчин, а умирает более 50 000 больных.

Эффективность лечения рака легкого во многом связана со стадией, на которой обнаружен этот процесс. Благодаря успешным работам в области ранней диагностики онкологических заболеваний был изучен скрининг рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии в сравнении с менее эффективной рентгенографией грудной клетки, результатом которых в 2011 стали данные исследования the National Lung Screening Trial, показавшем снижение смертности в от рака на 20%.

Низкодозная компьютерная томография является рентгенологическим методом визуализации, с помощью которого у врачей появляется возможность изучить особенности строения органов грудной клетки пациента без необходимости инвазивного вмешательства. Этот метод широко используется во всем мире и нашей стране для диагностики широкого спектра заболеваний. Низкодозная компьютерная томография обеспечивает адекватное снижение дозы облучения при исследовании.

Таким образом несложный, неинвазивный метод позволяет выявить опухоль на ранней стадии и успешно ее вылечить.

ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования планируется обработка данных низкодозной компьютерной томографии, выполненной для исключения диагноза рака легких. При выявлении данного заболевания на этапе, когда симптомы еще отсутствуют, может снизить риск смерти от него. После проведения компьютерной томографии, ее результат будет отправлен на расшифровку в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, специалисты которого сделают заключение и дадут рекомендации о необходимости дальнейшего обследования и/или лечения. Эти рекомендации скажут Вам не только о наличии или отсутствии опухоли, но также и наличии других заболеваний в грудной клетке. Это заключение в дальнейшем следует обсудить с Вашим лечащим врачом или районным специалистом. Помимо непосредственной процедуры Вас попросят заполнить анкеты с информацией о Вашем здоровье и впечатлениями от процедуры.

В некоторых случаях по данным КТ нельзя будет поставить диагноз рака легких и потребуются дополнительные обследования. Все эти обследования будут выполнены в рамках стандартной медицинской помощи и не будут являться частью исследования.

Приложение 4 (продолжение).

ГАРАНТИИ БЕЗОПАСНОСТИ

В целях Вашей безопасности Вы должны сообщить врачу исследования обо всех Ваших заболеваниях в настоящем и прошлом, анамнезе курения, профессиональных вредностях. Если Вы предоставляете информацию врачу-исследователю и сотрудниками его исследовательской группы относительно своей истории болезни не полностью, то участие в данном исследовании может Вам навредить.

РИСКИ КТ-СКАНИРОВАНИЯ

Во время КТ-сканирования Вы будете подвергаться большей дозе облучения, чем при обычном рентгеновском исследовании. Хотя нет никаких доказанных вредных эффектов от количества радиации, которое Вы получите во время этого исследования, долгосрочные эффекты этой радиации на Ваше здоровье не известны.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПОЛЬЗА

Нет 100% гарантии, что Вы получите пользу от участия в данном исследовании. Тем не менее, уже полученные данные свидетельствуют, что использование компьютерной томографии при скрининге рака легкого снижает смертность от этого заболевания.

СТОИМОСТЬ

Компьютерная томография, информация о которой используется в рамках данного исследования, не требует от Вас какой-либо оплаты.

ОПЛАТА ЗА УЧАСТИЕ

Вам не будет выплачиваться возмещение или компенсация за участие в данном исследовании.

АЛЬТЕРНАТИВЫ УЧАСТИЮ

Вы можете решить не участвовать в данном исследовании и продолжить наблюдение по месту жительства без каких-либо последствий.

КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ

Записи о Вашем участии в данном исследовании будут конфиденциальными, кроме случаев, когда раскрытие требуется согласно закону или в случаях, описанных в данной информации для пациента и форме информированного согласия (включая данный раздел "Конфиденциальность"). Врач-исследователь и его сотрудники или другие компании, связанные с проведением исследования, Этический Комитет, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, национальные или местные контролирующие органы и агентства местного, государственного, и/или федерального правительства могут просматривать записи о Вашем участии в данном исследовании. Это делается для того, чтобы удостовериться, что записи результатов исследования правильны. Если Вы подписываете данную форму согласия, Вы даете свое разрешение на предоставление Ваших медицинских данных исследователям и любой из этих сторон. Ваша конфиденциальность будет сохранена при публикации результатов исследования.

ЗАКОННЫЕ ПРАВА

Вы не отказываетесь от каких-либо законных прав, подписывая данную Форму Согласия.

ДОБРОВОЛЬНОЕ УЧАСТИЕ

Ваше решение принять участие в данном исследовании полностью добровольно. Не будет никаких санкций или потери пользы для Вас (за исключением пользы от участия в данном исследовании), если Вы решите отказаться принимать участие в этом исследовании.

Приложение 4 (продолжение).

Кроме того, Вы можете выйти из исследования в любое время. Если Вы решите прекратить участие в исследовании, это не повлечёт никаких последствий для Вас. Прежде чем прекратить участие в данном исследовании, Вы должны уведомить своего врача-исследователя о своем желании.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Данное исследование было рассмотрено и одобрено Локальным этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Если у Вас есть вопросы о Ваших правах как участника исследования, Вы можете связаться с Этическим комитетом (телефон + 7-812-596-87-48). Этический комитет – это группа учёных и не имеющих отношения к науке лиц, которые выполняют первоначальную и текущую этическую оценку исследования с точки зрения безопасности и здоровья участников исследования.

СПОСОБ УВЕДОМЛЕНИЯ ВАШЕГО ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

Укажите, пожалуйста, ниже, желаете ли Вы, чтобы мы уведомили Вашего врача о Вашем участии в данном исследовании.

_____ Да, я хочу, чтобы врач-исследователь сообщил моему врачу о моем участии в данном исследовании.

_____ Нет, я не хочу, чтобы врач-исследователь сообщал моему врачу о моем участии в данном исследовании.

_____ У меня нет врача.

ЗАЯВЛЕНИЕ О СОГЛАСИИ ПАЦИЕНТА

Когортное исследование использования низкодозной компьютерной томографии для выявления раннего рака легкого у бессимптомных пациентов в группе высокого риска

Мне сообщили, что участие в данном исследовании является добровольным, и что мой отказ участвовать не повлечет за собой отрицательных последствий для меня или упущенной пользы, и что я могу прекратить участие в любое время без отрицательных последствий для меня или упущенной пользы.

Я прочитал данную форму информированного согласия и получил удовлетворительные ответы на мои вопросы. Я соглашаюсь участвовать в данном исследовании, и проинформирован о пользе и рисках моего участия в данном исследовании. Я понимаю, что, в соответствии с законодательством, с моими медицинскими отчетами и данными, собранными во время исследования, могут ознакомиться Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Я даю разрешение на то, что информация, собранная в данном исследовании, будет предоставлена и другим аффилированным в исследовании лицам, исследовательскому персоналу, локальному Этическому комитету (если применимо), Центральному Этическому комитету и правительственным учреждениям.

Приложение 4 (окончание).

- Подписывая эту форму, я не лишаюсь законных прав в качестве участника исследования. Я получу подписанный и датированный экземпляр данного Информационного листка пациента и формы информированного согласия.
- Я имел (а) возможность задать врачу все интересующие меня вопросы и получил (а) удовлетворяющие ответы. Содержание вышеуказанной информации мне понятно.
- Я полностью доверяю врачам и даю добровольное согласие на проведение вышеуказанного исследования.
- Я ознакомлен (а) со всеми пунктами настоящего документа, и согласен (а) с ними, что удостоверяю своей подписью.

Имя пациента, печатными буквами

Подпись пациента

Дата

Настоящим подтверждаю, что участник, имя которого указано выше, добровольно дал согласие на участие в настоящем исследовании, имея достаточно времени для обдумывания информации и возможность задать вопросы.

Имя лица, получающего согласие, печатными буквами

Подпись лица, получающего согласие

Дата

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА И ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЁГКОГО

3.1. Характеристика контингента лиц, вошедших в когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого по предварительному заключению.

После проведённого анализа данных, полученных в ходе когортных исследований эффективности использования низкодозной компьютерной томографии, для раннего выявления рака легкого все заключения были стратифицированы на 4 группы: 1) очаговые (узловые) образования в лёгких, не позволяющие исключить наличие рака лёгкого; 2) туберкулёзный процесс; 3) другие заболевания, подозрительные на очаговые изменения в лёгких (острые и хронические воспалительные процессы в лёгких, постинфарктные и постпневмонические фиброзные изменения и пр.) и 4) без патологии (отсутствие подозрения на наличие паренхиматозных лёгочных узлов). Как следует из таблицы 3.1. и рисунка 3.1. по этому признаку весь массив когортных исследований распределился следующим образом: сопоставимые доли ($p>0,1$) составили группа участников с подозрением на рак лёгкого (24,1%; $n=89$) и группа «без патологии» (28,2%; $n=104$). Статистически значимо меньше ($p<0,001$) обследованных оказалось в группе с различными проявлениями туберкулёзного процесса - 5,7% ($n=21$). А самой многочисленной ($p<0,001$) оказалась группа с прочей патологией лёгких (42,0%; $n=155$).

Таблица 3.1 . Распределение участников когортных исследований в регионах с неспецифической патологией органов грудной полости.

Характер патологии		Самара		Ханты-Мансийск		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%
Пневмо- и плевропневмофиброз	Плевропневмофиброз	63	49,2	14	51,8	77	49,7
	Пневмофиброз	28	21,9	7	25,0	35	22,6
	Всего	91	71,1	21	77,8	112	72,3
Рубцы (поствоспалительные)		74	57,8	11	40,7	85	54,8
Буллы		39	30,5	19	70,4	58	37,4
Постинфарктные рубцы		9	7,0	1	3,7	10	6,5
Экссудативный плеврит		3	2,3	1	3,7	4	2,6
Образование средостения		1	0,8	0	0	1	0,6
Всего (численность группы)		128	82,6	27	17,4	155	100,0

Характеризуя прочую патологию, следует отметить, что основными неспецифическими процессами в грудной полости оказались пневмофиброз плевропневмофиброз (72,3%; $n=112$), несколько реже рубцовые изменения паренхимы лёгких, преимущественно постпневмонического характера (54,8%; $n=85$; $p=0,0006$). Третью позицию заняли лёгочные буллы (как правило эмфизематозные) – 54,8% ($n=58$; $p<0,01$). Далее, со статистически значимым ($p<0,001$) отставанием следовали постинфарктные рубцы (6,5%), экссудативный плеврит (2,6%) и образования средостения (0,6%). Расчёты производились от общего числа прочей патологии ($n=155$), причём у некоторых участников отмечено наличие сразу нескольких видов патологии, чем объясняется сумма, превышающая численность группы ($n=270$; в Самаре $n=217$; в Ханты-Мансийске $n=53$). Существенных долевых различий в обоих, вошедших в исследование регионах не получено ($p>0,1$) (таб. 3.1.). В целом та или иная патология в органах грудной полости выявлена у 265 из 369 участников (71,8%+2,3).

Таким образом, почти у четверти обследованных участников были высказаны подозрения в отношении наличия рака лёгкого (24,1%), причём эти цифры были сопоставимы в обоих регионах: в г. Самара – 24,4%, а в г. Ханты-Мансийск – 22,2% ($p=0,143$). Доли мужчин и женщин при этом достоверно не различались, как в целом – 18,4% против 19,4% ($p>0,1$; $\chi^2=1,823$), так и по регионам ($p>0,1$) (таб. 3.2., рис.3.1).

Аналогичная картина сложилась и для различных проявлений туберкулёзного процесса, в целом ($p>0,1$; $\chi^2=1,828$), по регионам и по гендерному признаку статистически значимых различий в доле этих больных не обнаружено ($p>0,1$). Хотя в целом среди участников с прочей патологией лёгких доля женщин оказалась больше (42,6% против 29,5%), эти различия оказались статистически незначимы ($p>0,1$). В то же время количество участников, у которых не выявлено патологии при НДКТ в г. Самара оказалось существенно ($p=0,002$) выше, чем в г. Ханты-Мансийск, что может быть связано с географическими и климатическими особенностями региона (таб. 3.2., рис.3.1).

Рисунок 3.1. Распределение участников когортных исследований по региону и предварительному диагнозу.

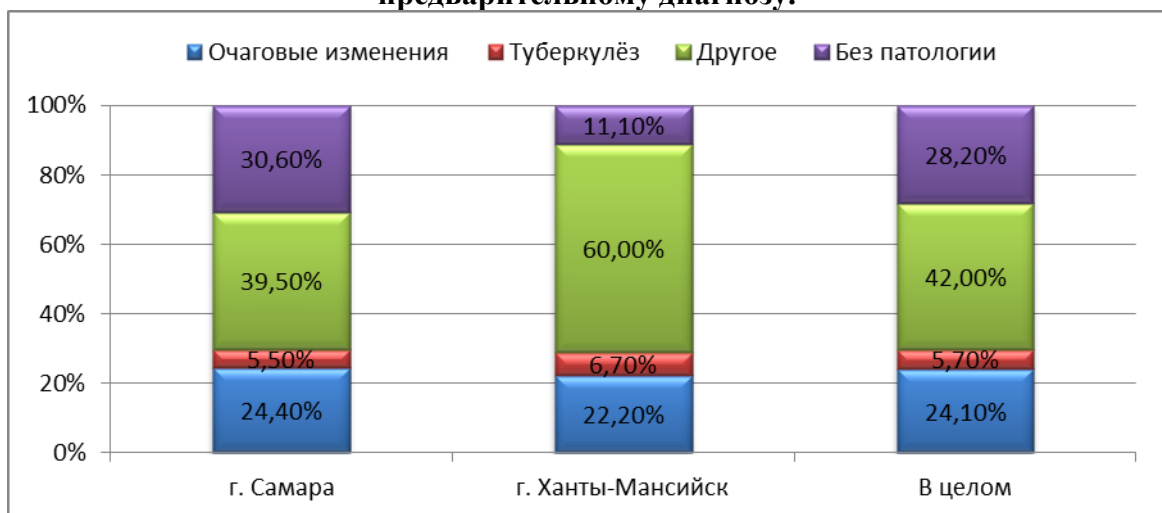


Таблица 3.2 . Распределение участников когортных исследований по полу и предварительному диагнозу.

Регион	Пол	Характер патологии						Без патологии		Всего	
		Очаги		Туберкулёз		Другая					
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	Мужчины	59	26,0	11	4,8	90	39,6	67	29,6	227	70,1
	Женщины	20	20,6	7	7,2	38	39,2	32	33,0	97	29,9
	Всего	79	24,4	18	5,5	128	39,5	99	30,6	324	100,0
Ханты-Мансийск	Мужчины	9	26,4	2	5,9	19	55,9	4	11,8	34	75,6
	Женщины	1	9,1	1	9,1	8	72,7	1	9,1	11	24,4
	Всего	10	22,2	3	6,7	27	60	5	11,1	45	100,0
В целом	Мужчины	68	18,4	13	5,0	109	29,5	71	27,2	261	70,7
	Женщины	21	19,4	8	7,4	46	42,6	33	30,6	108	29,3
	Всего	89	24,1	21	5,7	155	42,0	104	28,2	369	100,0

Изучение возрастных характеристик участников обоих когортных исследований показало, что, как и ожидалось подозрение в отношении наличия рака лёгкого статистически значимо чаще высказывалось у пациентов 60-69 лет (42,7%; $n=38$; $p=0,021$), чем в ближайшей по доле характеристике группе (29,2%). На втором месте расположились возрастные интервалы 50-59 лет (29,2%; $n=26$) и старше 70 лет (24,7%; $n=22$), существенной разницы между которыми не было ($p=0,107$). Достоверно реже в число лиц, с подозрением на наличие РЛ попадали участники исследований моложе 49 лет (3,4%; $n=3$; $p<0,001$). Подобное распределение было характерно как для Самарского, так и для Ханты-Мансийского регионов (таб. 3.3., рис. 3.2.).

Различные проявления туберкулёзного процесса в лёгких, как и при РЛ чаще отмечены у больных в возрасте 60-69 лет (71,4%; $n=15$), статистически значимо реже они определялись в возрасте 50-59 лет (19,0%; $n=4$; $p=0,0007$), ещё меньше их доля была в группах моложе 49 и старше 70 лет (по 4,8%; $p=0,00001$). Существенных различий по этому признаку между регионами обнаружить не удалось.

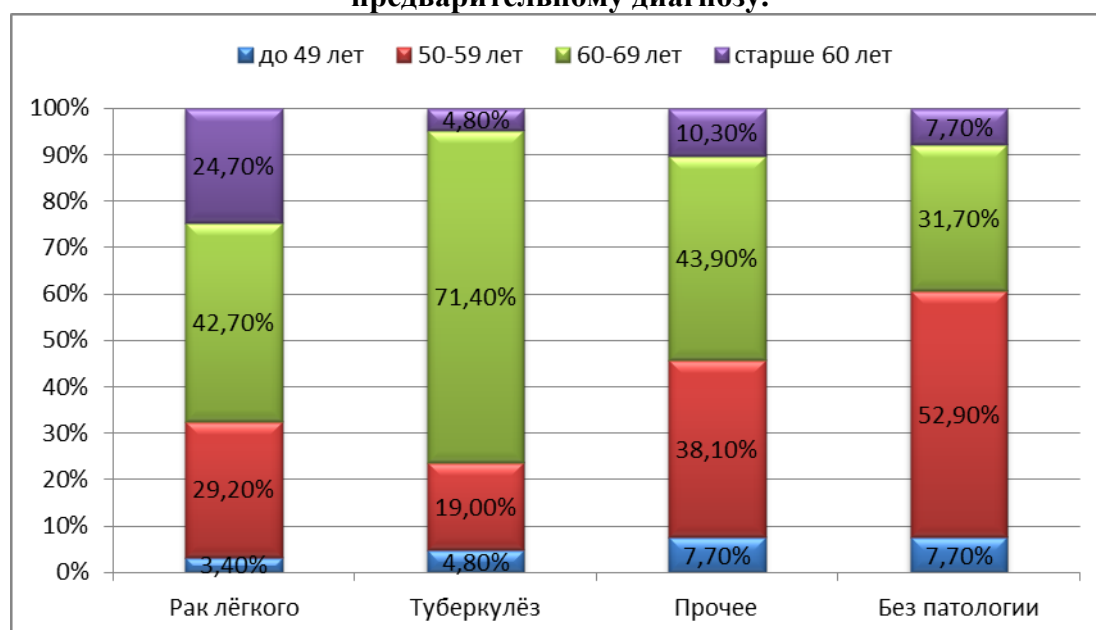
Прочая патология органов дыхания в обоих регионах одинаково часто ($p>0,1$) определялась у пациентов в группах 50-59 лет (38,1%; $n=59$) и 60-69 лет (43,9%; $n=68$) и статистически значимо ($p<0,001$) реже у лиц моложе 49 лет (7,7%; $n=12$) и старше 70 лет (10,3%; $n=16$).

Участники когортных исследований, у которых НДКТ не выявила патологии органов грудной полости чаще находились в возрастной группе 50-59 лет (52,9%; $n=55$), достоверно реже им было 60-69 лет (31,7%; $n=33$; $p<0,01$), ещё реже менее 49 и более 70 лет (по 7,7%; $n=8$; $p<0,001$). Достоверных межрегиональных отличий при этом не обнаружено (таб. 3.3., рис. 3.2.).

Таблица 3.3. Распределение участников когортных исследований по возрасту и предварительному диагнозу.

Регион	Рентгено-логическое заключение	Возраст									
		До 49 лет		50-59 лет		60-69 лет		Более 70 лет		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	Очаги	3	3,8	23	29,1	33	41,8	20	25,3	79	24,4
	Туберкулёз	0	0	4	22,2	13	72,2	1	5,6	18	5,6
	Прочее	11	8,6	47	36,7	56	43,8	14	10,9	128	39,5
	Без патологии	8	8,1	50	50,5	33	33,3	8	8,1	99	30,6
Ханты-Мансийск	Очаги	0	0	3	30,0	5	50,0	2	20,0	10	22,2
	Туберкулёз	1	33,3	0	0	2	66,7	0	0	3	6,7
	Прочее	1	3,7	12	44,4	12	44,4	2	7,5	27	60
	Без патологии	0	0	5	100	0	0	0	0	5	11,1
В целом	Очаги	3	3,4	26	29,2	38	42,7	22	24,7	89	24,1
	Туберкулёз	1	4,8	4	19,0	15	71,4	1	4,8	21	5,7
	Прочее	12	7,7	59	38,1	68	43,9	16	10,3	155	42,0
	Без патологии	8	7,7	55	52,9	33	31,7	8	7,7	104	28,2

Рисунок 3.2. Распределение участников когортных исследований по возрасту и предварительному диагнозу.



В последующем проведён более углублённый анализ данных участников когортных исследований, у которых при НДКТ выставлен предположительный диагноз рака лёгкого. Как следует из таблиц 3.4., 3.5. и рисунка 3.3., при этом рентгенологически РЛ установлен только у 8 больных (9,0%), а у большинства представителей этой группы – 81 из 89 участников (91,0%; $p < 0,001$), подозрительный процесс решено оставить под динамическим наблюдением. Стоит оговориться, что все 10 участников исследования в г. Ханты-Мансийск оказались в группе лишь подозрительных на наличие периферического рака лёгкого с продолжением динамического наблюдения. Распределение пациентов этой категории по полу и возрасту соответствовало структуре контингента в целом ($p > 0,05$).

Рисунок 3.3. Распределение участников когортных исследований по рентгенологическому заключению о наличии рака лёгкого.



Таблица 3.4. Распределение больных по рентгенологическому заключению о наличии рака лёгкого и возрасту.

Регион	Рентгено-логическое заключение	Возраст									
		До 49 лет		50-59 лет		60-69 лет		Более 70 лет		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	Рак лёгкого	1	12,5	1	12,5	2	25,0	4	50,0	8	10,1
	Подозрение	2	2,8	22	31,0	31	43,7	16	22,5	71	89,9
	Всего	3	3,8	23	29,1	33	41,8	20	25,3	79	100,0
Ханты-Мансийск	Рак лёгкого	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Подозрение	0	0	3	30,0	5	50,0	2	20,0	10	100,0
	Всего	0	0	3	30,0	5	50,0	2	20,0	10	100,0
В целом	Рак лёгкого	1	12,5	1	12,5	2	25,0	4	50,0	8	9,0
	Подозрение	2	2,5	25	30,9	36	46,4	18	22,2	81	91,0
	Всего	3	3,4	26	29,2	38	42,7	22	24,7	89	100,0

Таблица 3.5. Распределение больных по рентгенологическому заключению о наличии рака лёгкого и полу.

Регион	Рентгено-логическое заключение	Пол					
		Мужчины		Женщины		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%
Самара	Рак лёгкого	8	100	0	0	8	10,1
	Подозрение	51	71,8	20	28,2	71	89,9
	Всего	59	66,3	20	22,5	89	100,0
Ханты-Мансийск	Рак лёгкого	0	0	0	0	0	0
	Подозрение	9	90,0	1	10,0	10	100,0
	Всего	9	90,0	1	10,0	10	100,0
В целом	Рак лёгкого	8	100	0	0	8	9,0
	Подозрение	60	74,1	21	25,9	81	91,0
	Всего	68	76,4	21	23,6	89	100,0

3.2. Характеристика контингента лиц, вошедших в когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого по статусу курильщика.

Как видно из таблицы 3.6., сведения в отношении анамнеза курильщика отсутствовали только у 5 из 369 участников ($1,4\% \pm 0,6$), все они были представителями г. Ханты-Мансийск. Анализ данных остальных участников когортных исследований в зависимости от фактора курения показал, что из 364 обследованных никогда не курили лишь 14 человек ($3,8\% \pm 0,9$). Соответственно, подавляющее большинство лиц, вошедших в исследование были курильщиками на момент выполнения НДКТ, либо в прошлом – $96,2\%$ ($n=350$; $p<0,001$). Из них основная часть обследованных продолжали курить $70,1\%$ ($n=255$), бросили менее 1 года назад $9,3\%$ ($n=34$), а более 1 года назад – $16,8\%$ ($n=61$). В целом участники, бросившие курить оказались в меньшинстве – $26,1\%$ ($n=95$; $p<0,001$). Такое распределение было свойственно и Самарскому и Ханты-Мансийскому регионам, без достоверных различий – $p>0,1$ (таб. 3.6. и рис. 3.4.).

Рисунок 3.4. Распределение участников когортных исследований по статусу курильщика.

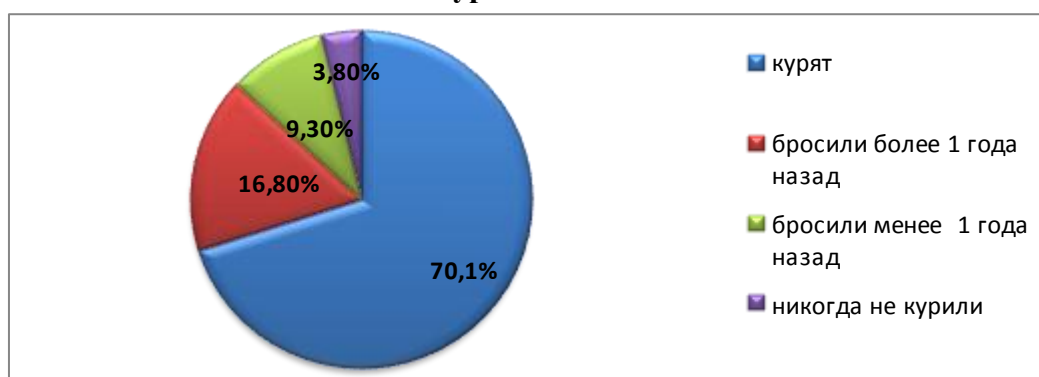
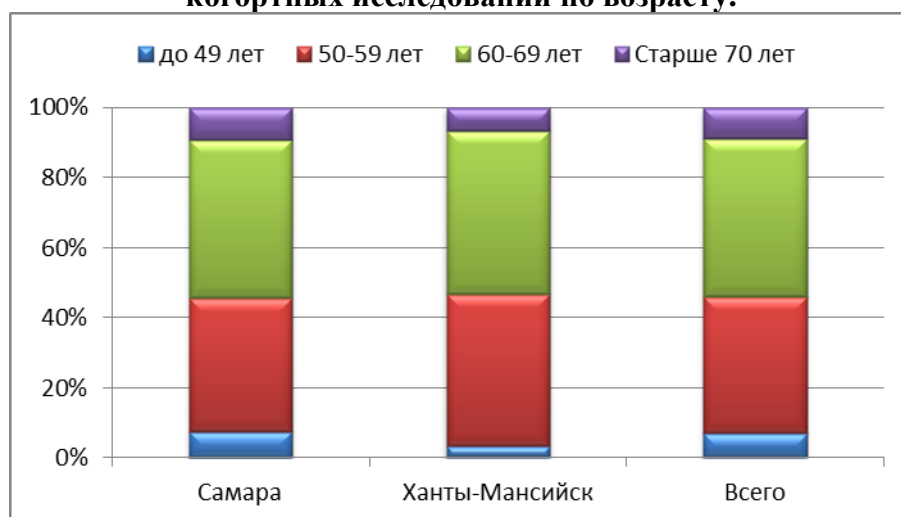


Таблица 3.6. Распределение участников когортных исследований по статусу курильщика (в таблице расчет от общего количества, включая участников с отсутствующими данными).

Статус	Регион	РЛ		Подозрение		Нет РЛ		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Курят	Самара	6	2,7	45	20,0	174	77,3	225	69,4
	Ханты-Мансийск	0	0	4	13,3	26	86,7	30	66,7
	Всего	6	2,4	49	19,2	200	78,4	255	69,1
Бросил менее 1 года	Самара	0	0	9	34,6	17	65,4	26	8,0
	Ханты-Мансийск	0	0	2	25,0	6	75,0	8	17,8
	Всего	0	0	11	32,4	23	67,6	34	9,2
Бросил более 1 года	Самара	2	3,7	14	25,9	38	70,4	54	16,7
	Ханты-Мансийск	0	0	4	57,1	3	42,9	7	15,6
	Всего	2	3,3	18	29,5	41	67,2	61	16,5
Никогда не курили	Самара	0	0	3	21,4	11	78,6	14	4,3
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	0	0	3	21,4	11	78,6	14	3,8
Нет данных	Самара	0	0	0	0	5	100	5	1,5
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	0	0	0	0	5	100	5	1,4

Как видно из таблицы 3.7. и рисунка 3.5. большинство активных курильщиков находились в возрасте от 60 до 69 лет – 45,1 % (n=115) и от 50 до 59 лет – 38,9% (n=99) – доли этих групп сопоставимы ($p>0,1$). Статистически значимо меньше ($p<0,001$) участников продолжали курить в возрастных диапазонах до 49 лет (7,0%; n=18) и старше 70 лет (9,0; n=23).

Рисунок 3.5. Распределение активных курильщиков из числа участников когортных исследований по возрасту.



Среди бросивших курить как менее, так и более 1 года назад распределение было сходным – наибольшие доли пришлись на возрастные интервалы 50-59 лет (44,1% и 34,4%) и 60-69 лет (35,3% и 34,4%). Доли участников моложе 49 и старше 70 лет были существенно меньше ($p<0,001$) (таб. 3.7.). Для никогда не куривших лиц возрастные доли оказались сходными ($p>0,1$).

Таблица 3.7. Распределение участников когортных исследований по статусу курильщика по возрасту.

Статус	Регион	До 49 лет		50-59 лет		60-69 лет		Более 70 лет		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Курят	Самара	17	7,6	86	38,2	101	44,9	21	9,3	225	69,4
	Ханты-Мансийск	1	3,3	13	43,3	14	46,7	2	6,7	30	66,7
	Всего	18	7,0	99	38,9	115	45,1	23	9,0	255	61,0
Бросили менее 1 года	Самара	2	7,7	11	42,3	9	34,6	4	15,4	26	8,0
	Ханты-Мансийск	1	12,5	4	50	3	37,5	0	0	8	17,8
	Всего	3	8,8	15	44,1	12	35,3	4	11,8	34	9,2
Бросили более 1 года	Самара	1	1,9	18	33,3	19	35,1	16	29,7	54	16,7
	Ханты-Мансийск	0	0	3	42,8	2	28,6	2	28,6	7	15,6
	Всего	1	1,6	21	34,4	21	34,4	18	29,5	61	16,5
Никогда не курили	Самара	2	10,5	9	47,4	6	31,6	2	10,5	19	5,9
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	2	10,5	9	47,4	6	31,6	2	10,5	19	5,1

Как представлено в таблице 3.8. и на рисунке 3.6., в целом доля мужчин среди активных курильщиков оказалась ожидаемо выше – 78,8% (n=201) против 21,2% (n=54) женщин ($p<0,001$). Любопытно, что среди бросивших курить участников как менее, так и более 1 года назад доля женщин была существенно ($p<0,05$) выше, чем среди активных курильщиков – 35,3% против 64,7% и 44,3% против 55,7%. Соответственно, среди никогда не куривших участников несомненно преобладали женщины (79,0% против 21,0%; $p<0,001$). Статистически значимых межрегиональных различий в ходе анализа по гендерному признаку по признаку курения зафиксировано не было.

Рисунок 3.6. Распределение участников когортных исследований по статусу курильщика и полу.

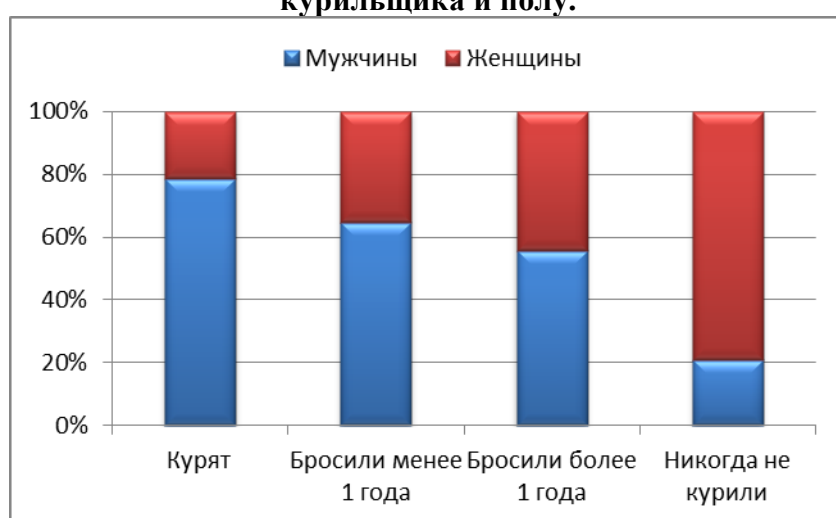


Таблица 3.8. Распределение участников когортных исследований по статусу курильщика и полу.

Статус	Регион	Пол					
		Мужчины		Женщины		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%
Курят	Самара	175	77,8	50	22,2	225	69,4
	Ханты-Мансийск	26	86,7	4	13,3	30	66,7
	Всего	201	78,8	54	21,2	255	69,1
Бросили менее 1 года	Самара	18	69,2	8	30,8	26	8,0
	Ханты-Мансийск	4	50,0	4	50,0	8	17,8
	Всего	22	64,7	12	35,3	34	9,2
Бросили более 1 года	Самара	30	55,6	24	44,4	54	16,7
	Ханты-Мансийск	4	57,1	3	42,9	7	15,6
	Всего	34	55,7	27	44,3	61	16,5
Никогда не курили	Самара	4	21,0	15	79,0	19	5,9
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	0	0
	Всего	4	21,0	15	79,0	19	5,9

Из таблицы 3.9. и рисунка 3.7. видно что наибольшие, сопоставимые ($p>0,1$) доли среди курящих участников исследования составили лица, практикующие вредную

привычку в течение 30-39 лет (37,1%; n=137) и 40-49 лет (32,6%; n=114). Остальные группы были статистически значимо ($p<0,001$) меньше – 5,4% (менее 9 лет), 4,0% (10-19 лет), 6,3% (20-29 лет) и 12,6% (более 50 лет). Причём распределение в обоих регионах было аналогичным. Таким образом, среди курящих участников статистически значимое большинство ($p=0,00001$) злоупотребляло табакокурением свыше 30 лет – 295 из 350 человек (84,3%).

Рисунок 3.7. Распределение курящих участников когортных исследований по сроку курения.

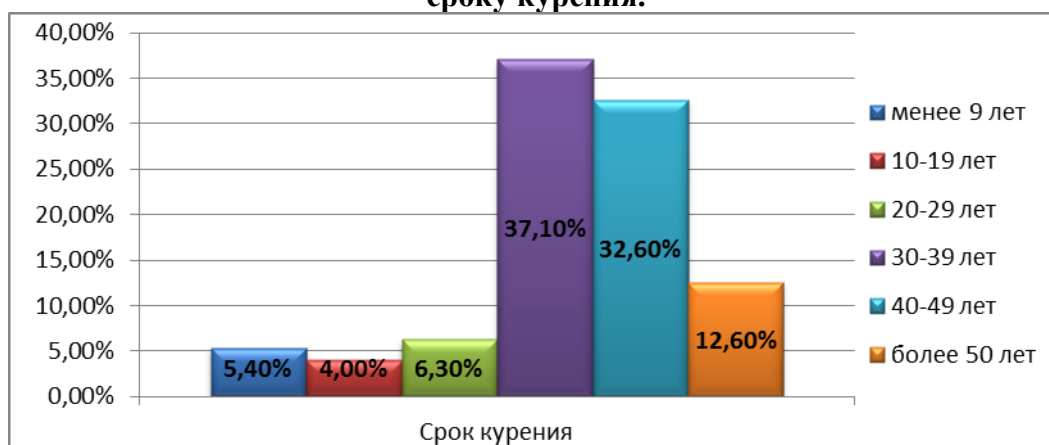


Таблица 3.9. Распределение курящих участников когортных исследований в зависимости по сроку курения.

Регион	Срок курения (лет)												Всего курящих	
	< 9		10-19		20-29		30-39		40-49		>50 лет			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	19	6,2	13	4,3	20	6,6	119	36,7	95	31,1	39	12,8	305	100,0
Ханты-Мансийск	0	0	1	2,2	2	4,4	18	40,0	19	42,2	5	11,1	45	100,0
Всего	19	5,4	14	4,0	22	6,3	137	37,1	114	32,6	44	12,6	350	100,0

При использовании показателя пачко/лет (pack-years), получающего в настоящее время всё большее распространение установлено, что у большинства участников этот показатель находился в диапазоне 30-49 лет (n=138), на остальные периоды пришлось меньшие доли ($p<0,01$) пациентов – менее 30 лет – 19,0%, 50-69 лет 9,5% и более 70 лет – 26,6% (таб. 3.10.). Индекс курения (пачко/лет) рассчитывается по формуле: ИК (пачко/лет) = (количество выкуриваемых сигарет в день) * (стаж курения; годы) / 20.

Таблица 3.10. Распределение курящих участников когортных исследований по фактору индекса курения (pack-years).

Регион	<30 лет		30-49л.		50-69л.		≥70л.		Нет данных		Всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	60	18,5	121	37,3	31	9,6	87	26,9	25	7,7	324	100,0
Ханты-Мансийск	10	22,2	17	37,8	4	8,9	11	24,4	3	6,7	45	100,0
Всего	70	19,0	138	37,4	35	9,5	98	26,6	28	7,6	369	100,0

Из 89 обследованных с подозрением на РЛ курило 86 (96,2%). Среди курящих участников когортных исследований, у которых при НДКТ высказано предположение о наличии РЛ статистически значимо ($p < 0,001$) преобладали лица, курившие свыше 30 лет – 83,7% ($n=72$). Причём максимальные доли (сопоставимые, $p > 0,1$) пришлось на сроки курения 30-39 лет (33,7%) и 40-49 лет (30,2%). Несколько меньше было участников со сроком курения свыше 50 лет (19,7%), а доли курящих менее 9 лет (4,7%), 10-19 лет (7,0%) и 20-29 лет (4,7%) были достоверно ($p < 0,001$) меньше (таб. 3.11., рис. 3.8.). Доказанных различий между обоими регионами не обнаружены ($p > 0,1$).

Рисунок 3.8. Распределение курящих участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого по фактору срока курения.

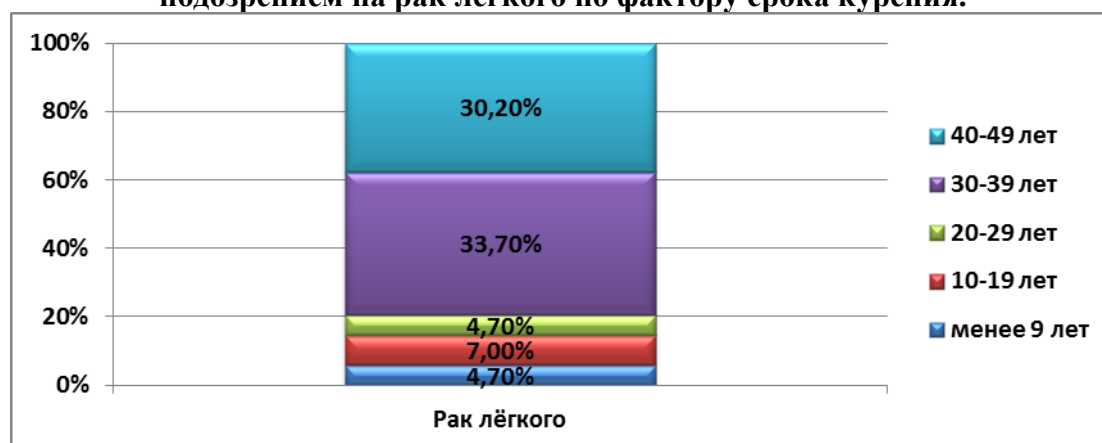


Таблица 3.11. Распределение курящих участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого по фактору срока курения.

Регион	Срок курения (лет)												Всего	
	< 9		10-19		20-29		30-39		40-49		>50 лет			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	4	5,3	6	7,9	4	5,3	26	34,2	21	27,6	15	19,7	76	100,0
Ханты-Мансийск	0	0	0	0	0	0	3	30,0	5	50,0	2	20,0	10	100,0
Всего	4	4,7	6	7,0	4	4,7	29	33,7	26	30,2	17	19,8	86	100,0

Как видно из таблицы 3.12. подавляющее большинство ($p < 0,001$) участников с подозрением на РЛ, без различий по регионам, курили сигареты – 88,4% ($n=76$). Курильщиков без системы оказалось только 9,3% ($n=8$), а на предпочитающих курить папиросы и трубку пришлось только по 1,2% ($n=1$).

Таблица 3.12. Распределение курящих участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого по виду курения.

Регион	Сигареты		Папиросы		Трубка		Без системы		Всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	69	90,8	1	1,3	1	1,3	5	6,6	76	100,0
Ханты-Мансийск	7	70	0	0	0	0	3	30,0	10	100,0
Всего	76	88,4	1	1,2	1	1,2	8	9,3	86	100,0

Закономерно возникновение рака легкого было связано и с интенсивностью курения (таб. 3.13., рис. 3.9.). Так, большинство участников когортных исследований подозрением на РЛ курили более 20 раз в сутки – 87,2% ($n=75$; $p<0,001$). Причём наибольшая доля пришлась на интенсивность курения 20-29 эпизодов в сутки (47,7%), более 40 (25,6%) и 30-39 (14,0%). Значимо меньше ($p<0,001$) были доли курильщиков с интенсивностью от 1 до 9 эпизодов в сутки (5,8%) и 10-19 (7,0%).

Рисунок 3.9. Распределение курящих участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого по фактору интенсивности курения.

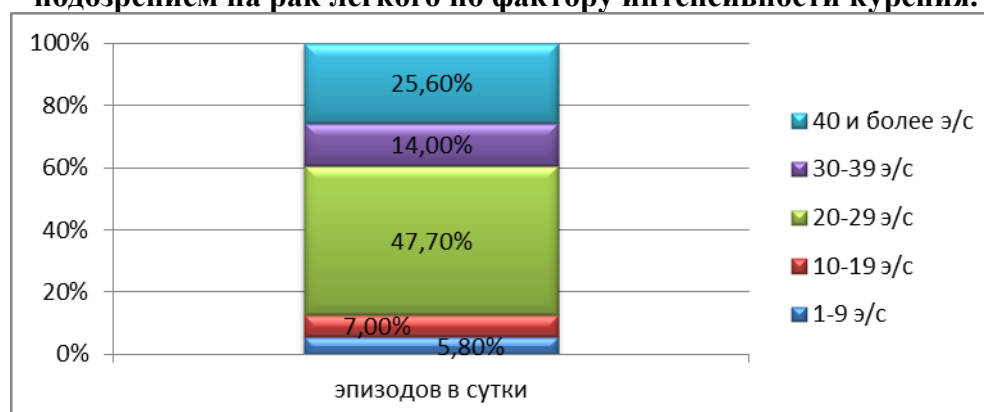


Таблица 3.13. Распределение курящих участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого по фактору интенсивности курения (эпизодов в сутки).

Регион	Интенсивность курения и РЛ (эпизодов в сутки)											
	1-9		10-19		20-29		30-39		40 и более		Всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	5	6,6	6	7,9	33	43,4	12	15,8	20	26,3	76	100,0
Ханты-Мансийск	0	0	0	0	8	80,0	0	0	2	20,0	10	100,0
Всего	5	5,8	6	7,0	41	47,7	12	14,0	22	25,6	86	100,0

При использовании индекса «pack-years» для оценки взаимосвязи интенсивности и срока курения с риском возникновением РЛ установлено, что у большинства пациентов этой группы – 66,3% этот показатель превышал 30 лет (таб. 3.14.). На долю курильщиков с индексом менее 30 лет пришлось 22,5% участников исследования – статистически значимо меньше ($p<0,001$).

Таблица 3.14. Распределение курящих участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого по интенсивности курения (индекс pack-years).

Регион	<30 лет		30-49л.		50-69л.		≥70л.		Нет данных		Всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	17	21,5	25	31,6	7	8,9	22	27,8	8	10,1	79	100,0
Ханты-Мансийск	3	30,0	3	30,0	1	10,0	1	10,0	2	20,0	10	100,0
Всего	20	22,5	28	31,5	8	9,0	23	25,8	10	11,2	89	100,0

3.3. Характеристика контингента лиц, вошедших в когортные исследования с подозрением на наличие рака легкого по факторам наследственности, наличию сопутствующей патологии и профессиональных вредностей.

Из 89 участников когортных исследований эффективности НДКТ, у которых высказано подозрение на наличие РЛ онкологическая патология у ближайших кровных родственников (родители, родные братья и сёстры) отмечена у 37,1%, что было статистически значимо меньше, чем доля обследованных без злокачественных опухолей в роду (62,9%; $p=0,0003$). Причём большинство участников отметило только 1 родственника с онкопатологией (34,8%), у 2 родственников опухоли были в 2,3% случаев, а более 3 не зафиксировано ни разу (таб. 3.15.).

Таблица 3.15. Распределение участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого по фактору наследственности

Регион	Нет		Есть онкопатология у родственников (кол-во)								Всего	
			Всего		1		2		более 3			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	47	59,5	32	40,5	30	38,0	2	2,5	0	0	79	100,0
Ханты-Мансийск	9	90,0	1	10,0	1	10,0	0	0	0	0	10	100,0
Всего	56	62,9	33	37,1	31	34,8	2	2,3	0	0	89	100,0

Среди участников с подозрением на РЛ большинство (56,2% против 43,8%; $p=0,03$) указало на перенесённые в прошлом пневмонии. В основном это были однократные острые воспаления лёгких (50,6%), у 4,5% они отмечены дважды и у 1,1% более 4 раз (таб. 3.16.).

Таблица 3.16. Перенесённые в прошлом пневмонии у участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого.

Регион	Не было		Были пневмонии (кол-во)										Всего	
			Всего		1		2		3		4 и более			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	32	40,5	47	59,5	42	53,2	4	5,1	0	0	1	1,3	79	100,0
Ханты-Мансийск	7	70,0	3	30,0	3	30,0	0	0	0	0	0	0	10	100,0
Всего	39	43,8	50	56,2	45	50,6	4	4,5	0	0	1	1,1	89	100,0

Не удалось обнаружить взаимосвязи между наличием профессиональных вредностей и обнаружением РЛ в изучаемом контингенте (таб. 3.17.). Так, у большинства участников ($p=0,004$) профессиональных вредностей не было (59,6 против 40,4%). Все эти факторы распределялись по обоим регионам без существенных различий ($p>0,1$).

Таблица 3.17. Распределение участников когортных исследований с подозрением на рак лёгкого по фактору наследственности

Регион	Профессиональные вредности				Всего	
	Да		Нет			
	N	%	N	%	N	%
Самара	31	39,2	48	60,8	79	100,0
Ханты-Мансийск	5	50,0	5	50,0	10	100,0
Всего	36	40,4	53	59,6	89	100,0

3.4. Характеристика контингента лиц, вошедших в когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого по наличию жалоб.

В целом те или иные жалобы предъявляли свыше половины участников когортных исследований – 57,2% против 42,8% ($p < 0,001$). При анализе наличия жалоб в зависимости от возраста обнаружено, что предсказуемо наибольшее количество жалоб было свойственно возрастным группам 50-59 лет (43,1%) и 60-69 лет (40,3%). В двух других группах жалобы отмечены существенно ($p < 0,001$) реже (таб. 3.18., рис. 3.10.).

Одну жалобу предъявляли 40,9% участников, а несколько – 16,3%. Чаще как единичные, так и множественные жалобы вновь отмечены в интервалах 50-59 лет (45,7% и 36,7%) и 60-69 лет (37,7% и 46,7%).

Болевой синдром в области грудной клетки отсутствовал у подавляющего большинства обследованных (93,8%; $n=346$; $p=0,00001$), а отмечен, соответственно у 6,2% ($n=23$) участников (таб. 3.17., рис. 3.10.). Болевые ощущения статистически значимо вновь преобладали в возрастных группах 50-59 лет и 60-69 лет ($p < 0,001$).

Подобное распределение было свойственно как Самарскому, так и Ханты-Мансийскому регионам, без существенных различий между ними по всем позициям.

Рисунок 3.10. Распределение участников когортных исследований по наличию жалоб.

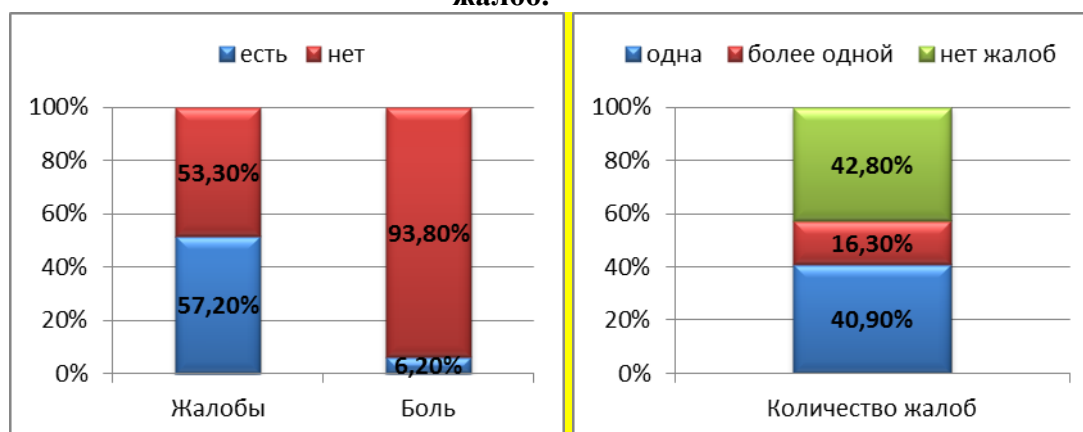


Таблица 3.18. Распределение участников когортных исследований эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого по наличию жалоб (расчёты от общего числа; n=369).

Жалобы	Регион	До 49 лет		50-59 лет		60-69 лет		Более 70 лет		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Есть жалобы	Самара	10	5,3	82	43,1	77	40,6	21	11,0	190	58,7
	Ханты-Мансийск	1	4,8	9	42,9	8	38,1	3	14,3	21	46,7
	Всего	11	5,2	91	43,1	85	40,3	24	11,4	211	57,2
Нет жалоб	Самара	12	9,0	42	31,3	58	43,3	22	16,4	134	41,3
	Ханты-Мансийск	1	4,1	11	45,8	11	45,8	1	4,1	24	53,3
	Всего	13	8,2	53	33,5	69	43,7	23	14,6	158	42,8
Одна жалоба	Самара	8	5,7	63	45,0	53	37,9	16	11,4	140	43,2
	Ханты-Мансийск	0	0	6	54,5	4	36,4	1	9,1	11	24,4
	Всего	8	5,3	69	45,7	57	37,7	17	11,2	151	40,9
Много жалоб	Самара	2	4,0	19	38,0	24	48,0	5	10,0	50	15,4
	Ханты-Мансийск	1	10,0	3	30,0	4	40,0	2	20,0	10	22,2
	Всего	3	5,0	22	36,7	28	46,7	7	11,6	60	16,3
Есть боль	Самара	0	0	9	45,0	5	25,0	6	30,0	20	6,17
	Ханты-Мансийск	0	0	2	66,7	0	0	1	33,3	3	6,7
	Всего	0	0	11	47,8	5	21,8	7	30,4	23	6,2
Нет боли	Самара	22	7,2	115	37,8	130	42,8	37	12,2	304	93,8
	Ханты-Мансийск	2	4,8	18	42,9	19	45,2	3	7,1	42	93,3
	Всего	24	6,9	133	38,4	149	43,1	40	11,6	346	93,8

Чаще ($p < 0,001$) жалобы предъявляли мужчины (64,5% против 35,5%), обычно они были множественными (60,0% против 40,0%; $p < 0,001$). Болевые ощущения в области грудной клетки женщин также беспокоили реже (28,6% против 71,4%; $p < 0,001$). По всем показателям доли участников в обоих регионах были идентичны (таб. 3.19., рис. 3.11).

Рисунок 3.11. Распределение участников когортных исследований по наличию жалоб и полу.

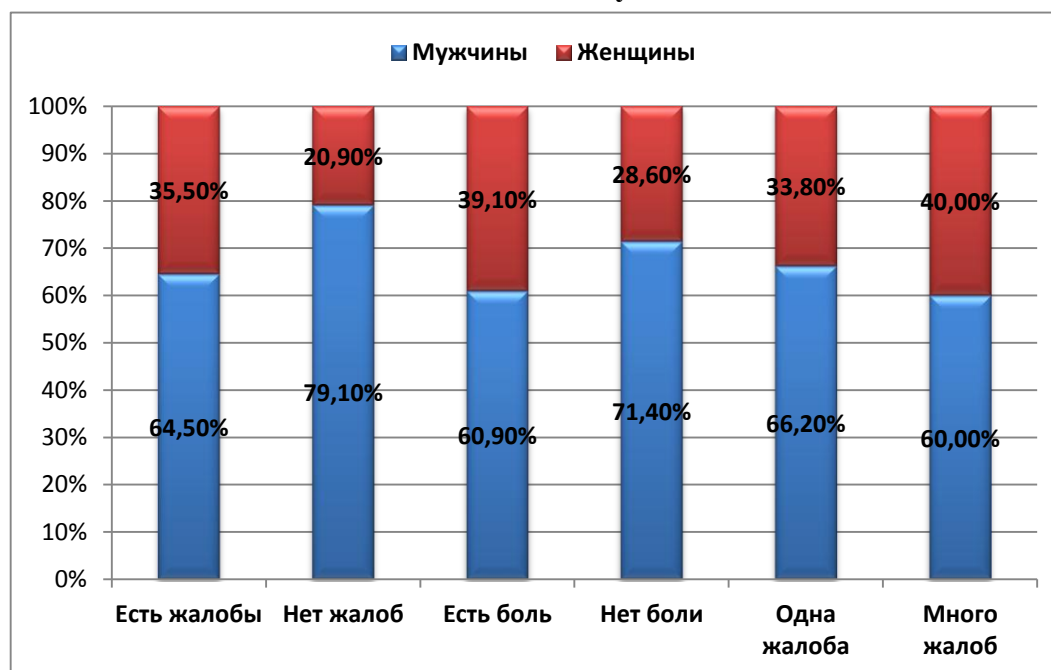
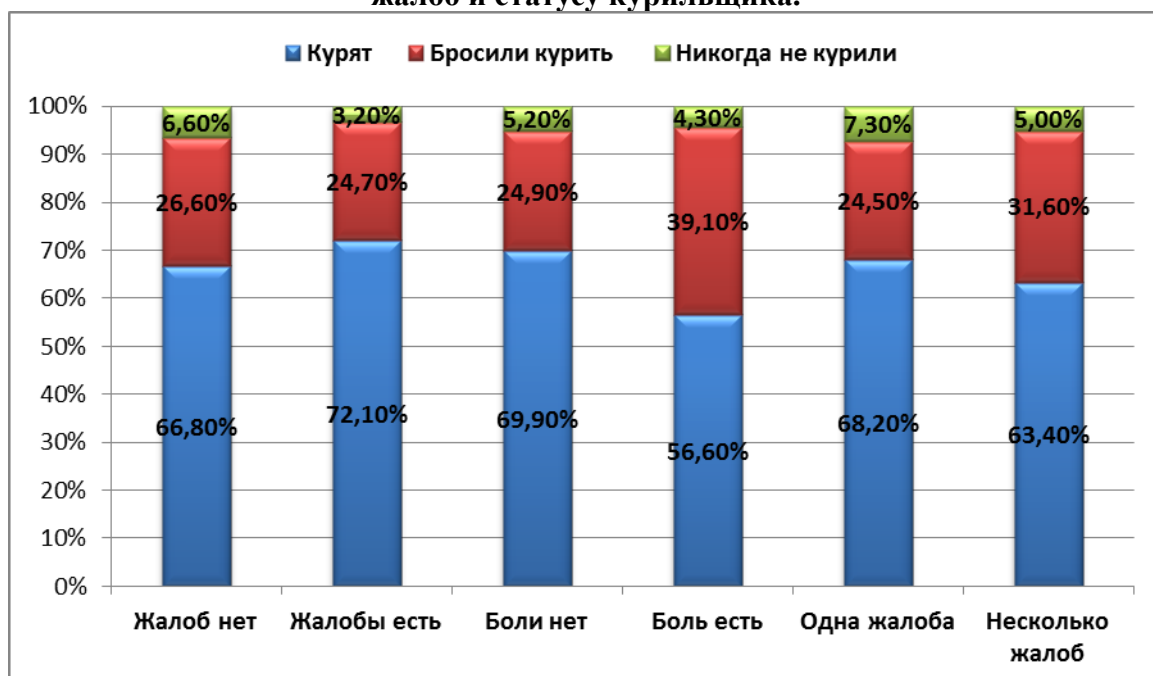


Таблица 3.19. Распределение участников когортных исследований по наличию жалоб и полу.

Жалобы	Регион	Мужчины		Женщины		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%
Есть жалобы	Самара	124	65,3	66	34,73	190	58,7
	Ханты-Мансийск	12	57,1	9	42,9	21	46,7
	Всего	136	64,5	75	35,5	211	57,2
Нет жалоб	Самара	103	76,9	31	23,1	134	41,3
	Ханты-Мансийск	22	91,7	2	8,3	24	53,3
	Всего	125	79,1	33	20,9	158	42,8
Одна жалоба	Самара	94	67,1	46	32,9	140	43,2
	Ханты-Мансийск	6	54,5	5	45,5	11	24,4
	Всего	100	66,2	51	33,8	151	40,9
Много жалоб	Самара	30	60,0	20	40,0	50	15,4
	Ханты-Мансийск	6	60,0	4	40,0	10	22,2
	Всего	36	60,0	24	40,0	60	16,3
Есть боль	Самара	12	60,0	8	40,0	20	6,17
	Ханты-Мансийск	2	66,7	1	33,3	3	6,7
	Всего	14	60,9	9	39,1	23	6,2
Нет боли	Самара	215	70,7	89	29,3	304	93,8
	Ханты-Мансийск	32	76,2	10	23,8	42	93,3
	Всего	247	71,4	99	28,6	346	93,8

Рисунок 3.12. Распределение участников когортных исследований по наличию жалоб и статусу курильщика.



Отмечена прямая взаимосвязь между фактором курения и наличием жалоб у участников когортных исследований (таб. 3.20., рис. 3.12.). Так, в основном те или иные жалобы предъявляли активные практикующие курильщики (66,8%; n=141;

$p < 0,001$). На бросивших курить в общей сложности пришлось 26,6% (9,5% + 16,4%). Никогда не курившие лица жаловались статистически значимо ($p < 0,001$) реже представителей прочих групп – 6,6% ($n=14$). Причём у курильщиков достоверно больше было как отдельных (68,2%), так и множественных жалоб (63,4%). Существенно ($p < 0,001$) больше курильщиков было среди участников, которых беспокоил болевой синдром (56,6% активных и 39,1% бросивших), чем в группе никогда не куривших (4,3%). Важно, что в группах обследованных лиц, прекративших курить наличие жалоб и их количество статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшались (66,8% против 26,6%). Существенных различий в этих показателях между регионами не выявлено ($p > 0,1$).

Таблица 3.20. Распределение жалоб участников когортных исследований эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого по наличию жалоб и статусу курильщика.

Жалобы	Регион	Курят		Бросили менее 1 года		Бросили более 1 года		Никогда не курили		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Есть жалобы	Самара	129	67,9	15	7,9	32	16,8	14	7,4	190	58,7
	Ханты-Мансийск	12	57,1	5	23,8	4	19,1	0	0	21	46,7
	Всего	141	66,8	20	9,5	36	17,1	14	6,6	211	57,2
Нет жалоб	Самара	96	71,7	11	8,2	22	16,4	5	3,7	134	41,3
	Ханты-Мансийск	18	75,0	3	12,5	3	12,5	0	0	24	53,3
	Всего	114	72,1	14	8,9	25	15,8	5	3,2	158	42,8
Одна жалоба	Самара	95	67,8	11	7,9	23	16,4	11	7,9	140	43,2
	Ханты-Мансийск	8	17,8	1	2,2	2	4,4	0	0	11	24,4
	Всего	103	68,2	12	7,9	25	16,6	11	7,3	151	40,9
Много жалоб	Самара	34	68,0	4	8,0	9	18,0	3	6,0	50	15,4
	Ханты-Мансийск	4	40,0	4	40,0	2	20,0	0	0	10	22,2
	Всего	38	63,4	8	13,3	11	18,3	3	5,0	60	16,3
Есть боль	Самара	10	50,0	1	5,0	8	40,0	1	5,0	20	6,17
	Ханты-Мансийск	3	100	0	0	0	0	0	0	3	6,7
	Всего	13	56,6	1	4,3	8	34,8	1	4,3	23	6,2
Нет боли	Самара	215	70,8	25	8,2	46	15,1	18	5,9	304	93,8
	Ханты-Мансийск	27	64,3	8	19,0	7	16,7	0	0	42	93,3
	Всего	242	69,9	33	9,6	53	15,3	18	5,2	346	93,8

Интенсивность курения также оказала непосредственное влияние, как на наличие жалоб, так и на их количество, а также на присутствие болевого синдрома (таб. 3.21., рис. 3.13.). Так, в основном те или иные жалобы предъявляли активные курильщики практикующие вредную привычку от 11 до 30 эпизодов в сутки (67,9%; $n=89$). В целом интенсивно курящие (более 10 раз в сутки) участники с жалобами составляли статистически значимое большинство (85,5%; $n=112$ против 14,5%; $n=19$; $p < 0,001$). Существенно меньше была доля обследованных лиц, куривших менее 10 раз в сутки, имевших множественные жалобы (13,2% $n=5$), а также болевой синдром (15,4%; $n=2$).

Рисунок 3.13. Распределение участников когортных исследований по наличию жалоб и интенсивности курения (эпизодов в сутки).

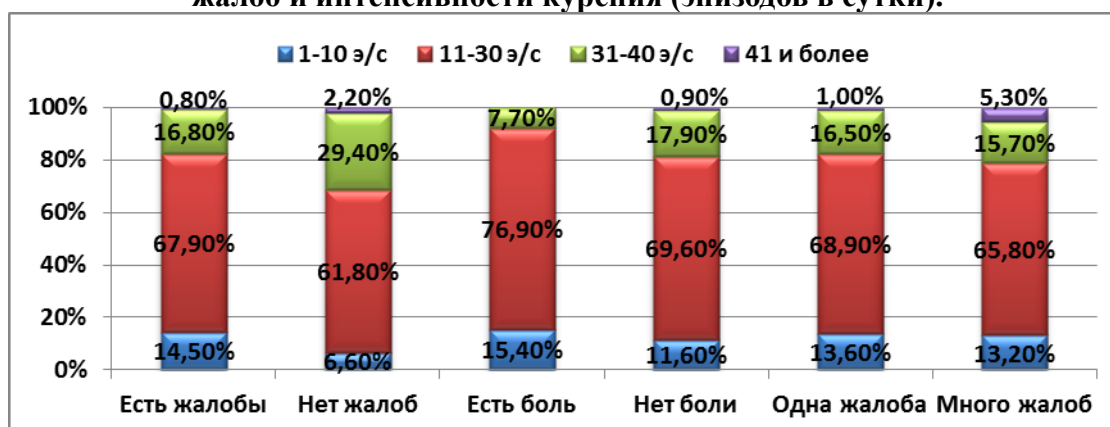


Таблица 3.21. Распределение жалоб участников когортных исследований по фактору интенсивности курения (эпизодов в сутки) и жалобам.

Жалобы	Регион	Эпизодов в сутки							
		1-10		11-30		31-40		41 и более	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Есть жалобы	Самара	19	14,7	89	69,0	20	15,5	1	0,8
	Ханты-Мансийск	0	0	7	77,8	2	22,2	0	0
	Всего	19	14,5	89	67,9	22	16,8	1	0,8
Нет жалоб	Самара	9	9,4	68	70,8	18	18,8	1	1,0
	Ханты-Мансийск	0	0	16	88,9	0	0	2	11,1
	Всего	9	6,6	84	61,8	40	29,4	3	2,2
Одна жалоба	Самара	14	14,7	65	68,4	15	15,8	1	1,1
	Ханты-Мансийск	0	0	6	75,0	2	25,0	0	0
	Всего	14	13,6	71	68,9	17	16,5	1	1,0
Много жалоб	Самара	5	14,7	24	70,6	5	14,7	0	0
	Ханты-Мансийск	0	0	1	25,0	1	25,0	2	50,0
	Всего	5	13,2	25	65,8	6	15,7	2	5,3
Есть боль	Самара	2	20,0	8	80,0	0	0	0	0
	Ханты-Мансийск	0	0	2	66,7	1	33,3	0	0
	Всего	2	15,4	10	76,9	1	7,7	0	0
Нет боли	Самара	26	12,1	149	69,3	38	17,7	2	0,9
	Ханты-Мансийск	0	0	7	77,8	2	22,2	0	0
	Всего	26	11,6	156	69,6	40	17,9	2	0,9

В исследовании была проанализирована и структура конкретных жалоб в изучаемом контингенте. При этом установлено, что наиболее распространёнными жалобами оказались сухой кашель 31,7% (лидирующая позиция $p < 0,001$), одышка 18,4%, затем со статистически значимым отставанием ($p < 0,001$) – боль в грудной клетке (6,2%), приступы удушья (4,9%), слабость (3,5%), головная боль (1,6%). Жалобы, идентифицированные участниками, как прочие составили 11,1%. Расчёты произведены от общего числа обследованных ($n=369$), в ряде случаев имелось сочетание разных жалоб, что определяет некоторую статистическую неоднородность.

Межрегиональных различий, представляющих статистический интерес, не выявлено (таб. 3.22., рис. 3.14.).

Рисунок 3.14. Распределение участников когортных исследований по наличию конкретных жалоб.

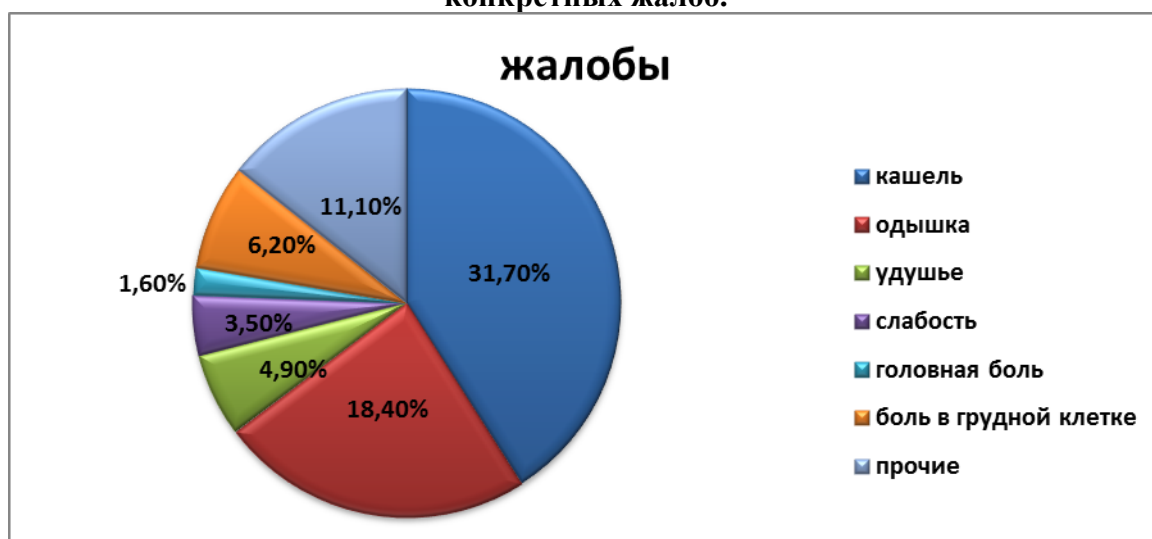


Таблица 3.22. Распределение конкретных жалоб участников когортных исследований в различных возрастных диапазонах.

Жалобы	Регион	До 49 лет		50-59 лет		60-69 лет		Более 70 лет		ИТОГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Кашель	Самара	5	4,7	50	47,2	46	43,4	5	4,7	106	32,7
	Ханты-Мансийск	1	9,0	3	27,3	5	45,5	2	18,2	11	24,4
	Всего	6	5,1	53	45,3	51	43,6	7	6,0	117	31,7
Одышка	Самара	3	5,8	17	32,7	29	55,7	3	5,8	52	16,0
	Ханты-Мансийск	1	14,3	3	42,9	3	42,8	0	0	7	15,6
	Всего	4	6,8	29	49,2	32	54,2	3	5,1	68	18,4
Удушье	Самара	1	5,9	5	29,4	11	64,7	0	0	17	5,2
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	1	100	0	0	1	2,2
	Всего	1	5,6	5	27,7	12	66,7	0	0	18	4,9
Слабость	Самара	0	0	4	40,0	4	40,0	2	20,0	10	3,1
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	2	66,7	1	33,3	3	6,7
	Всего	0	0	4	30,8	6	46,2	3	23,0	13	3,5
Головная боль	Самара	0	0	3	50,0	3	50,0	0	0	6	1,9
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	0	0	3	50,0	3	50,0	0	0	6	1,6
Боль в грудной клетке	Самара	0	0	10	50,0	5	25,0	5	25,0	20	6,2
	Ханты-Мансийск	0	0	2	66,7	0	0	1	33,3	3	6,7
	Всего	0	0	12	52,2	5	21,7	6	26,1	23	6,2
Прочие жалобы	Самара	1	2,9	16	45,7	12	34,3	6	17,1	35	10,8
	Ханты-Мансийск	0	0	3	50,0	2	33,3	1	16,7	6	13,3
	Всего	1	2,4	19	46,3	14	3,4	7	17,0	41	11,1

Закономерно, что с возрастом нарастало и количество каждой из конкретных жалоб. Причём для каждой из них максимальные доли были свойственны возрастным периодам 50-59 лет и 60-69 лет – для кашля (45,3% и 43,6%), одышки (49,2% и 54,2%),

удушья (27,7% и 66,7%), слабости (30,8% и 46,2%). Статистически значимых различий между регионами не было.

Статистически значимо ($p < 0,001$) чаще мужчины предъявляли жалобы на кашель (62,8% против 37,2%); одышку (63,9% против 36,1%); слабость (84,6% против 15,4%); головную боль (83,3% против 16,7%). Хотя на удушье и боль в грудной клетке у мужчин жалобы тоже были чаще (57,9% и 62,5%, соответственно), достоверных различий между этими подгруппами не установлено (таб. 3.23., рис. 3.15.).

Рисунок 3.15. Распределение участников когортных исследований по наличию конкретных жалоб и полу.

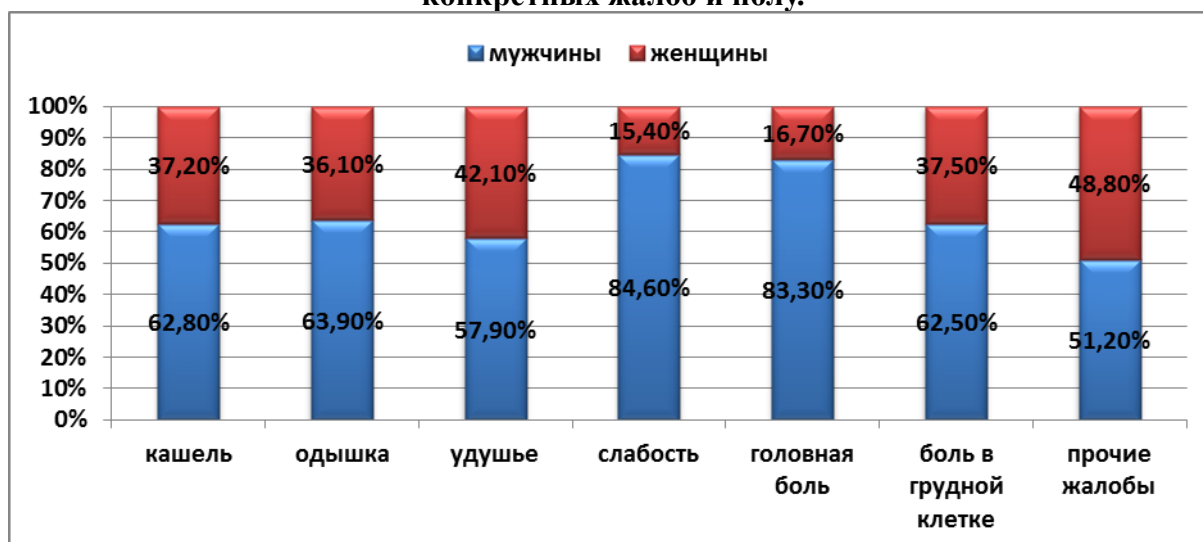


Таблица 3.23. Распределение конкретных жалоб участников когортных исследований в зависимости от пола.

Жалобы	Регион	Мужчины		Женщины		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%
Кашель	Самара	69	63,3	40	36,7	109	33,6
	Ханты-Мансийск	7	58,3	5	41,7	12	26,7
	Всего	76	62,8	45	37,2	121	32,8
Одышка	Самара	36	66,7	18	33,3	54	16,7
	Ханты-Мансийск	3	42,9	4	57,1	7	15,6
	Всего	39	63,9	22	36,1	61	16,5
Удушье	Самара	11	61,1	7	38,9	18	5,6
	Ханты-Мансийск	0	0	1	100	1	2,2
	Всего	11	57,9	8	42,1	19	5,1
Слабость	Самара	9	90,0	1	10,0	10	3,1
	Ханты-Мансийск	2	66,7	1	33,3	3	6,7
	Всего	11	84,6	2	15,4	13	3,5
Головная боль	Самара	5	83,3	1	16,7	6	1,8
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	0	0
	Всего	5	83,3	1	16,7	6	1,6
Боль в грудной клетке	Самара	13	61,9	8	38,1	21	6,5
	Ханты-Мансийск	2	66,7	1	33,3	3	6,7
	Всего	15	62,5	9	37,5	24	6,5
Прочие жалобы	Самара	17	48,6	18	51,4	35	10,8
	Ханты-Мансийск	4	66,7	2	33,3	6	13,3
	Всего	21	51,2	20	48,8	41	11,1

Рисунок 3.15. Распределение участников когортных исследований по наличию конкретных жалоб и статусу курильщика.

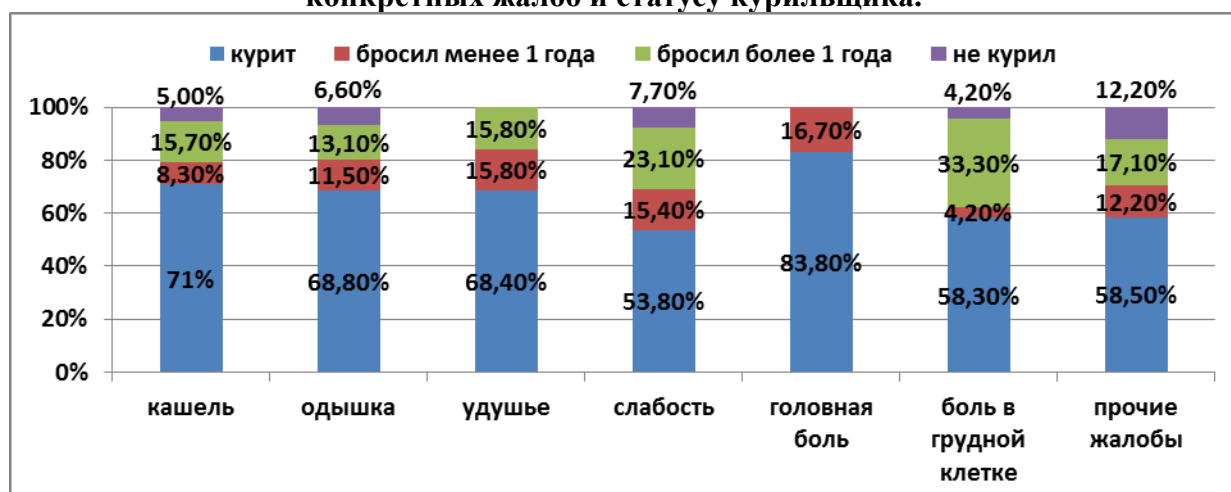


Таблица 3.24. Распределение конкретных жалоб участников когортных исследований и статусу курильщика.

Жалобы	Регион	Курит		Бросил менее 1 года		Бросил более 1 года		Не курили		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Кашель	Самара	78	71,6	9	8,2	16	14,7	6	5,5	109	33,6
	Ханты-Мансийск	8	66,7	1	8,3	3	25	0	0	12	26,7
	Всего	86	71,0	10	8,3	19	15,7	6	5,0	121	32,8
Одышка	Самара	40	74,0	3	5,6	7	13,0	4	7,4	54	16,7
	Ханты-Мансийск	2	28,6	4	57,1	1	14,3	0	0	7	15,6
	Всего	42	68,8	7	11,5	8	13,1	4	6,6	61	16,5
Удушье	Самара	13	72,2	2	11,1	3	16,7	0	0	18	5,6
	Ханты-Мансийск	0	0	1	100	0	0	0	0	1	2,2
	Всего	13	68,4	3	15,8	3	15,8	0	0	19	5,1
Слабость	Самара	5	50,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0	10	3,1
	Ханты-Мансийск	2	66,7	0	0	1	33,3	0	0	3	6,7
	Всего	7	53,8	2	15,4	3	23,1	1	7,7	13	3,5
Головная боль	Самара	5	83,3	1	16,7	0	0	0	0	6	1,8
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	5	83,3	1	16,7	0	0	0	0	6	1,6
Боль в грудной клетке	Самара	11	52,4	1	4,8	8	38,1	1	4,8	21	6,5
	Ханты-Мансийск	3	100	0	0	0	0	0	0	3	6,7
	Всего	14	58,3	1	4,2	8	33,3	1	4,2	24	6,5
Прочие жалобы	Самара	22	62,9	2	5,7	6	17,1	5	14,3	35	10,8
	Ханты-Мансийск	2	33,3	3	50,0	1	16,7	0	0	6	13,3
	Всего	24	58,5	5	12,2	7	17,1	5	12,2	41	11,1

Подавляющее большинство участников обоих когортных исследований, предъявляющих все упомянутые жалобы, относились к категории активных курильщиков. Так, кашель у них встречался в 71% случаев против 5,0%, слабость в 53,8% против 7,7%, боль в грудной клетке – в 58,3% против 4,2% (все различия значимы $p < 0,001$). А такие жалобы, как головная боль (83,3%), одышка (68,8%), приступы удушья (68,4%) и вовсе встречались только у активных курильщиков и отказавшихся от курения. Причём среди бросивших курить участников количество всех жалоб было существенно ($p < 0,001$) меньше, чем среди продолжающих злоупотреблять табаком (таб. 3.24., рис. 3.16.).

В целом профессиональные вредности статистически значимо не повлияли на структуру конкретных жалоб, по сравнению с лицами не имевшими их. Наиболее часто у лиц, указавших на наличие неблагоприятных условий труда, встречался кашель (12,5%), одышка (5,7%), приступы удушья (5,1%), слабость (3,5%). Вообще их количество было даже меньше (не значимо; $p > 0,1$), чем в целом среди всех участников исследования (таб. 3.25.), что можно объяснить повышенным вниманием к здоровью этой группы обследованных лиц.

Таблица 3.25. Распределение конкретных жалоб участников когортных исследований по наличию профессиональных вредностей.

Жалобы	Регион	Наличие профессиональных вредностей		Всего	
		N	%	N	%
Кашель	Самара	43	13,3	109	33,6
	Ханты-Мансийск	3	6,7	12	26,7
	Всего	46	12,5	121	32,8
Одышка	Самара	20	6,2	54	16,7
	Ханты-Мансийск	1	2,2	7	15,6
	Всего	21	5,7	61	16,5
Удушье	Самара	10	3,1	18	5,6
	Ханты-Мансийск	0	0	1	2,2
	Всего	10	2,7	19	5,1
Слабость	Самара	2	0,6	10	3,1
	Ханты-Мансийск	0	0	3	6,7
	Всего	2	0,5	13	3,5
Головная боль	Самара	3	0,9	6	1,8
	Ханты-Мансийск	0	0	0	0
	Всего	3	0,8	6	1,6
Боль в грудной клетке	Самара	10	3,1	21	6,5
	Ханты-Мансийск	0	0	3	6,7
	Всего	10	2,7	24	6,5
Прочие жалобы	Самара	9	2,8	35	10,8
	Ханты-Мансийск	2	4,4	6	13,3
	Всего	11	3,0	41	11,1

Анализ зависимости особенностей, структуры и количества жалоб от характера выявленной при НДКТ патологии показал, при подозрении на РЛ те или иные субъективные клинические проявления зафиксированы у статистически значимо большего количества участников (65,2% против 34,8%; $p < 0,001$). При туберкулёзном процессе и иной патологии количество обследованных лиц, предъявлявших жалобы также превышало количество бессимптомных участников (61,9% и 52,9%), однако для них различия были недостоверны ($p > 0,1$). При РЛ чаще отмечалось наличие болевого синдрома – 9,0%, чем при туберкулёзе (4,8%), прочей патологии (5,2%), у бессимптомных участников (5,8%) и в целом (6,2%), однако эти различия оказались незначимы ($p > 0,1$). Существенных отличий в количестве жалоб между участниками с различными видами патологии, включая и рак лёгкого, не обнаружено ($p > 0,1$) (таб. 3.26., рис. 3.16.).

Рисунок 3.16. Наличие жалоб у участников когортных исследований в зависимости от характера выявленной при НДКТ патологии.

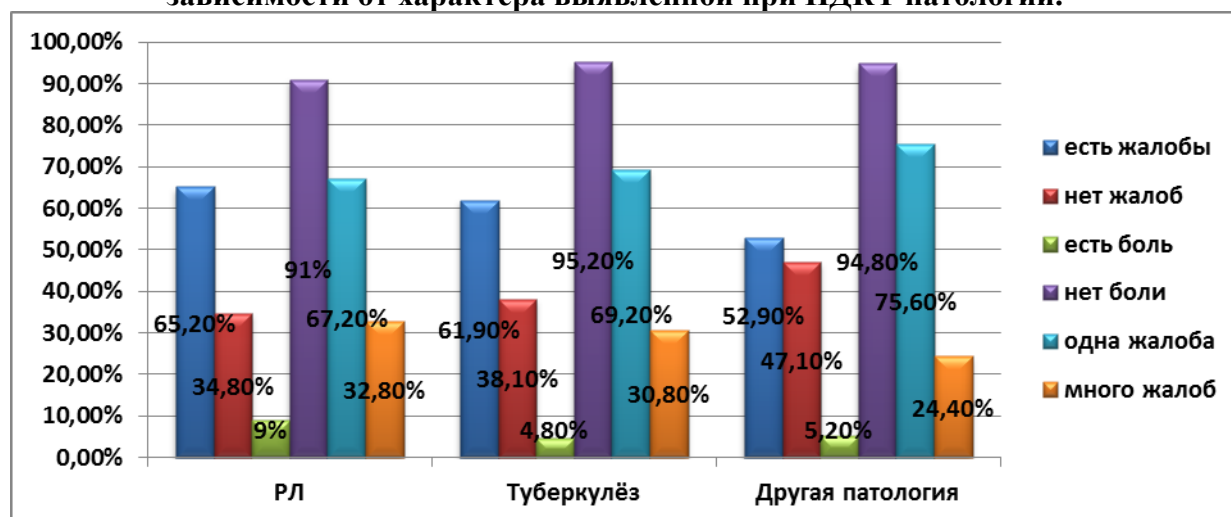


Таблица 3.26. Наличие жалоб у участников когортных исследований в зависимости от характера выявленной при НДКТ патологии.

Жалобы	Характер патологии						Без патологии		Всего	
	РЛ		Туберкулёз		Другая					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Есть жалобы	58	65,2	13	61,9	82	52,9	58	55,8	211	57,2
Нет жалобы	31	34,8	8	38,1	73	47,1	46	44,2	158	42,8
Всего	89	100,0	21	100,0	155	100,0	104	100,0	369	100,0
Есть боль	8	9,0	1	4,8	8	5,2	6	5,8	23	6,2
Нет боли	81	91,0	20	95,2	147	94,8	98	94,2	346	93,8
Всего	89	100,0	21	100,0	155	100,0	104	100,0	369	100,0
Одна жалоба	39	67,2	9	69,2	62	75,6	38	71,7	148	71,8
Много жалоб	19	32,8	4	30,8	20	24,4	15	28,3	58	28,2
Всего	58	100,0	13	100,0	82	100,0	53	100,0	206	100,0

Оценивая структуру и характер конкретных жалоб при различных видах патологии, выявленной в ходе когортных исследований установлено, что существенных различий в частоте проявления кашля, одышки приступов удушья, слабости, головной боли и болев в грудной клетке, а также прочих жалоб не выявлено ($p>0,1$) (таб. 3.27., рис. 3.17.). Такое распределение и его статистическая ценность были свойственны обоим регионам.

Рисунок 3.17. Наличие конкретных жалоб у участников когортных исследований в зависимости от характера выявленной при НДКТ патологии.

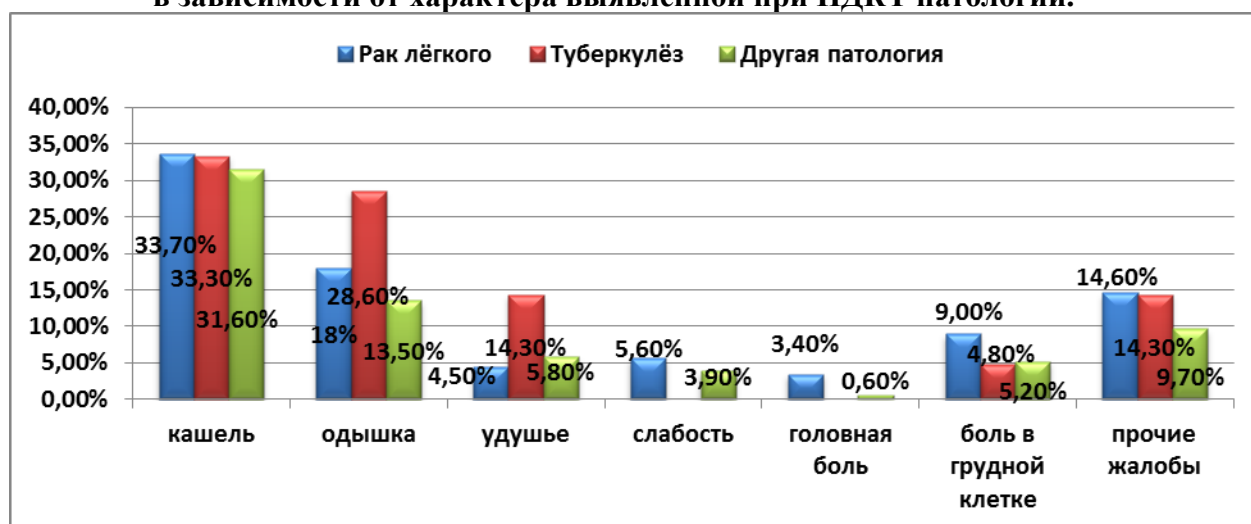


Таблица 3.27. Наличие конкретных жалоб у участников когортных исследований в зависимости от характера выявленной при НДКТ патологии.

Жалобы	Наличие	Характер патологии						Без патологии		Всего	
		РЛ		Туберкулёз		Другая					
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Кашель	Есть	30	33,7	7	33,3	49	31,6	35	33,7	121	32,8
	Нет	59	66,3	14	66,7	106	68,4	69	66,3	248	67,2
	Всего	89		21		155		104		369	
Одышка	Есть	16	18,0	6	28,6	21	13,5	18	17,3	61	16,5
	Нет	73	82,0	15	71,4	134	86,5	86	82,7	308	83,5
	Всего	89		21		155		104		369	
Удушье	Есть	4	4,5	3	14,3	9	5,8	3	2,9	19	
	Нет	85	95,5	18	85,7	146	94,2	101	97,1	350	
	Всего	89		21		155		104		369	
Слабость	Есть	5	5,6	0	0	6	3,9	2	1,9	13	
	Нет	84	94,4	21	100,0	149	96,1	102	98,1	356	
	Всего	89		21		155		104		369	
Головная боль	Есть	3	3,4	0	0	1	0,6	2	1,9	6	
	Нет	86	96,6	21	100,0	154	99,4	102	98,1	363	
	Всего	89		21		155		104		369	
Боль в грудной клетке	Есть	8	9,0	1	4,8	8	5,2	6	5,8	23	
	Нет	81	91,0	20	95,2	147	94,8	98	94,2	346	
	Всего	89		21		155		104		369	
Прочие жалобы	Есть	13	14,6	3	14,3	15	9,7	10	9,6	41	11,1
	Нет	76	85,4	18	85,7	140	90,3	94	90,4	328	88,9
	Всего	89		21		155		104		369	

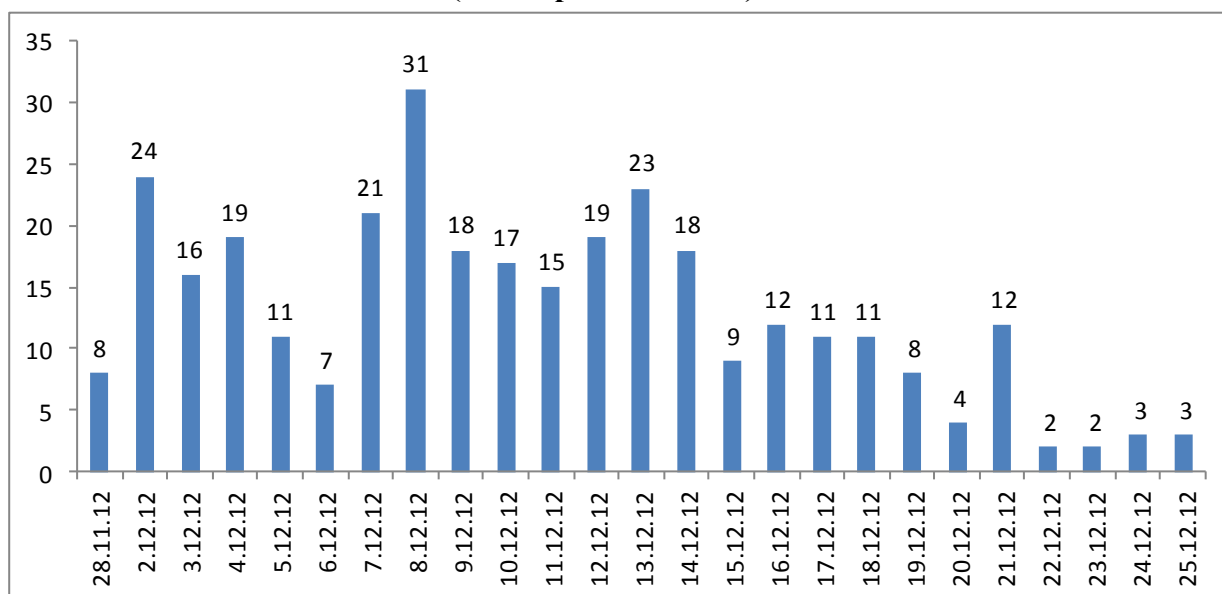
3.5. Характеристика контингента лиц, вошедших в когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого по темпу набора и количеству участников.

Принципы рекрутирования участников исследований в регионах значительно различались. В Самарской области, с помощью программы Фонда профилактики рака, в течение 1 месяца до начала программы и в течение всего периода её реализации проводилась интенсивная информационная кампания, адресованная лицам, потенциально подходящим под условия протокола – через медицинские и немедицинские каналы. К медицинским каналам относилось вовлечение в процесс рекрутирования районных специалистов (терапевтов, хирургов, онкологов, пульмонологов и др.), сотрудников флюорографических, рентгенологических и КТ-кабинетов, эндоскопических служб, медицинских и диспансерных кабинетов. Немедицинские каналы подразумевали использование телевидения, радио, местных печатных изданий, социальных сетей, организационных отделов крупных предприятий и наружной рекламы. В рамках информационной кампании обозначались как главные, узловые проблемы, так и частные аспекты, как онкологии вообще, так и конкретно основные аспекты диагностики и лечения рака лёгкого в частности. Детально разъяснялись актуальность исследования, его цели и задачи, механизмы реализации, критерии набора участников, показания и противопоказания к участию, возможные побочные эффекты (как медицинские, так и социальные и психологические) и потенциальные преимущества для участников.

В свою очередь, в г. Ханты-Мансийск рекрутирование участников из группы риска производилось только врачами первичного звена, с которыми предварительно проведены конференции, с предоставлением полного объёма информации по теме исследования.

Проведённый анализ продемонстрировал существенные различия в темпе набора участников когортных исследований между регионами, несомненно, обусловленными именно этими факторами. Так, в г. Самара всем 324 обследованным лицам НДКТ была выполнена в течение 28 дней от момента старта программы. Причём подавляющее большинство ($p < 0,0001$) участников обратились с 5 по 24 дни (за 19 дней; $n=308$), а максимум пришёлся чётко на середину периода - 2 декаду 30 дневного периода (9-20 дни; $n=201$). В этот период не зафиксировано дней, когда не было обращений, а максимальное количество обследованных достигало 31 человека (рис. 3.18.).

Рисунок 3.18. Темп набора участников когортного исследования в г. Самара (дни первого месяца)



День исследования / Количество участников																																
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Σ		
8	0	0	0	24	16	19	11	7	21	31	18	17	15	19	23	18	9	12	11	11	8	4	12	2	2	3	3	0	0	324		

Совершенно иная картина в отношении темпа рекрутирования участников наблюдалась в г. Ханты-Мансийск (таб. 3.28., рис. 3.19.). В первый месяц обследовано только 37,8% человек ($n=17$), несколько больше во второй – 44,4% ($n=20$; $p=0,138$). Далее отмечено включение в исследование только единичных участников ($p=0,005$) в 4 (4,4%; $n=2$) и 6 месяцы (13,3%; $n=6$). Два месяца (третий и пятый) и вовсе характеризовались отсутствием обследованных (таб. 3.26., рис. 3.17.). Различия в проведении информационной компании несомненно и статистически значимо сказались и на количестве участников – 87,8% против 12,2% ($p=0,00001$). Средний темп набора по регионам составил 11,6 в сутки (г. Самара) против 0,25 в г. Ханты-Мансийск ($p=0,00003$).

Рисунок 3.19. Темп набора участников когортного исследования в г. Самара и г. Ханты-Мансийск (в 1-6 месяцы).

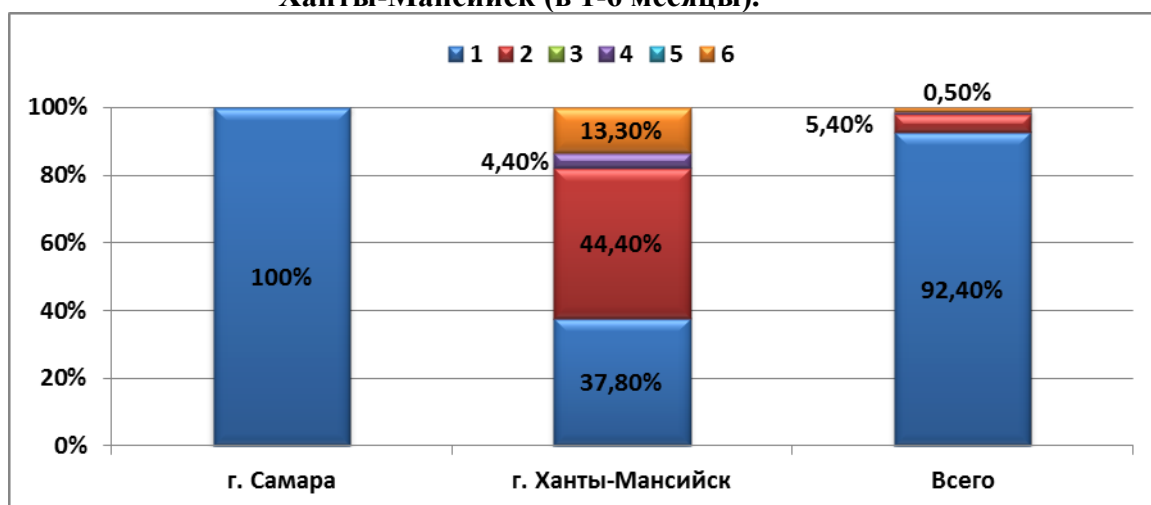


Таблица 3.28. Темп набора участников когортного исследования в г. Самара и г. Ханты-Мансийск по месяцам.

Регион		Месяц						Всего
		1	2	3	4	5	6	
Самара	n	324	0	0	0	0	0	324
	%	100	0	0	0	0	0	
Ханты-Мансийск	n	17	20	0	2	0	6	45
	%	37,8	44,4	0	4,4	0	13,3	
Всего	n	341	20	0	2	0	6	369
	%	92,4	5,4	0	0,5	0	1,3	

3.6. Характеристика контингента лиц, вошедших в когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого по рекомендациям дальнейшего наблюдения.

Как уже упоминалось, всем участникам в перспективе планируется ежегодное проведение НДКТ органов грудной полости. Однако, данные, полученные в когортных исследованиях заставили выполнить дополнительно внеплановое КТ-исследование. В целом выполнение дополнительного КТ-контроля органов грудной полости было рекомендовано 38,0% участников, в частности немедленное – 22,5%, через 3 мес.- 5,7%, через 6 мес. – 9,8%. Статистически значимое большинство участников (62,0%; $n=229$; $p<0,001$), как и предполагалось, осталось под динамическим наблюдением 1 раз в год.

Разумеется, как представлено в таблице 3.29. и на рисунке 3.20., большинству обследованных лиц, у которых было заподозрено наличие РЛ, закономерно было назначено немедленное дополнительное обследование, в виде МСКТ органов грудной полости, по сравнению с прочими участниками (84,3%, $n=75$; $p<0,001$). Если характер и размеры узла позволяли, то интервал мог быть увеличен – до 3 месяцев (14,6%; $n=13$), реже до 6 месяцев – (1,1%; $n=1$; $p<0,001$). Участников, которым динамический КТ-мониторинг не выполнялся, не было.

Естественно, что для участников, у которых подозрения на рак лёгкого не было подавляющее большинство обследованных дополнительному КТ-обследованию не подвергались – 81,8% против 18,2% ($p<0,001$). Любопытно, что в г. Ханты-Мансийск доля участников без обоснованного подозрения на РЛ, которым было назначено дополнительное КТ-обследование, через интервал менее 1 года, была существенно ($p<0,001$) больше – 62,9% против 11,4%. Это может объясняться только уровнем

квалификации рентгенолога и его сомнениями в правильности сформулированного заключения.

Рисунок 3.20. Распределение участников когортных исследований по полученным рекомендациям КТ-контроля (динамического наблюдения).

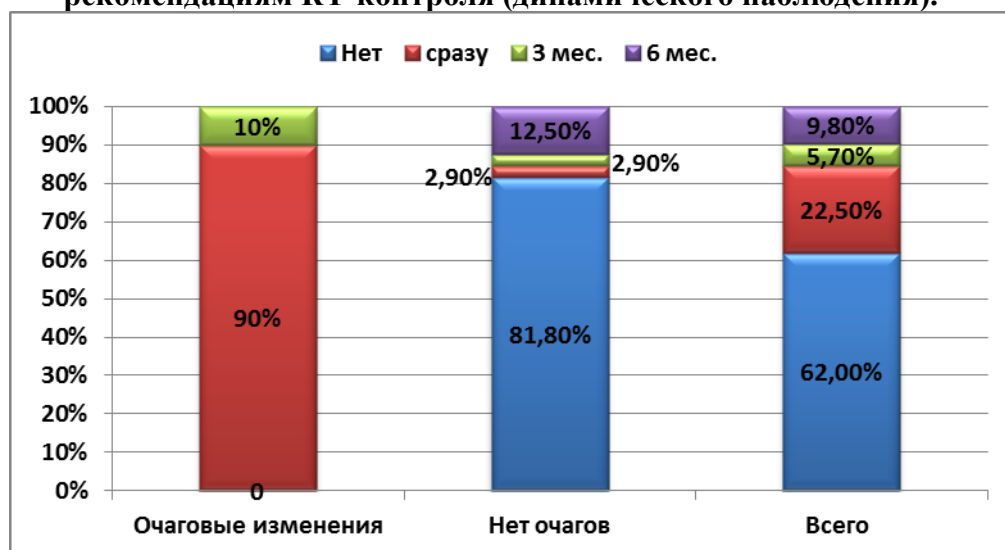


Таблица 3.29. Распределение участников когортных исследований по полученным рекомендациям КТ-контроля (динамического наблюдения).

Заключение	Регион	Нет		Рекомендован КТ-контроль								Σ
				Сразу		3 мес.		6 мес.		Всего		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
РЛ	Самара	0	0	66	83,5	12	15,2	1	1,3	79	100,0	79
	Ханты-Мансийск	0	0	9	90,0	1	10,0	0	0	10	100,0	10
	Всего	0	0	75	84,3	13	14,6	1	1,1	89	100,0	89
Нет РЛ	Самара	217	88,6	5	2,0	4	1,6	19	7,8	28	11,4	245
	Ханты-Мансийск	12	34,3	3	8,6	4	11,4	16	45,7	23	62,9	35
	Всего	229	81,8	8	2,9	8	2,9	35	12,5	51	18,2	280
Всего	Самара	217	67,0	71	21,9	16	4,9	20	6,2	107	33,0	324
	Ханты-Мансийск	12	26,7	12	26,7	5	11,1	16	35,5	33	73,3	45
	Всего	229	62,0	83	22,5	21	5,7	36	9,8	140	38,0	369

В целом для контингента дополнительные консультации специалистов по итогам проведения НДКТ назначены 36,9% участников (n=136). Из них 26,3% пришлось на осмотр онколога, 5,7% - фтизиатра и 4,9% - пульмонолога (таб. 3.30., рис. 3.21.).

Закономерным итогом обоснованных предположений о возможном наличии рака лёгкого явился тот факт, что в обоих регионах всем пациентам были проведены незамедлительные консультации онколога (100,0%; n=89).

В группе участников без обоснованных предположений в отношении РЛ дополнительные консультации специалистов большинству участников назначены не были (83,2% против 16,8%; $p < 0,001$). Пациентам, которым потребовался осмотр специалиста, рекомендованы консультации фтизиатра (7,5%; $n=21$), пульмонолога (6,4%; $n=18$), реже всё-таки онколога (2,9%; $n=8$).

Рисунок 3.21. Распределение участников когортных исследований по полученным рекомендациям проведения консультации специалистов.

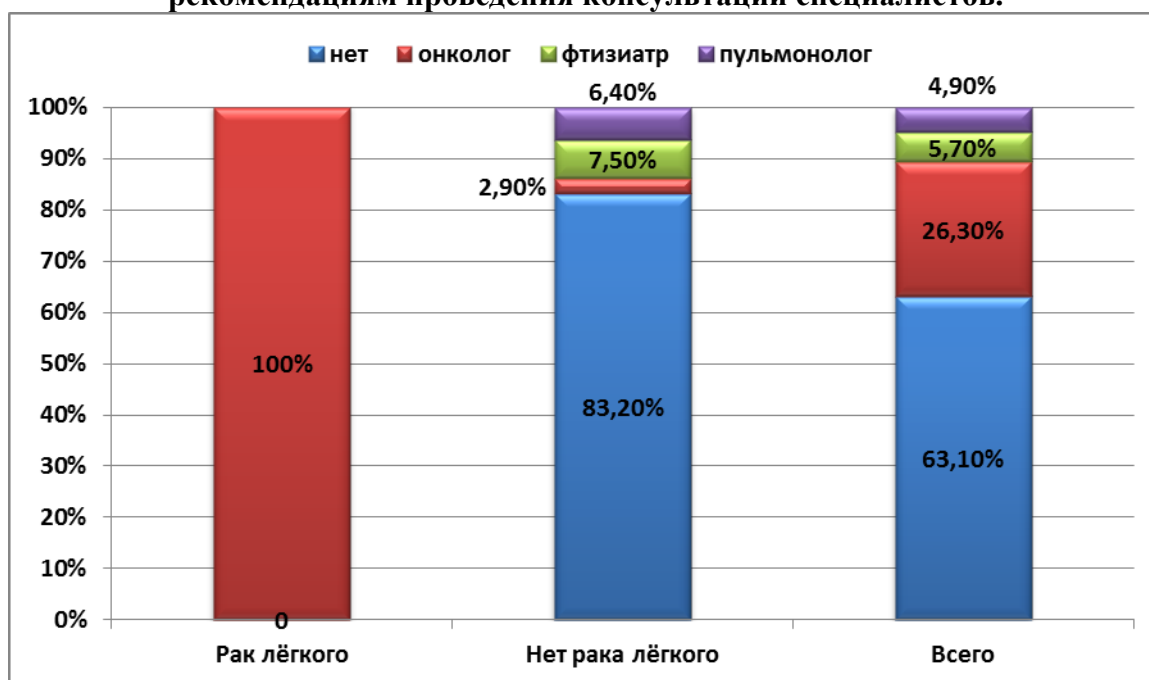


Таблица 3.30. Распределение участников когортных исследований по полученным рекомендациям проведения консультации специалистов.

Заключение	Регион	Нет		Рекомендована консультация								Σ
				всего		онколога		фтизиатра		пульмо- нолога		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
РЛ	Самара	0	0	79	100,0	79	100,0	0	0	0	0	79
	Ханты-Мансийск	0	0	10	100,0	10	100,0	0	0	0	0	10
	Всего	0	0	89	100,0	89	100,0	0	0	0	0	89
Нет РЛ	Самара	214	87,3	31	12,7	5	2,0	18	7,3	8	3,3	245
	Ханты-Мансийск	19	54,3	16	45,7	3	8,6	3	8,6	10	28,6	35
	Всего	233	83,2	47	16,8	8	2,9	21	7,5	18	6,4	280
Всего	Самара	214	66,0	110	34,0	84	25,9	18	5,6	8	2,5	324
	Ханты-Мансийск	19	42,2	26	57,8	13	28,9	3	6,7	10	22,2	45
	Всего	233	63,1	136	36,9	97	26,3	21	5,7	18	4,9	369

3.7. Характеристика контингента лиц, вошедших в когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной

томографии для раннего выявления рака легкого по влиянию этого события на качество жизни.

Как уже упоминалось в главе 2, для оценки качества жизни участниками заполнялись две анкеты, как правило самостоятельно, а при необходимости совместно с врачом и включала сведения о субъективной оценке своего настоящего психологического состояния и возможном влиянии на него проводимого исследования (приложение 2 к главе 2). При разработке и валидации собственных анкет были учтены современные исследования и рекомендации, посвящённые этому вопросу в отечественной и зарубежной практике.

Хотя само исследование даже теоретически не могло принести непосредственного вреда здоровью, которое могло бы проявиться в ближайшем будущем, необходимо было учитывать такие факторы, как душевный дискомфорт от самого факта попадания в группу риска онкологических заболеваний, индуцированных размышлений о своём здоровье и потенциальной возможности заболевания злокачественными новообразованиями. Другим аспектом были определённые затраты личного времени на обследование, хотя этот момент отчасти нивелировался хорошей организацией, посещениями в строго определённое, ранее оговоренное время, полной бесплатностью и декларированным высоким качеством, в том числе под гарантии пересмотра данных в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Заполнение анкет было анонимным (кроме случаев, когда обследуемые сами просили о помощи), у большинство ($p < 0,001$) участников полностью (91,9%; $n=339$), либо частично (84,3%; $n=311$). Соответственно, совсем не ответили на вопросы анкет 30 участников (8,1%), а ответили частично 58 (15,7%). Отказ от ответа на вопрос трактовался как негативный ответ, которым и объяснялся отказ от сотрудничества.

Основная часть участников, во время проведения исследования, находилась во вполне комфортном психологическом состоянии. Так на вопрос спокоен ли обследуемый отрицательно ответили лишь 13,3% ($n=49$), соответственно большинство 86,7% ($n=320$; $p < 0,001$) были спокойны (таб. 3.31., рис. 3.22.). Не удовлетворённость ощущали только 26,8% ($n=99$) участников, в тоже время вполне удовлетворены сложившейся ситуацией были 73,2% ($n=270$; $p < 0,001$).

Наличие психологического беспокойства в ходе исследования констатировали закономерно чаще, что сопряжено с нарушением обычного уклада жизни – 43,9% ($n=162$), а отрицали 56,1% ($n=207$; $p < 0,001$). Свободно себя ощущали 16,4% ($n=60$), а в той, или иной мере стеснённо – 83,7% ($n=309$; $p > 0,1$). Озабоченность отметили 52,6% ($n=194$), а её отсутствие – 47,4% ($n=175$; $p < 0,001$) испытуемых. В связи с этими факторами чувствовали себя расстроенными 41,2% ($n=152$), хотя у большинства – 58,8% ($n=217$; $p < 0,001$) данное событие не повлияло на настроение (таб. 3.31., рис. 3.22.).

Таким образом, статистически значимое ($p < 0,001$) большинство обследованных в своём психологическом статусе ощущали объяснимые чувства беспокойства, стеснённости, озабоченности, сопряжённые с участием в исследовании и нарушением привычного хода событий (таб. 3.31., рис. 3.22.). Однако существенно это

не повлияло на их настроение, покой, удовлетворённость жизнью ($p < 0,001$).
Чрезвычайно любопытно, что данные суждения практически не имели межрегиональных различий.

Рисунок 3.22. Характеристика психологического состояния участников когортных исследований на момент проведения исследования.

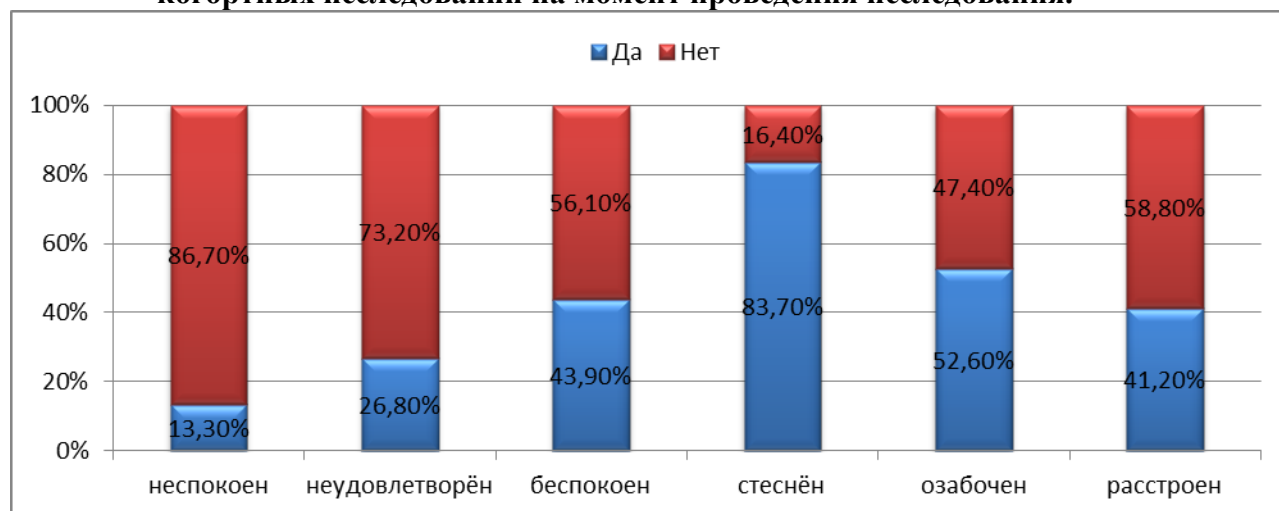


Таблица 3.31. Характеристика психологического состояния участников когортных исследований на момент проведения исследования.

№	Суждение	Регион	Нет, это не так		Пожалуй, так		Верно		Совершенно верно		Нет ответа	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	Я спокоен	Самара	44	13,6	78	24,1	86	26,5	90	27,8	26	8,0
		Ханты-Мансийск	5	11,1	8	17,8	14	31,1	14	31,1	4	8,9
		Всего	49	13,3	86	23,3	100	27,1	104	28,2	30	8,1
2	Я нахожусь в беспокойстве	Самара	183	56,5	56	17,3	30	9,3	19	5,9	36	11,1
		Ханты-Мансийск	24	53,3	7	15,6	4	8,9	2	4,4	8	17,8
		Всего	207	56,1	63	17,1	34	9,2	21	5,7	44	11,9
3	Я чувствую себя свободно	Самара	52	16,0	77	23,8	80	24,7	72	22,2	43	13,3
		Ханты-Мансийск	8	17,8	8	17,8	8	17,8	13	28,9	8	17,8
		Всего	60	16,3	85	23,0	88	23,8	85	23,0	51	13,8
4	Я расстроен	Самара	190	58,6	48	14,8	23	7,1	15	4,6	48	14,8
		Ханты-Мансийск	27	60,0	5	11,1	2	4,4	1	2,2	10	22,2
		Всего	217	58,8	53	14,4	25	6,8	16	4,3	58	15,7
5	Я испытываю удовлетворение	Самара	90	27,8	89	27,5	52	16,0	44	13,6	49	15,1
		Ханты-Мансийск	9	20,0	14	31,1	6	13,3	7	15,6	9	20,0
		Всего	99	26,8	103	27,9	58	15,7	51	13,8	58	15,7
6	Я озабочен	Самара	151	46,6	71	21,9	27	8,3	34	10,5	41	12,7
		Ханты-Мансийск	24	53,3	4	8,9	4	8,9	2	4,4	11	24,4
		Всего	175	47,4	75	20,3	31	8,4	36	9,8	52	14,1

Таблица 3.32. Детализированная оценка влияния когортных исследований на психологическое состояние участников.

№	Суждение	Регион	Частота									
			Никогда 0		Изредка 1		Иногда 3		Часто 5		Нет ответа	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	Я невольно думал об этом событии	Самара	58	17,9	66	20,4	94	29,0	88	27,2	18	5,6
		Ханты-Мансийск	20	44,4	12	26,7	8	17,8	2	4,4	3	6,7
		Всего	78	21,1	78	21,1	102	27,6	90	24,4	21	5,7
2	Я старался не расстраиваться, когда думал об этом событии	Самара	86	26,5	77	23,8	98	30,2	34	10,5	29	9,0
		Ханты-Мансийск	31	68,9	7	15,6	4	8,9	3	6,7	0	0
		Всего	117	31,7	84	22,8	102	27,6	37	10,0	29	7,9
3	Я старался выкинуть это событие из памяти	Самара	69	21,3	69	21,3	92	28,4	67	20,7	27	8,3
		Ханты-Мансийск	25	55,6	7	15,6	5	11,1	3	6,7	5	11,1
		Всего	94	25,5	76	20,6	97	26,3	70	19,0	32	8,7
4	У меня были трудности с засыпанием и сном	Самара	85	26,3	66	20,4	66	20,4	87	26,9	19	5,9
		Ханты-Мансийск	24	53,3	4	8,9	8	17,8	4	8,9	5	11,1
		Всего	109	29,6	70	19,0	74	20,1	91	24,7	24	6,5
5	На меня накатывались волны сильных чувств	Самара	102	31,5	75	23,1	80	24,7	42	13,0	25	7,7
		Ханты-Мансийск	30	66,7	4	8,9	5	11,1	3	6,7	3	6,7
		Всего	132	35,8	79	21,4	85	23,0	45	12,2	28	7,6
6	Событие мне снилось	Самара	190	58,6	42	13,0	46	14,2	12	3,7	34	10,5
		Ханты-Мансийск	39	86,7	0	0	2	4,4	0	0	4	8,9
		Всего	229	62,1	42	11,4	48	13,0	12	3,3	38	10,3
7	Я избегал того, что напоминало мне о событии	Самара	124	38,3	69	21,3	79	24,4	24	7,4	28	8,6
		Ханты-Мансийск	34	75,6	2	4,4	3	6,7	2	4,4	4	8,9
		Всего	158	42,8	71	19,2	82	22,2	26	7,0	32	8,7
8	Мне казалось, что события не было	Самара	155	47,8	69	21,3	63	19,4	10	3,1	27	8,3
		Ханты-Мансийск	33	73,3	5	11,1	2	4,4	1	2,2	4	8,9
		Всего	188	50,9	74	20,1	65	17,6	11	3,0	31	8,4
9	Я старался об этом не говорить	Самара	110	34,1	80	24,8	64	19,8	33	10,2	36	11,1
		Ханты-Мансийск	31	68,9	5	11,1	3	6,7	2	4,4	4	8,9
		Всего	141	38,3	85	23,1	67	18,2	35	9,5	40	10,9
10	Картины события врывались в мои мысли	Самара	120	37,0	69	21,3	70	21,6	31	9,6	34	10,5
		Ханты-Мансийск	35	77,8	1	2,2	2	4,4	3	6,7	4	8,9
		Всего	155	42,0	70	19,0	72	19,5	34	9,2	38	10,3
11	Другие вещи заставляли меня думать о событии	Самара	96	29,6	78	24,1	90	27,8	32	9,9	28	8,6
		Ханты-Мансийск	30	66,7	5	11,1	2	4,4	4	8,9	4	8,9
		Всего	126	34,1	83	22,5	92	24,9	36	9,8	32	8,7
12	Я уходил от чувств, связанных с этим событием	Самара	73	22,5	91	28,1	76	23,5	57	17,6	27	8,3
		Ханты-Мансийск	29	64,4	6	13,3	4	8,9	2	4,4	4	8,9
		Всего	102	27,6	97	26,3	80	21,7	59	16,0	31	8,4
13	Я старался об этом не думать	Самара	81	25,0	74	22,8	74	22,8	55	17,0	40	12,3
		Ханты-Мансийск	31	68,9	5	11,1	3	6,7	2	4,4	4	8,9
		Всего	112	30,4	79	21,4	77	20,9	57	25,4	44	11,9
14	Напоминание о событии возвращало меня к чувствам с ним связанным	Самара	75	23,1	66	20,4	84	25,9	73	22,5	26	8,0
		Ханты-Мансийск	31	68,9	5	11,1	3	6,7	2	4,4	4	8,9
		Всего	106	28,7	71	19,2	87	23,6	75	20,3	30	8,1

Возможность проведения более подробного мониторинга психологического состояния участников исследований предоставила анкета, результаты которой сведены

в таблицу 3.32. Критерием наличия значимого влияния на настроение и психологический комфорт обследованных следует считать набор более 30 баллов по предложенной шкале (таб. 3.33., рис. 3.23.).

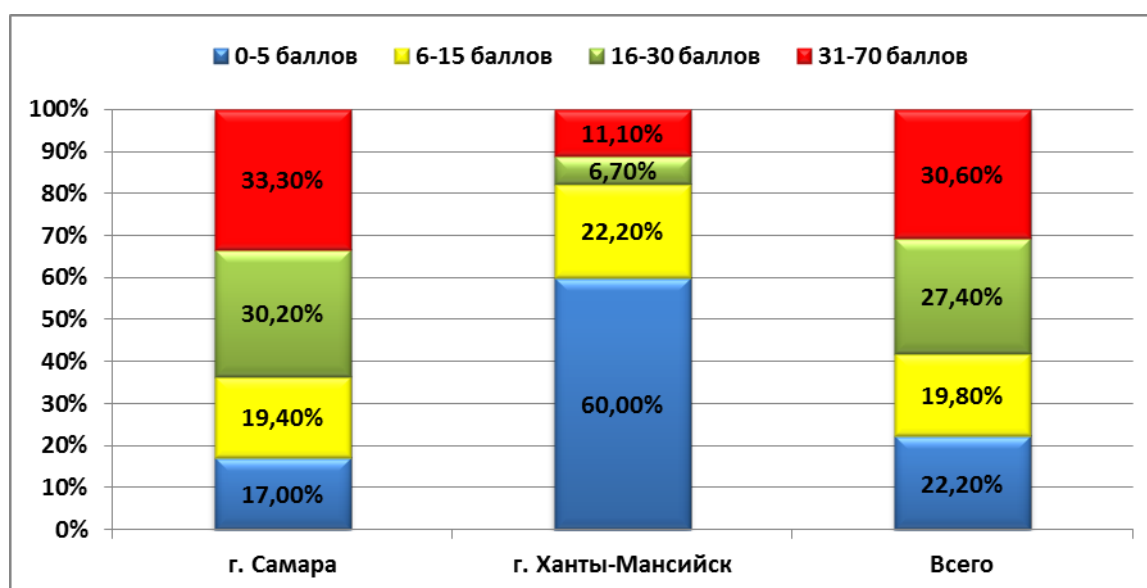
Детализированная оценка самого факта участия в когортных исследованиях позволила обнаружить, что это событие не оказало никакого влияния на психологическое состояние 42,0% лиц (0-15 баллов; $n=155$; $p<0,001$), имело минимальное, несущественное влияние на 27,4% (16-30 баллов; $n=101$) и только у 30,6% человек (31-70 баллов; $n=113$), значимо отразилось на душевном равновесии. Таким образом, большинство участников не ощутили психологического дискомфорта от привлечения к выполнению НДКТ (69,4%; $n=256$; $p=0,0001$).

Причём, при таком подходе, обнаружена существенная разница между Самарским и Ханты-Мансийским регионами. Количество участников, ощутивших значимое влияние участия в исследовании на психологическое состояние, оказалось статистически значимо выше в г. Самара – 33,3% против 11,1% ($p=0,0008$), что несомненно связано с более активной информационной компанией, заставляющей жителей задуматься о своём здоровье и образе жизни.

Таблица 3.33. Оценка влияния когортных исследований на психологическое состояние участников (в баллах на основании анкеты – таблица 3.32.).

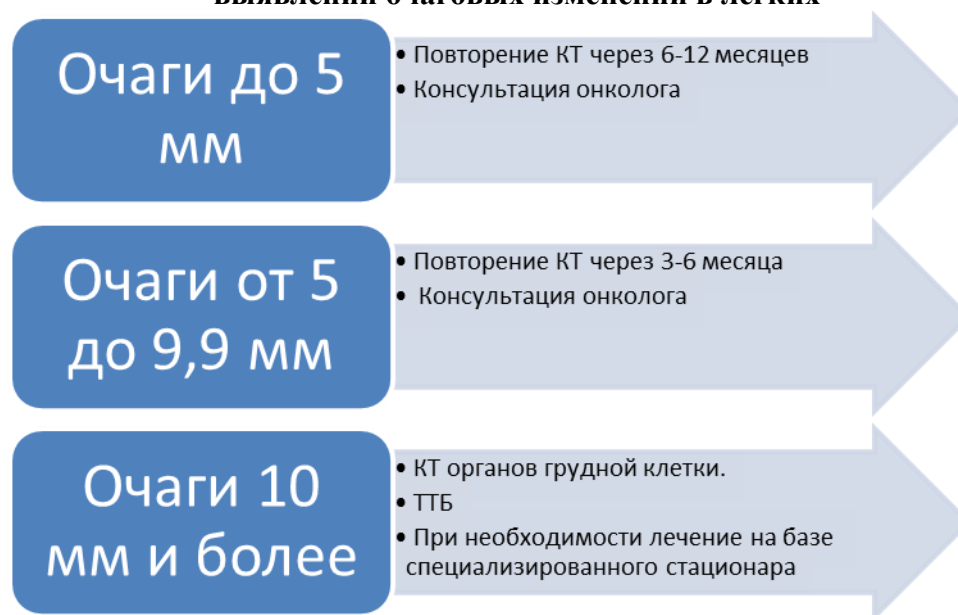
Регион	Сумма баллов								Всего
	0-5		6-15		16-30		31-70		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Самара	55	17,0	63	19,4	98	30,2	108	33,3	324
Ханты-Мансийск	27	60,0	10	22,2	3	6,7	5	11,1	45
Всего	82	22,2	73	19,8	101	27,4	113	30,6	369

Рисунок 3.23. Оценка влияния когортных исследований на психологическое состояние участников (в баллах на основании анкеты – таблица 3.32.).



На рисунке 3.24. представлен предлагаемый алгоритм наблюдения обследованных лиц, у которых были выявлены очаговые изменения в лёгких. Так, при обнаружении очагов менее 5 мм КТ органов грудной полости следует повторить через 6-12 месяцев, при выявлении очагов от 5 до 9,9 мм этот срок сокращается до 3-6 мес., а при узлах более 10 мм КТ выполняется немедленно, возможно выполнение трансторакальной трепан-биопсии, а в случае подтверждения опухолевого процесса проводится специальное лечение. При обнаружении узловых изменений в паренхиме лёгких любых размеров обязательно выполняется консультация онколога.

Рисунок 3.24. Алгоритм проведения диагностических мероприятий при выявлении очаговых изменений в лёгких



Отсроченные результаты опроса участников когортных исследований через 1,5 года после окончания исследования (25.12.2012 г.) позволили установить, что рак лёгкого был подтверждён только у 4 участников когортного исследования в г. Самара, и ни у одного обследованного в г. Ханты-Мансийск. Это составило 1,1% от всех участников когортных исследований (n=369), 4,5% от лиц у которых выявлены очаговые (узловые) образования в лёгких, не позволяющие исключить наличие рака лёгкого (n=89) и 50% от числа обследованных, у которых рентгенологически был установлен диагноз рака лёгкого (n=8). Среди них у 3 пациентов был плоскоклеточный рак (75,0%), а у одного (25,0%) – аденокарцинома. Трём пациентам проведено хирургическое лечение и они живы на момент опроса (май 2014 г.). Один больной умер в январе 2013 от генерализации опухолевого процесса, на фоне проводимой симптоматической терапии. В целом было опрошено подавляющее большинство (p=0,000001) обследованных - 350 человек (94,9%), а с 19 участниками (5,1%) связаться не удалось.

ГЛАВА 4

АНАЛИЗ ДАННЫХ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЁГКОГО

4.1. Характеристика контингента лиц, вошедших в когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого по размерам, количеству и локализации обнаруженных узлов.

Как уже упоминалось, та, или иная патология в органах грудной полости выявлена у 265 из 369 участников (71,8%+2,3). В целом в изучаемом контингенте солитарные узловые образования в паренхиме лёгких были обнаружены у 139 участников, что составило 37,7% от общего числа обследованных ($n=369$; $p<0,001$) и у 52,5% от тех, у кого обнаружена та или иная патология ($n=265$; $p>0,1$).

В целом, как следует из таблицы 4.1. и рисунка 4.1., кальцинированных паренхиматозных лёгочных узлов в изучаемом контингенте было несомненное меньшинство – 5,1% ($n=19$; $p=0,00001$) по сравнению с не кальцинированными – 32,5% ($n=120$), или в долях – 13,7% против 86,3%.

Причём отмечены определённые межрегиональные различия – в целом доля участников с очаговыми изменениями в лёгких была статистически значимо больше в г. Ханты-Мансийск – 53,3% против 35,5% в г. Самара (0,0096). Достоверных различий в уровне кальцинации очагов между этими регионами не установлено ($p>0,1$).

Таблица 4.1 . Распределение участников когортных исследований в регионах по наличию очагов в лёгких и их кальцинации.

Наличие изменений в лёгких		Самара		Ханты-Мансийск		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%
Очаги в лёгких	Кальцинированные	14	4,3	5	11,1	19	5,1
	Не кальцинированные	101	31,2	19	42,2	120	32,5
	Всего с очагами	115	35,5	24	53,3	139	37,7
Без очагов		209	64,5	21	46,7	230	62,3
Всего участников		324		45		369	

Рисунок 4.1 . Распределение участников когортных исследований в регионах по наличию кальцинации очагов в лёгких.

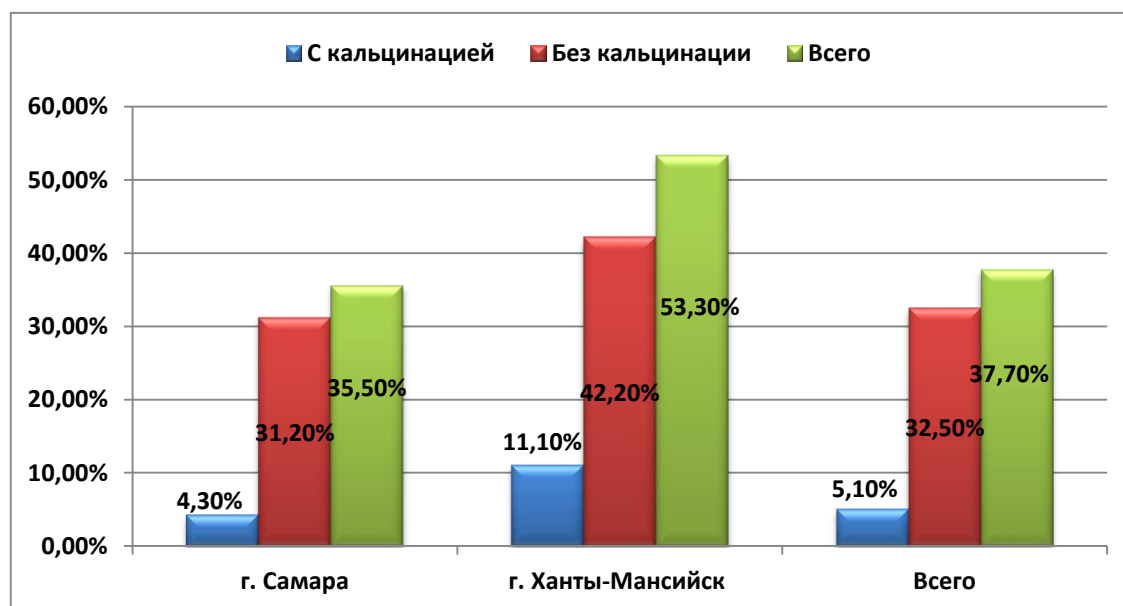


Таблица 4.2. Распределение участников когортных исследований в регионах по количеству очагов в лёгких, их локализации и стороне поражения.

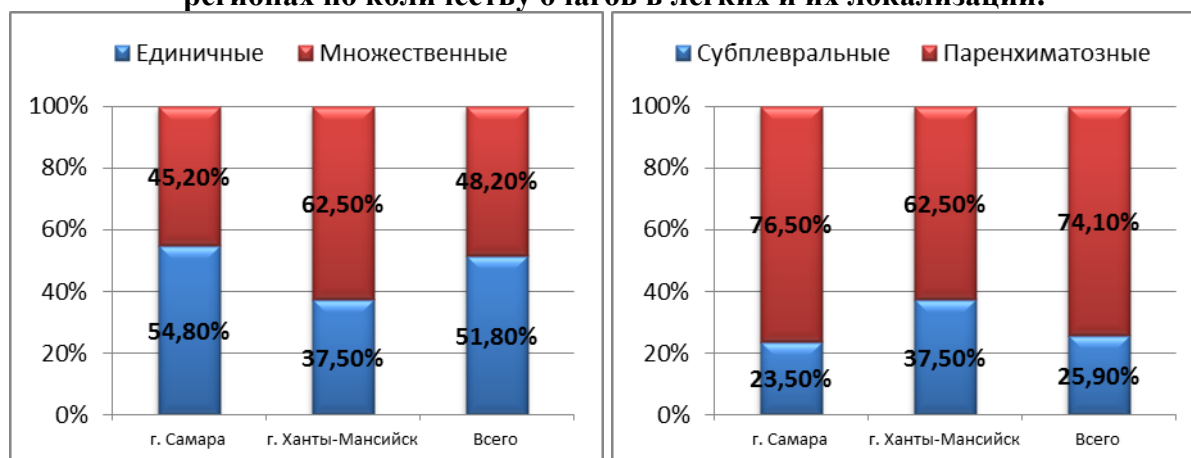
Признаки		Самара		Ханты-Мансийск		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%
Количество	Единичные	63	54,8	9	37,5	72	51,8
	Множественные	52	45,2	15	62,5	67	48,2
	Всего	115		24		139	
Локализация	Субплевральные	27	23,5	9	37,5	36	25,9
	Паренхиматозные	88	76,5	15	62,5	103	74,1
	Всего	115		24		139	
Сторона поражения	Левое лёгкое	40	34,8	6	25,0	46	33,1
	Правое лёгкое	40	34,8	9	37,5	49	35,3
	Оба лёгких	35	30,4	9	37,5	44	31,6
	Всего	115		24		139	

Как следует из таблицы 4.2. и рисунка 4.2. в обоих регионах количество единичных и множественных очагов в лёгких было практически одинаковым 51,8% (n=72) против 48,2% (n=67) – $p=0,07$. Причём по расположению в лёгких статистически значимо ($p=0,00002$) преобладали паренхиматозные (прикорневые и промежуточные) узлы – 25,9% против 74,1%. Распределение по данным признакам в каждом из регионов было идентичным.

Анализ частоты обнаружения узловых образований в лёгких, в зависимости от стороны поражения продемонстрировал (таб. 4.2.), что их доли, практически

равномерно распределились между правым лёгким (35,3%), левым лёгким (33,1%) и двусторонним процессом (31,6%) – $p>0,1$.

Рисунок 4.2. Распределение участников когортных исследований в регионах по количеству очагов в лёгких и их локализации.



При характеристике размеров обнаруженных солитарных лёгочных узлов нами использовался общепринятый критерий – максимальный диаметр (оцениваемый по наибольшему измерению). Вообще, среди участников с выявленными узловыми изменениями в лёгких преобладали ($p<0,05$) очаги диаметром 5-9,9мм (28,1%) и 10-19,9мм (32,4%), на размер менее 5 мм пришлось 20,9%, а примерно столько же на очаги более 20 мм – 22,3% ($p>0,1$). Если укрупнить интервалы, увеличив диагностическую ценность признака, то на узловые образования в лёгких менее и более 10 мм в диаметре придутся приблизительно равные доли – 47,5% против 52,5% ($p>0,1$). Причём существенных различий по диаметру очагов между гг. Самара и Ханты-Мансийск не было (таб. 4.3.).

Таблица 4.3. Распределение участников когортных исследований в регионах по диаметру узлов в лёгких.

Признаки		Самара		Ханты-Мансийск		ВСЕГО	
		N	%	N	%	N	%
Диаметр (детализированные данные)	Менее 5 мм	24	20,9	5	20,8	29	20,9
	5-9,9мм	30	26,1	7	29,2	39	28,1
	10-19,9мм	35	30,4	7	29,2	45	32,4
	Более 20мм	26	22,6	5	20,8	31	22,3
	Всего	115		24		139	
Диаметр (укрупнённые данные)	0-9,9мм	54	47,0	12	50,0	66	47,5
	Более 10 мм	61	53,0	12	50,0	73	52,5
	Всего	115		24		139	

Факт кальцинации патологического очага в лёгком обычно объясняется предшествующим длительным хроническим воспалительным процессом и нехарактерен для первичного периферического рака лёгкого (кроме пациентов с профессиональными вредностями).

Основным рентгенологическим критерием обоснованного подозрения на ранний периферический РЛ (T1a-bN0M0) было наличие не кальцинированного узла в лёгочной ткани более 10 мм в диаметре с нечётким и неровным контуром, либо менее 10 мм, но с плевральной реакцией (втяжение, либо утолщение).

После исключения кальцинированных очагов установлено, что из 120 участников, имеющих паренхиматозные лёгочные узлы без признаков кальцинации, большинство - (60,8%; $n=73$; $p<0,0003$) имели диаметр более 10 мм, а это являлось одним из критериев возможного наличия злокачественной опухоли (таб. 4.4., рис. 4.3.). Распределение по регионам вновь оказалось весьма однородным (60,4% против 63,2%; $p>0,1$). Соответственно, все эти участники вошли в группу обоснованного подозрения на РЛ, составив её абсолютное большинство (73 из 89 человек; 82,0%; $p=0,00003$). Остальные 16 человек (18,0%) имели не кальцинированные узлы диаметром менее 10 мм, с нечётким и неровным контуром и с плевральной реакцией (втяжение). Вообще, как уже упоминалось, очаговые изменения, которые были рентгенологически расценены, как подозрительные на РЛ выявлены у 89 (24,1%) из 369 участников.

Рисунок 4.3. Распределение участников когортных исследований с не кальцинированными очагами, в зависимости от диаметра узлов в лёгких.

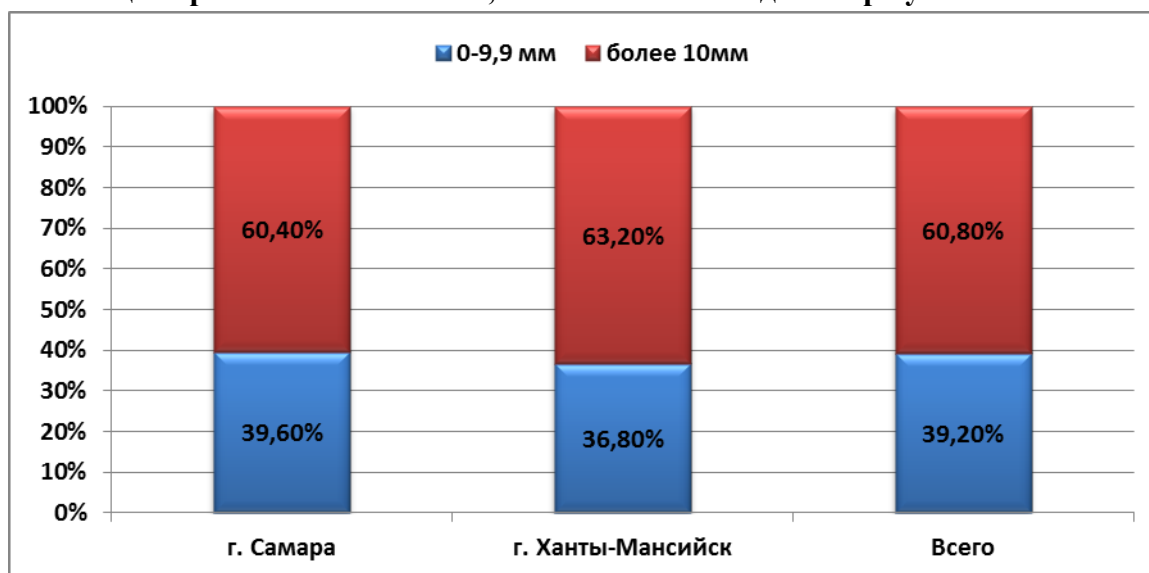


Таблица 4.4. Распределение участников когортных исследований с не кальцинированными очагами по диаметру узлов в лёгких.

Диаметр	Самара		Ханты-Мансийск		ВСЕГО	
	N	%	N	%	N	%
0-9,9мм	40	39,6	7	36,8	47	39,2
Более 10 мм	61	60,4	12	63,2	73	60,8
Всего	101		19		120	

4.2. Взаимосвязь курения с количеством и характером очаговых изменений в лёгких, выявленных при низкодозной компьютерной томографии в когортных исследованиях по раннему выявлению рака легкого.

Изучение взаимосвязи интенсивности курения с наличием у участников исследования лёгочных узлов показало, что они чаще обнаруживались у лиц с индексом pack-years более 30 лет (82,6%; $n=57$). Причём наибольшие доли ($p<0,01$) пришлись на интервалы 30-49 лет (39,6%; $n=53$) и более 70 лет (30,6%; $n=41$). Уровень индекса курения не сказалась на количестве лёгочных очагов и не продемонстрировал существенных ($p>0,1$) межрегиональных различий (таб. 4.5., рис. 4.4.).

Рисунок 4.4. Распределение курящих участников когортных исследований по фактору индекса пачко-лет (pack-years) и количеству узлов в лёгких.

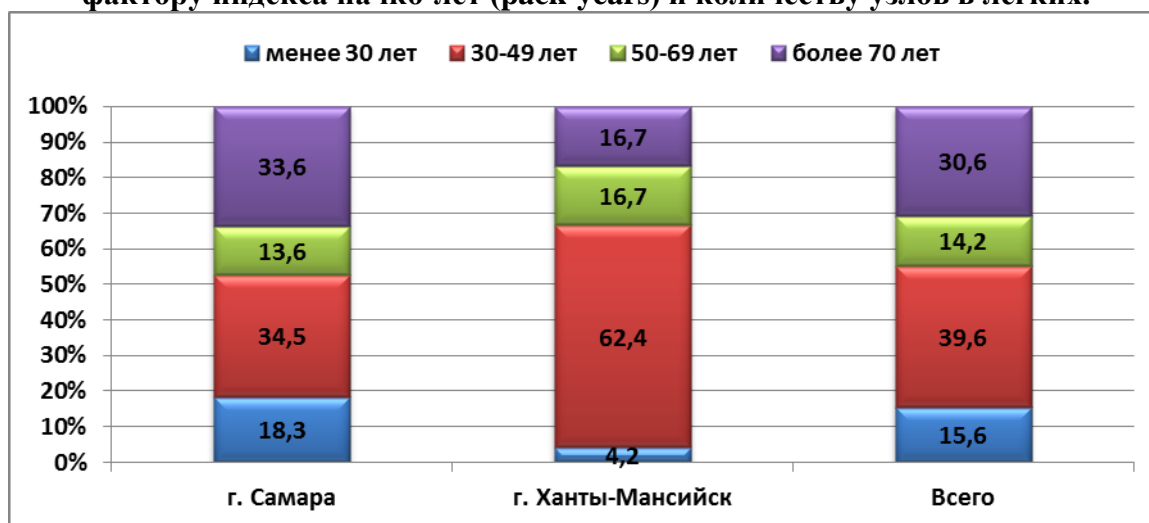


Таблица 4.5. Распределение курящих участников когортных исследований по фактору индекса пачко-лет (pack-years) и количеству узлов в лёгких.

Показатель	Регион	Курящие								Всего	Нет
		<30 лет		30-49л.		50-69л.		≥70л.			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Один узел	Самара	11	18,3	22	36,7	6	10,0	21	35,0	60	3
	Ханты-Мансийск	1	11,1	5	55,6	2	22,2	1	11,1	9	0
	Всего	12	17,4	27	39,1	8	11,6	22	31,9	69	3
Множественные узлы	Самара	9	18,0	16	32,0	9	18,0	16	32,0	50	2
	Ханты-Мансийск	0	0	10	66,7	2	13,3	3	20,0	15	0
	Всего	9	13,8	26	40,0	11	16,9	19	29,2	65	2
Всего узлов	Самара	20	18,2	38	34,5	15	13,6	37	33,6	110	5
	Ханты-Мансийск	1	4,2	15	62,5	4	16,7	4	16,7	24	0
	Всего	21	15,7	53	39,6	19	14,2	41	30,6	134	5
Нет узлов	Самара	45	22,8	84	42,6	15	7,6	53	26,9	197	12
	Ханты-Мансийск	4	19,0	12	57,1	1	4,8	4	19,0	21	0
	Всего	49	22,5	96	44,0	16	7,3	57	26,1	218	12

Все кальцинированные лёгочные узлы были у участников исследований, курящих более 30 лет (таб. 4.6.). Большинство не кальцинированных узлов оказались у обследованных лиц курящих свыше 30 лет (86,3%; $n=291$; $p<0,001$) – на интервал 30-39 лет пришлось 69,4%, 40-49 лет – 43,7% и более 50 лет – 11,9%. Достоверных различий по этим признакам между г. Самара и г. Ханты-Мансийск не было (таб. 4.6.).

Таблица 4.6. Распределение курящих участников когортных исследований по сроку курения и кальцинации узлов в лёгких.

Показатель	Регион	<30 лет		30-39 лет		40-49 лет		50л. и более		Всего
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Кальцини- рованные узлы	Самара	0	0	7	53,8	4	30,8	2	15,4	13
	Ханты-Мансийск	0	0	3	60,0	0	0	2	40,0	5
	Всего	0	0	10	55,6	4	22,2	4	22,2	18
Не кальцини- рованные узлы	Самара	43	14,5	119	40,0	98	33,0	37	12,5	297
	Ханты-Мансийск	3	7,5	15	37,5	19	47,5	3	7,5	40
	Всего	46	13,7	234	69,4	117	34,7	40	11,9	337

Отмечено, что доля очагов, с диаметром, превышающим 10 мм, что делает их потенциально подозрительными на опухолевые, была значимо больше у участников с индексом курения более 30 лет - 81,4%, против 18,6% - $p=0,00002$, а максимум пришёлся на интервал более 70 лет (37,3%; $n=22$) (таб. 4.7.).

Таблица 4.7. Распределение курящих участников когортных исследований по фактору индекса пачко-лет (pack-years) и диаметру не кальцинированных узлов в лёгких.

Показатель	Регион	<30 лет		30-49л.		50-69л.		≥ 70 л.		Всего
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Менее 5 мм	Самара	2	9,1	10	45,5	3	13,6	7	31,8	22
	Ханты-Мансийск	0	0	4	80,0	0	0	1	20,0	5
	Всего	2	7,4	14	51,9	3	11,1	8	29,6	27
5,0-9,9мм	Самара	5	20,0	12	48,0	3	12,0	5	20,0	25
	Ханты-Мансийск	0	0	4	80,0	0	0	1	20,0	5
	Всего	5	16,7	16	53,3	3	10,0	6	20,0	30
Более 10 мм	Самара	10	20,0	12	24,0	8	16,0	20	40,0	50
	Ханты-Мансийск	1	11,1	4	44,4	2	22,2	2	22,2	9
	Всего	11	18,6	16	27,1	10	16,9	22	37,3	59

4.3. Характеристика качества низкодозных компьютерных томограмм и особенностей технического брака, полученного в ходе когортных исследований по раннему выявлению рака легкого.

Выполнение скрининговых обследований всегда связано с большим потоком пациентов, что требует тщательного контроля качества проведения исследования. Одной из задач проводимых нами когортных исследований являлось определение критериев контроля качества, которые в перспективе могли бы быть распространены на планируемые скрининговые программы для рака лёгкого.

Неудовлетворительное качество снимков может быть двух типов: 1) полный брак, т.е. полное отсутствие реальной возможности интерпретации полученных данных и 2) частичный брак, затрудняющий полноценный квалифицированный анализ томограмм. Проведённый анализ дефектов исследований показал, что подавляющее большинство недостатков при выполнении НДКТ относилось ко второй категории (частичный брак) и было обусловлено нарушением двух важнейших требований:

1. Захват углов нижней челюсти с обеих сторон.
2. Захват диафрагмальных синусов с обеих сторон.

При этом очевидно, что любое уменьшение зоны сканирования неизбежно сопровождается снижением информативности и риском пропуска очаговых образований в лёгких.

Как следует из таблицы 4.8. и рисунка 4.5. полный брак был зафиксирован только у одного обследованного (г. Самара), что составило 0,3% как от всего контингента, так и от общей численности участников Самарского региона ($p < 0,00001$). В исследовании, проведённом в г. Ханты-Мансийск случаев полного брака томограмм не было.

Однако доля исследований, относящихся к категории частичного брака в целом была довольно высокой – 28,4% ($n=105$), при том что полностью соответствовали требованиям 71,3% случаев ($n=263$; $p < 0,001$).

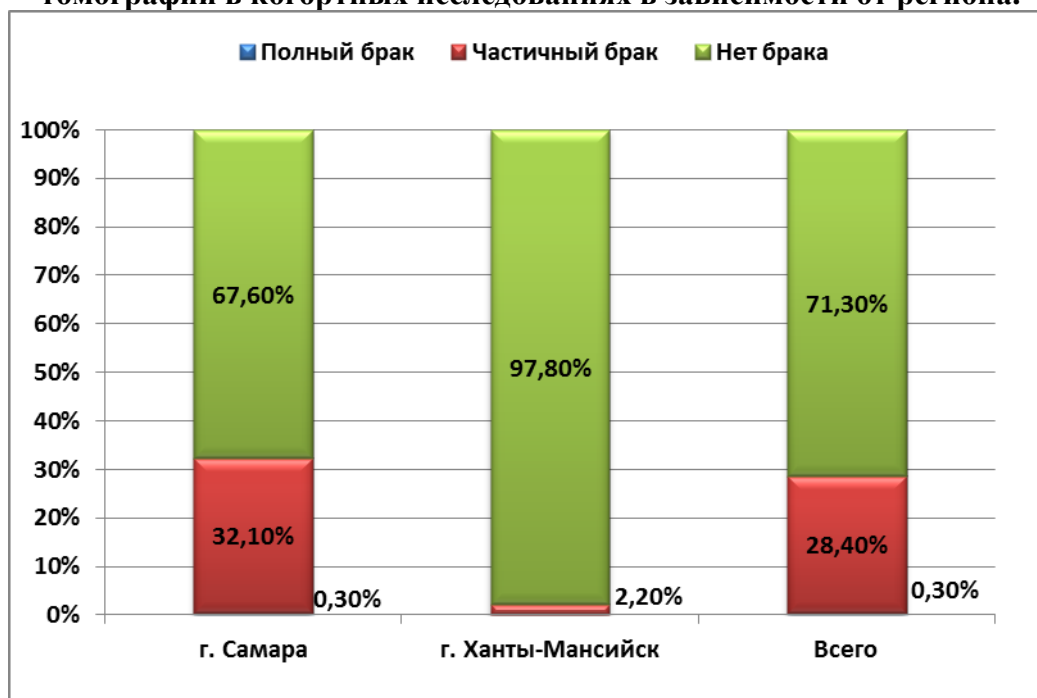
Таблица 4.8. Распределение брака при выполнении низкодозной компьютерной томографии в когортных исследованиях по регионам.

Регион	Полный брак		Частичный брак		Удовлетворительное		ВСЕГО	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Самара	1	0,3	104	32,1	219	67,6	324	87,8
Ханты-Мансийск	0	0	1	2,2	44	97,8	45	12,2
Всего	1	0,3	105	28,4	263	71,3	369	100

Распределение технических дефектов по регионам оказалось неравномерным. Если в г. Ханты-Мансийск частичный брак зарегистрирован только у одного

обследованного из 45 (2,2%), то в Самарском регионе его доля была статистически значимо больше и составила 32,1% ($n=104$; ; $p<0,001$). Соответственно и части исследований удовлетворительного качества по регионам существенно различались и составили 97,8% ($n=44$) в г. Ханты-Мансийск против 67,6% ($n=219$; $p<0,001$) в г. Самара. Таким образом, следует констатировать, что качество томограмм в когортном исследовании, проведённом в г. Ханты-Мансийск было в подавляющем большинстве удовлетворительным и достоверно ($p=0,00001$) выше чем во втором регионе (таб. 4.8., рис. 4.5.).

Рисунок 4.5. Распределение брака при выполнении низкодозной компьютерной томографии в когортных исследованиях в зависимости от региона.



В таблице 4.9. представлена детализированная структура брака при выполнении низкодозной компьютерной томографии в когортных исследованиях в зависимости от региона. Единственный случай (2,2%) частичного брака в г. Ханты-Мансийск заключался в отсутствии на томограммах диафрагмальных синусов.

Все остальные случаи частичного брака были допущены в Самарском регионе, в котором поток участников был в 8,2 раза больше, чем в г. Ханты-Мансийск (324 против 45; $p<0,00001$). Причём отсутствие на томограммах верхушек лёгкого (несоблюдение критерия захвата углов нижней челюсти с обеих сторон) было зафиксировано только у одного участника (0,3%), а все остальные случаи - 31,8% от общего числа, или 98,0% от группы технического брака ($n=103$; $p<0,00001$) пришлось на отсутствие диафрагмальных синусов.

Таким образом, следует заключить, что основным техническим дефектом, обусловившим частичный брак в исследовании, было отсутствие на томограммах диафрагмальных синусов, что снижало информативность НДКТ и сохраняло риск пропуска очаговых изменений в паренхиме лёгких. Причём этот недостаток отмечался

только в одном регионе (г. Самара), и, несомненно, был следствием методических погрешностей при выполнении томографии (таб. 4.9.), обусловленных большим потоком участников.

Таблица 4.9. Детализированная структура частичного брака при выполнении низкодозной компьютерной томографии в когортных исследованиях по регионам.

Регион	Нет верхушек		Нет синусов		Снимок неинформативен		Нет дефекта		ВСЕГО
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Самара	1	0,3	103	31,8	1	0,3	219	67,6	324
Ханты-Мансийск	0	0	1	2,2	0	0	44	97,8	45
Всего	1	0,3	104	28,2	1	0,3	263	71,2	369

4.3. Характеристика качества реализации когортных исследований – соответствия критериям включения, своевременности и полноты оформления документации.

Другой важный аспект проведения любого исследования, в т.ч. скринингового – соответствие критериям включения и исключения. Следует учитывать, что вовлечение в исследование людей не соответствующих его критериям может быть сопряжено с нежелательными явлениями, как психологическими, физическими (связанными с выполнением диагностических манипуляций), временными, так и материальными (неоправданные затраты).

В проведённых когортных исследованиях несоответствия критериям исключения в обоих регионах не выявлено. Однако, при этом значительная часть участников не соответствовала (частично, либо полностью) критериям включения – 40,4% (n=149). Из них большинство (p<0,001) пришлось на несоответствие по возрасту – включение в исследование лиц моложе 55 лет – 22,8% (n=84). Впрочем, обследованных людей моложе 45 лет среди них не было. Доля включённых лиц с дефектами соответствия по анамнезу курения составила 20,1% (n=65). Из них у 12,5% (n=46) стаж курения был менее заявленных 30 лет, у 1,4% (n=5) не было данных о курении, а 3,8% (n=14) человек не курило вовсе. Следует подчеркнуть, что в целом на качество исследования эти недостатки существенно не повлияли, так как доля участников моложе 50 лет не превышала 6,6%, доля некурящих 5,1%, а доля курильщиков менее 10 лет - 4,7%, что несомненно, позволяет высказаться о соответствии подавляющего числа обследованных (93,4%) расширенным критериям включения (таб. 4.10., рис. 4.6.).

Важно отметить, что вновь обнаружена несомненная обратная связь между высоким темпом набора участников и снижением качества исследования (таб. 4.10., рис. 4.6.). Так, в Самарском регионе, отличительной чертой которого был большой поток участников, обследованный в кратчайшие сроки, то, или иное несоответствие критериям включения установлено у 42,9% (n=139) участников, против статистически значимо меньшей их доли - 22,2% (n=10) в во второй группе ($p<0,01$). Причём, как ранее упоминалось темп набора г. Ханты-Мансийск был на порядок меньше, а 45 человек, вошедших в него, были включены в исследование в течение 6 месяцев. В то же время в г. Самара 324 обследованных были рекрутированы в течение 28 дней, а в отдельные дни число обратившихся достигало 31. Таким образом, средний темп набора по регионам составил 11,6 в сутки (г. Самара) против 0,25 в г. Ханты-Мансийск ($p=0,00003$). При этом структура дефектов набора участников между регионами существенно не различалась - $p>0,1$ (таб. 4.10., рис. 4.6.).

Рисунок 4.6. Соответствие критериям включения в когортных исследованиях в зависимости от темпа набора участников по регионам.



Вероятно, в проведённых нами когортных исследованиях, как, судя по литературным данным, и во многих других скрининговых программах, включение участников, не соответствующих критериям включения во многом связано со сжатыми сроками реализации и ошибкой отбора, когда лица с канцерофобией или с наличием онкологических заболеваний в анамнезе стремятся выполнить обследование, при отсутствии показаний.

Таблица 4.10. Соответствие критериям включения в когортных исследованиях в зависимости от темпа набора участников по регионам

Регион	Характер несоответствия критериям включения										Нет дефектов		Всего
	Возраст моложе 55 лет		Анамнез курения менее 30 лет		Включение некурящих лиц		Нет данных о курении		Всего дефектов				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
Самара	77	23,8	43	13,3	14	4,3	5	1,5	139	42,9	185	57,1	324
Ханты-Мансийск	7	15,6	3	6,7	0	0	0	0	10	22,2	35	77,8	45
Всего	84	22,8	46	12,5	14	3,8	5	1,4	149	40,4	220	59,6	369

Дефекты сбора информации в целом для обоих когортных исследований зафиксированы для 28,2% (n=104) участников. Важно отметить, что полного отсутствия основных анкет, являющихся действительно принципиально важным звеном исследования, не было (таб. 4.11., рис. 4.7.). Случаев неполного заполнения анкет также было незначительное количество (5,1%; n=19; $p<0,001$). Наибольшая доля недостатков сбора информации пришлась на неполное заполнение анкет качества жизни (15,7%; n=58), а вовсе они были проигнорированы 7,3% (n=27) человек. Этот факт можно объяснить и определёнными сложностями их заполнения и известным общим негативизмом населения нашей страны к проведению психологических тестирований.

Рисунок 4.7. Структура недостатков сбора информации в когортных исследованиях в зависимости от темпа набора участников по регионам.

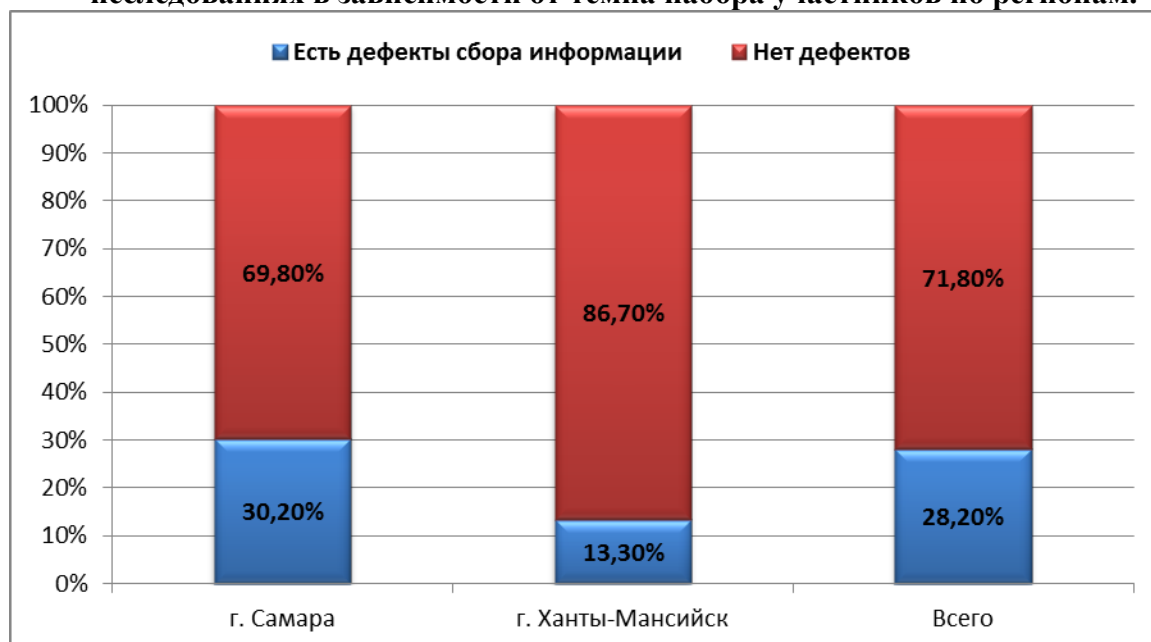


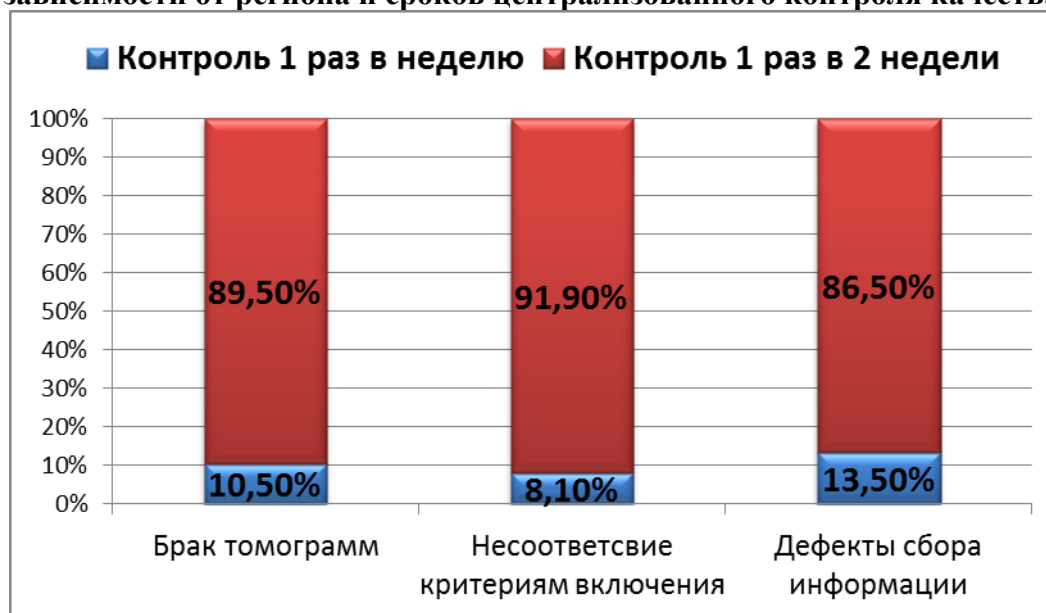
Таблица 4.11. Недостатки сбора информации в когортных исследованиях в зависимости от региона.

Регион	Характер несоответствия критериям включения										Нет дефектов сбора информации		Всего
	Нет основных анкет		Неполное заполнение основных анкет		Нет анкет качества жизни		Неполное заполнение анкет качества жизни		Всего дефектов сбора информации				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Самара	0	0	18	5,6	25	7,7	55	17,0	98	30,2	226	69,8	324
Ханты-Мансийск	0	0	1	2,2	2	4,4	3	6,7	6	13,3	39	86,7	45
Всего	0	0	19	5,1	27	7,3	58	15,7	104	28,2	265	71,8	369

Число недостатков в сборе информации вновь напрямую зависело от темпа набора представителей группы риска в исследования (таб. 4.11., рис. 4.7.). В регионе с высоким темпом рекрутирования (г. Самара) их доля достигала 30,2% против статистически значимо меньшего показателя (13,3%; $p=0,007$) в г. Ханты-Мансийск. Распределение дефектов сбора информации по регионам существенно не различалось ($p>0,1$).

Установлено, что доли технологического брака, несоответствия критериям включения и дефектов сбора информации, несомненно ($p<0,0003$) зависели от сроков проведения централизованного контроля качества. Так, доли брака при мониторинге качества 1 раз в 2 недели (максимально допустимый срок в исследованиях), и 1 раз в неделю составили: технологического 10,5% против 89,5%, частичного несоответствия критериям включения 8,1% против 91,9% и дефектов сбора информации – 13,5% против 86,5%. Это, несомненно, свидетельствует о целесообразности контроля качества исследования не реже 1 раза в 7 дней.

Рисунок 4.8. Структура технологического брака, соответствия критериям включения и дефектов сбора информации в когортных исследованиях в зависимости от региона и сроков централизованного контроля качества.



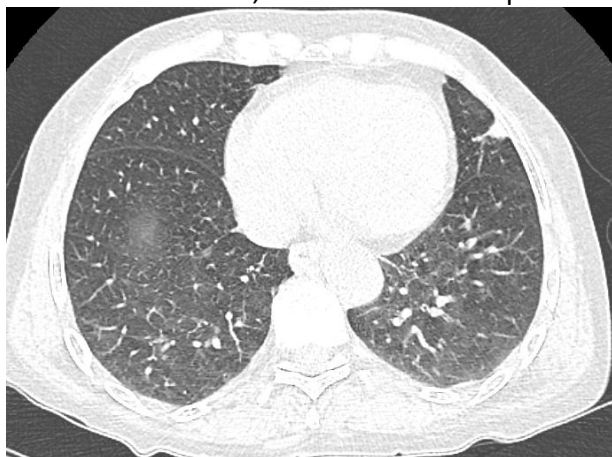
Таким образом, выявленные технические дефекты выполнения НДКТ и недостатки при проведении набора участников и сбора информации напрямую оказались связаны с темпом рекрутирования, что следует учитывать при планировании возможных скрининговых программ для рака лёгкого.

Далее на рисунках 4.9., 4.10. и 4.11. приводятся примеры КТ-изображений различных процессов в органах грудной полости, выявленных в когортных исследованиях по изучению эффективности низкодозной компьютерной томографии: 1) очаговых изменений в лёгких, требующих динамического наблюдения; 2) очаговых изменений требующих немедленного уточнения диагноза, верификации и, возможно, лечения и 3) прочих процессов, обнаруженных при НДКТ.

Рисунок 4.9. Очаговые изменения в лёгких, требующие динамического наблюдения (примеры).

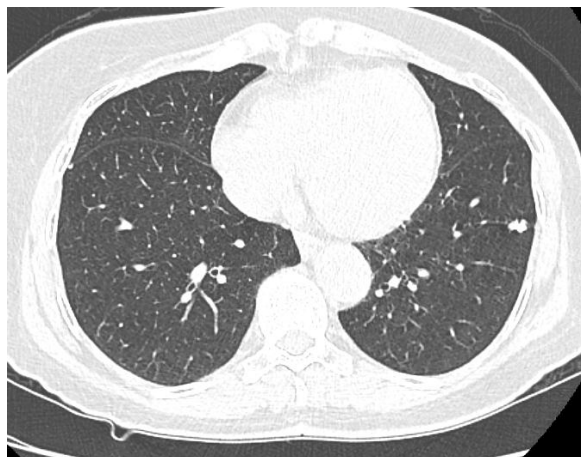
Женщина, 59 лет, 40 pack-years.

В С5 слева очаг, связанный с плеврой



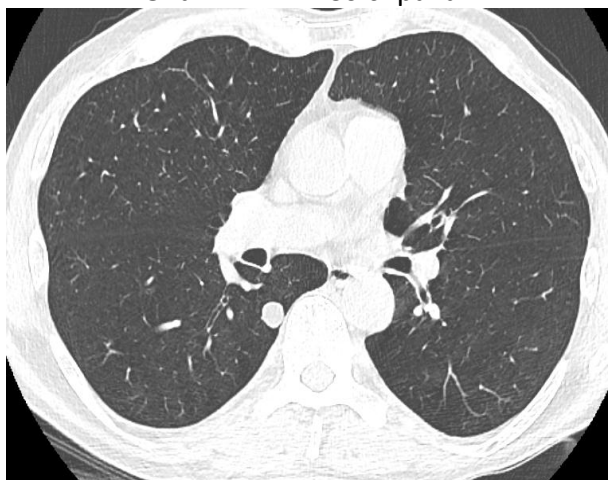
Женщина, 61 год, 15 pack-years

Очаг 13 мм в языковых сегментах слева



Мужчина, 65 лет, 21 pack-years

Очаг 14 мм в С6 справа



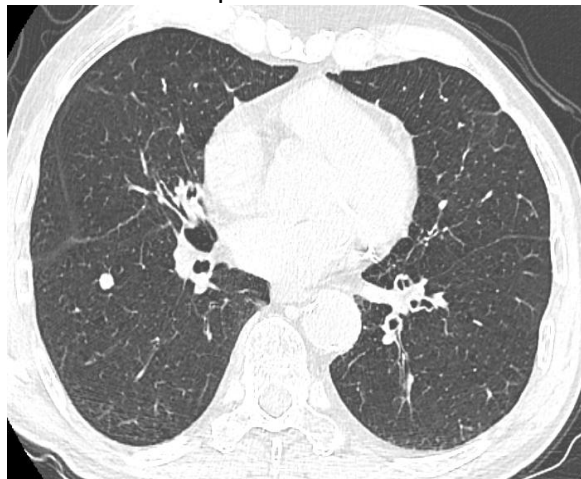
Мужчина, 75 лет, 70 pack-years

Очаг С5 слева 15x10 мм



Мужчина, 71 год, 20 pack-years

Очаг С6 правого легкого 10 мм



Женщина, 73 года, 30 pack-years

Очаг в верхушке слева

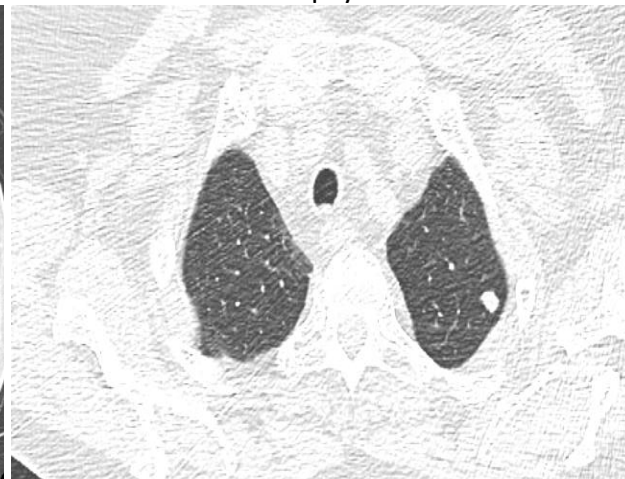
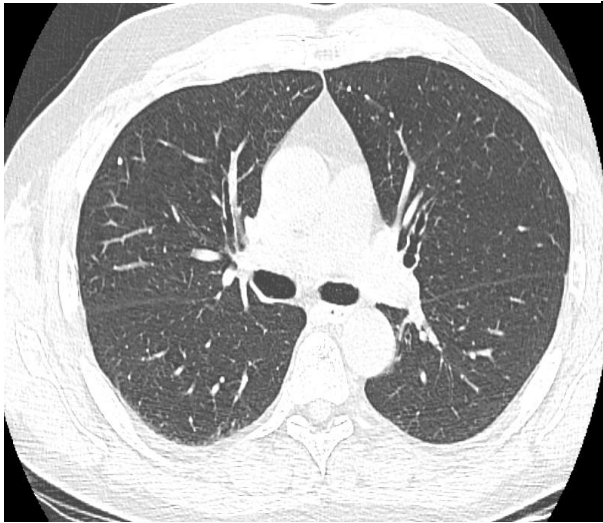


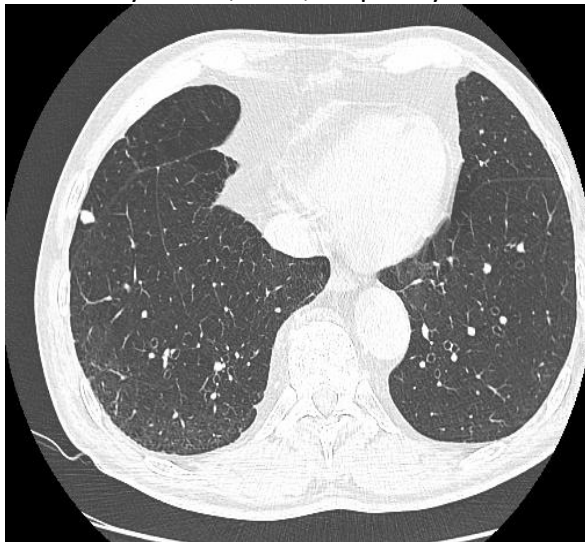
Рисунок 4.9. Очаговые изменения в лёгких, требующие динамического наблюдения (примеры, продолжение).

Мужчина, 60 лет, 44 pack-years

Очаг С3 справа 4 мм



Мужчина, 73 г., 53 pack-years



Женщина, 76 л., 43 pack-years

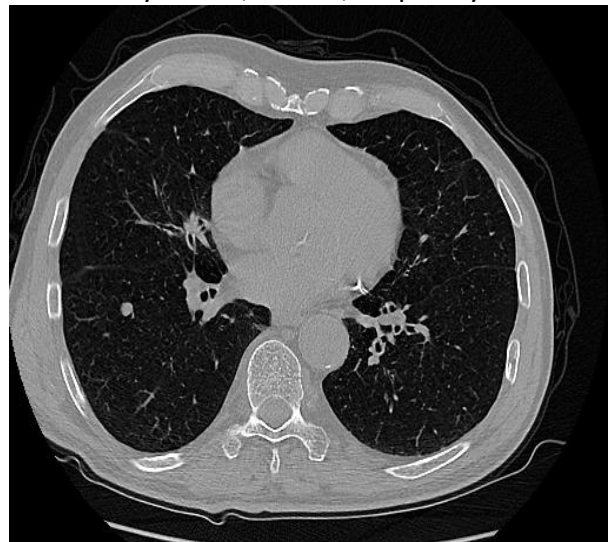


Мужчина, 60 лет, 84 pack-years

Очаг С10 левого легкого – 16 мм



Мужчина, 76 лет, 46 pack-years



Мужчина, 68 лет, 52 pack-years

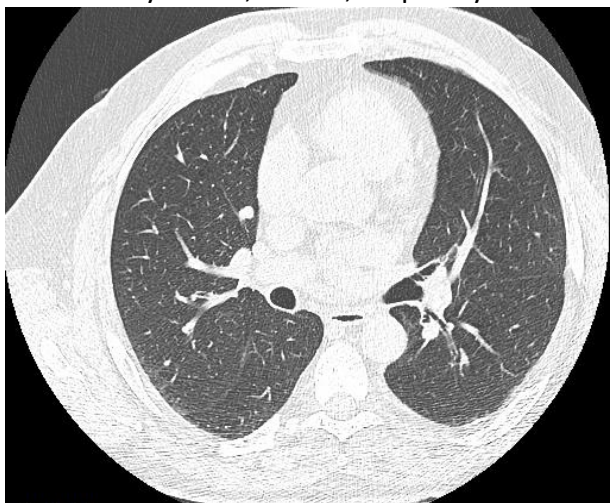
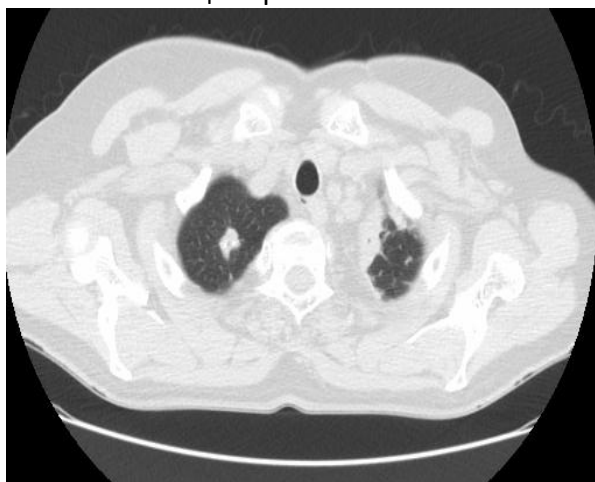


Рисунок 4.9. Очаговые изменения в лёгких, требующие динамического наблюдения (примеры, продолжение).

Женщина, 58 л., 49 pack-years

Кальцинированный очаг.



Мужчина, 63 лет, 67 pack-years

Субплевральный очаг.

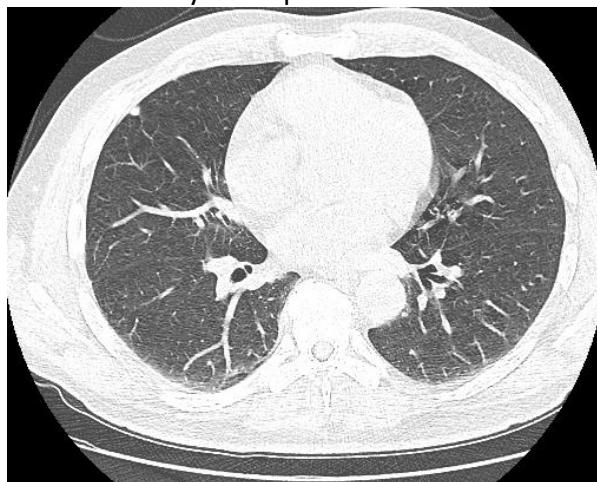
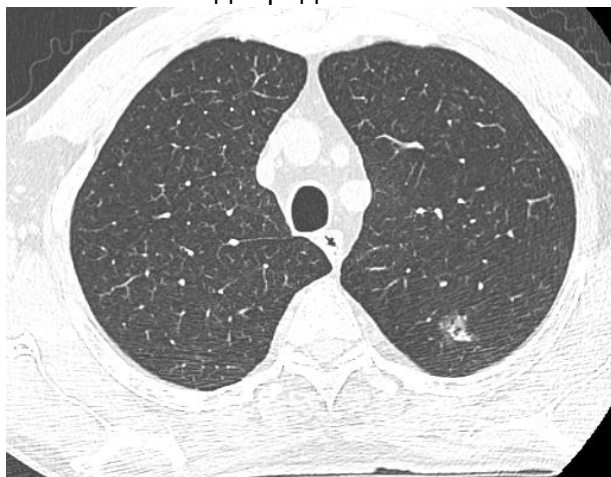


Рисунок 4.10. Очаговые изменения в лёгких, требующие немедленного уточнения диагноза, верификации и, возможно, лечения (примеры).

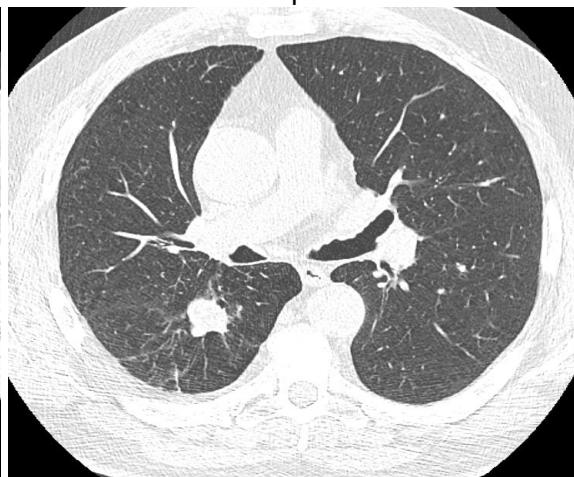
Мужчина, 63 года, 76,5 pack-years.

В С2 слева неоднородный очаг 13x16мм



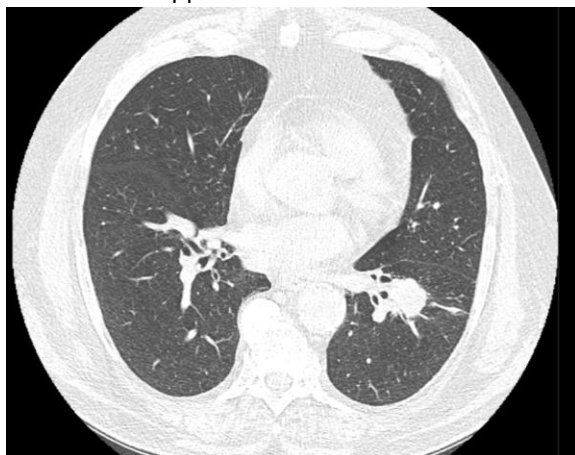
Мужчина, 74 года, 70 pack-years

Очаг С6 справа 24 мм



Мужчина, 74 г., 55 pack-years.

В нижней доле слева очаг 26x23мм



Мужчина, 55 лет, 60 pack-years

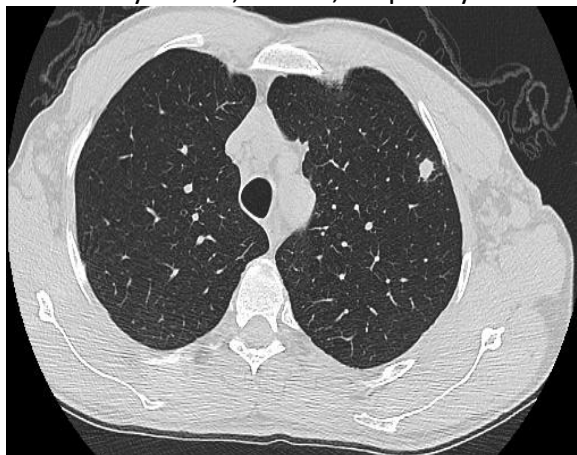
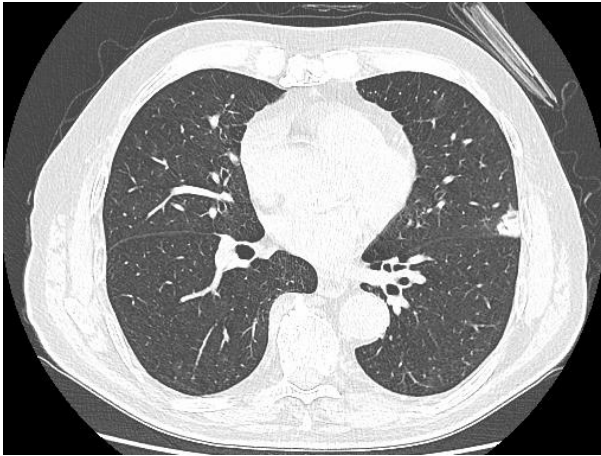
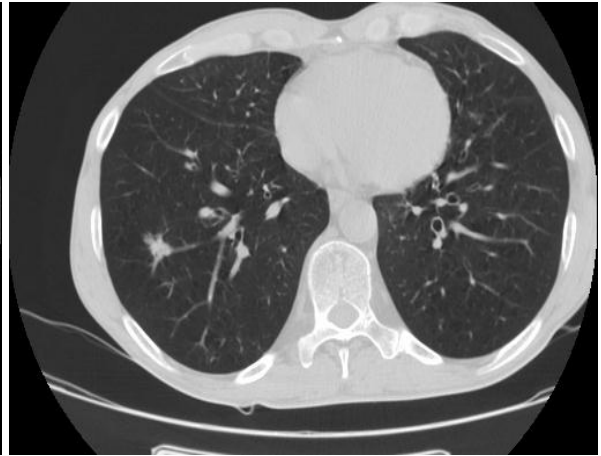


Рисунок 4.10. Очаговые изменения в лёгких, требующие немедленного уточнения диагноза, верификации и, возможно, лечения (примеры, продолжение).

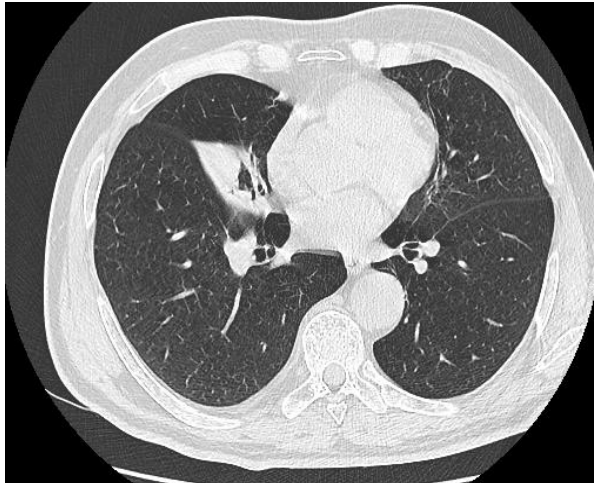
Мужчина, 73 г., 66 pack-years.



Мужчина, 61 лет, 68 pack-years



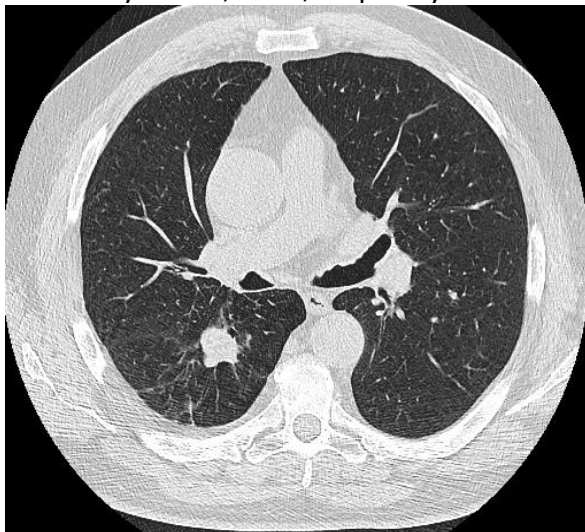
Мужчина, 70 г., 75 pack-years.



Мужчина, 61 лет, 63 pack-years



Мужчина, 67 л., 64 pack-years.



Мужчина, 76 лет, 57 pack-years

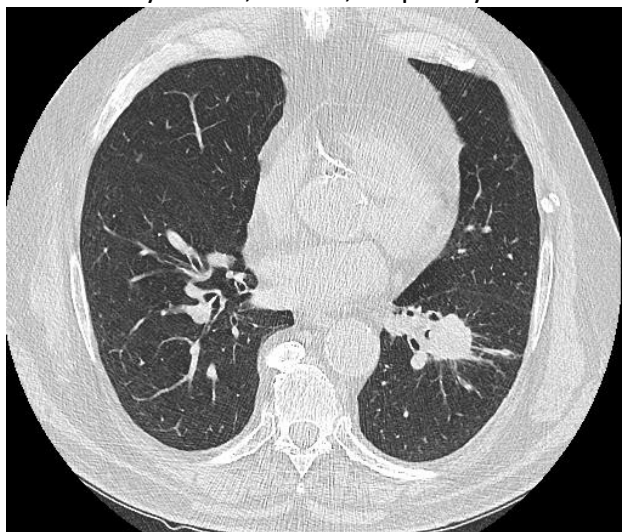
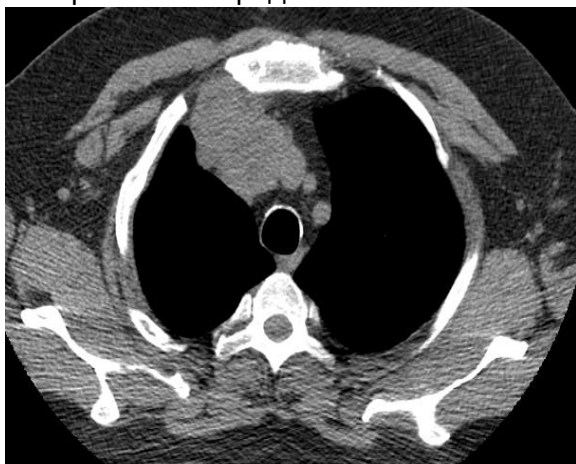
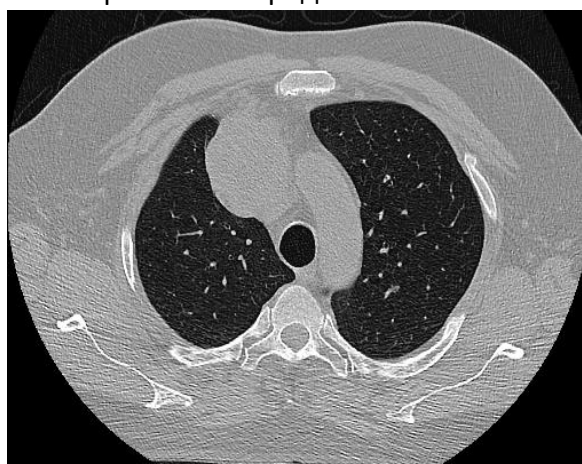


Рисунок 4.11. Прочая патология, выявленная при низкодозной компьютерной томографии в когортных исследованиях.

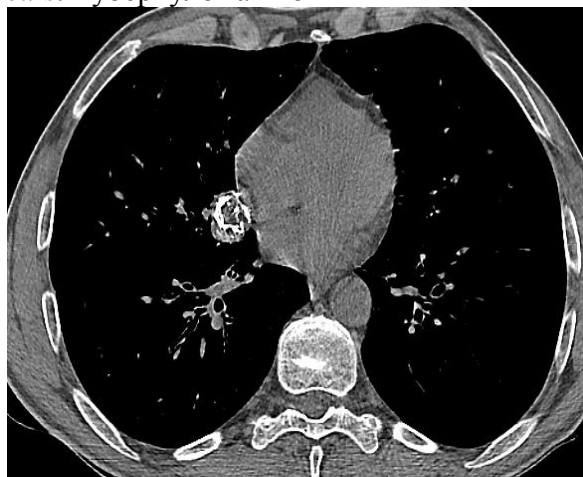
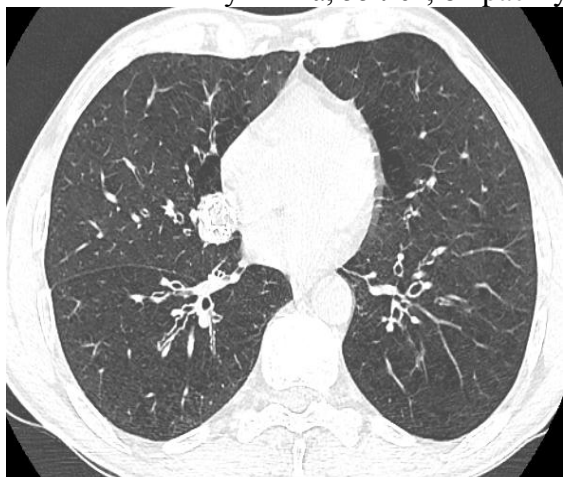
Мужчина, 55 лет, 30 pack-years
Образование средостения 48x64 мм



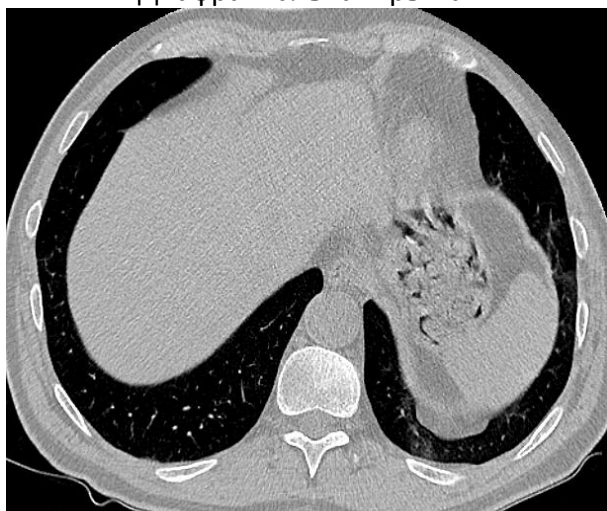
Мужчина, 56 лет, 48 pack-years
Образование средостения 47x56 мм



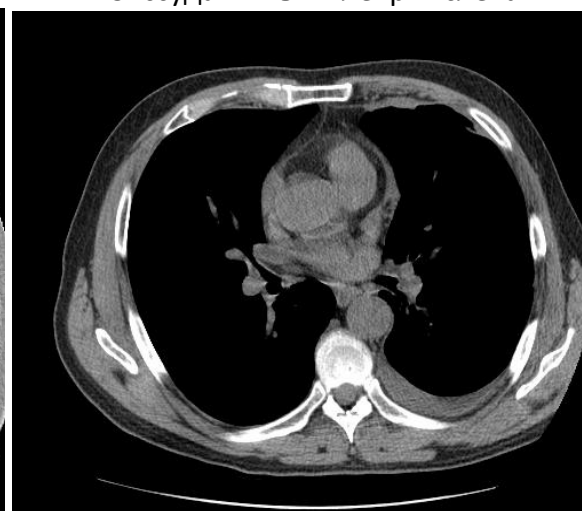
Мужчина, 55 лет, 82 pack-years. Туберкулома - 25x24 мм



Мужчина, 55 лет, 50 pack-years
Диафрагмальная грыжа



Мужчина, 61 г., 43 pack-years
Экссудативный плеврит слева



ГЛАВА 5

ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ИГЛОВАЯ ТРЕПАН-БИОПСИЯ В УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЁГКИХ

5.1. Общая характеристика контингента больных, подвергнутых трансторакальной игловой трепан-биопсии для уточнения природы периферических узловых образований в лёгких.

Как уже упоминалось в главе 3, пациенты, госпитализированные в специализированный онкологический стационар для верификации процесса путём трансторакальной трепан-биопсии (ТТБ) при наличии периферических узловых образований в паренхиме лёгких составили $31,3\% \pm 2,0$ от общей численности вошедших в диссертационное исследование участников - $69,6\%$ ($n=117$) мужчин и $30,4\%$ ($n=51$) женщин ($p < 0,00001$). Средний возраст больных составил 63,7 года.

ТТБ выполнялась с целью получения достаточных по объёму образцов опухолевой ткани для полноценного морфологического исследования (в т.ч. при необходимости иммуногистохимического, генетического, иногда цитологического). Все манипуляции больным выполнялись в условиях стационара. Процедура осуществлялась под послойной местной анестезией, после тщательной технологической подготовки аппаратуры и персонала, для минимизации как собственно времени выполнения манипуляции, так и вынужденного положения больного на инструментальном столе.

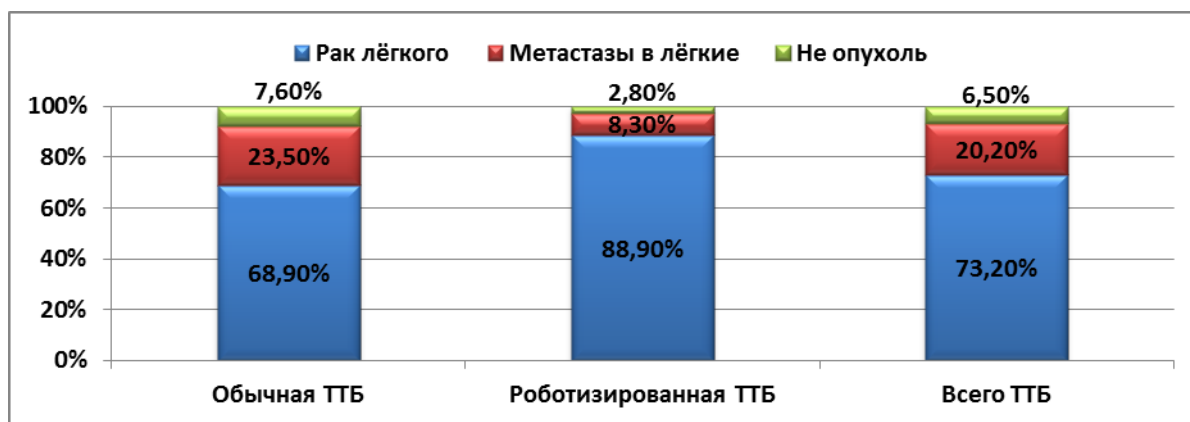
Для выполнения биопсии обычно ($95,8\% \pm 1,5$; $n=161$) использовались автоматические биопсийные гильотинные иглы 14-16G для трепан-биопсии при глубине 1,5 и 2,2 см, реже ($4,2\% \pm 1,5$; $n=7$; $p=0,00001$) - полуавтоматические гильотинные иглы с интегрированным ручным пружинным механизмом («Bloodline», Италия) 14-16G.

Для позиционирования трепан-игл были использованы два метода навигации - под рентгенотелевидением ($78,6\%$; $n=132$) и под контролем роботизированной системы для стереотаксической биопсии ($21,4\%$; $n=36$). Существенных различий внутри групп в зависимости от способа навигации иглы, возраста и пола не было ($p=0,12$).

После наведения игла проводилась по кратчайшему расстоянию, под углом близким к 90^0 . При расположении очага вблизи диафрагмы биопсия производилась в момент задержки дыхания, а при его локализации в верхних долях - в условиях поверхностного дыхания. Одна рука должна фиксировать иглу на уровне кожи, стабилизируя и направляя её, а вторая обеспечивает продвижение за павильон. При выполнении манипуляции в условиях рентгенотелевидения важное значение имеет наличие достаточных практических навыков у исполнителя, поскольку обычно имеется возможность почувствовать проникновение в зону интереса по тактильным ощущениям, как в более плотную ткань. Правильность положения иглы после доставки её к очагу проверяли, наблюдая за характерными смещениями при дыхании патологического очага в легком и синхронными колебаниями конца иглы. При выполнении ТТБ учитывали анатомические особенности области манипуляции, стараясь избегать повреждения сосудов, лёгочных булл и междолевых щелей при проведении иглы. После выполнения исследования с целью своевременного выявления возможных плевральных осложнений осуществлялся рентгенологический контроль непосредственно после ТТБ, через 2 часа и на следующие сутки.

У всех пациентов, которым выполнялась ТТБ, был получен достаточный материал для морфологического исследования. Если удавалось по результатам анализа образцов лёгочной ткани установить диагноз, то результат исследования считался положительным. Если гистологическое исследование биоптатов не позволяло убедительно верифицировать процесс, то материал считался отрицательным (включая неинформативные микропрепараты). Ложноположительных результатов при морфологическом изучении образцов не зафиксировано. У всех больных диагноз был подтверждён морфологически (ТТБ, радикальные и диагностические операции), а при неопухолевой патологии в лёгких – в результате динамического наблюдения (включая МСКТ) за подозрительным очагом в течении 1,5 лет.

Рисунок 5.1. Распределение методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и характера патологического процесса.



Всего трансторакальные чрезкожные игловые трепан-биопсии были выполнены 168 пациентам, из них большинство 78,6% ($n=132$; $p=0,00001$) пришлось на методику с традиционной навигацией иглы, а 21,4% ($n=36$) – на роботизированный

вариант выполнения (таб. 4.1., рис. 4.1.). Наибольшая доля пациентов, подвергнутых ТТБ пришлась на верификацию первичной опухоли лёгкого (73,2%; $n=123$; $p=0,00001$). Получение образцов ткани лёгкого при метастатическом его поражении произведено 20,2% больных ($n=34$), а на неопухолевые процессы осталось только 6,5% ($n=11$; $p=0,001$). При выполнении роботизированной ТТБ доля больных с раком лёгкого была несколько больше, чем при обычной навигации иглы (88,9% против 68,9%; $p=0,008$), что определяется необходимостью более тщательного обследования больных, готовящихся к оперативному лечению в хирургическом стационаре.

Таблица 5.1. Распределение частоты использования методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и характера патологического процесса.

Метод	Характер патологии						ВСЕГО	
	Рак лёгкого		Метастазы в лёгкие		Не опухоль			
	n	%	n	%	n	%	n	%
ТТБ	91	68,9	31	23,5	10	7,6	132	78,6
Р-ТТБ	32	88,9	3	8,3	1	2,8	36	21,4
ВСЕГО	123	73,2	34	20,2	11	6,5	168	100,0

5.2. Эффективность трансторакальной игловой трепан-биопсии при диагностике периферических узловых образований в лёгких в зависимости от способа навигации иглы.

Как следует из таблицы 4.2. и диаграммы на рисунке 4.2. эффективность ТТБ в целом для всех видов патологии оказалась весьма высока и составила 85,7% (95%CI: 80-90%), в частности при первичном периферическом РЛ составив 87,0% (95%CI: 80-92%), при метастазах в лёгкие – 82,4% (95%CI: 66-92%), а при не опухолевой патологии – 81,8% (95%CI: 52-95%). Статистически значимых различий в эффективности метода ТТБ в зависимости от характера патологического в лёгких не выявлено ($p>0,05$).

Доля неинформативного материала для всего контингента составила 14,3%, а наибольшее его количество зафиксировано при не опухолевых процессах -18,2%, затем при метастатическом поражении паренхимы лёгких – 17,6%, и 13,0% при раке лёгкого, впрочем эти различия оказались статистически не значимы ($p>0,05$). Таким образом, можно заключить, что метод оказался достаточно эффективен при всех видах изученных очаговых изменениях в лёгких.

При сопоставлении эффективности методики в зависимости от способа навигации иглы статистически значимых различий между обычной и роботизированной ТТБ не выявлено как в целом, так и при различных патологических состояниях ($p>0,05$). Так, характеризуя общую эффективность метода установлено, что при навигации с использованием рентгенотелевидения она составила 84,8% (95%CI: 78-90%) против 88,9% (95%CI: 75-96%) – $p=0,6$ (таб. 4.2., рис. 4.2.). Для больных с РЛ эти показатели составили 85,7% (95%CI: 77-91%) против 90,6% (95%CI: 76-96%) – $p=0,47$; при метастатическом поражении лёгких – 83,9% (95%CI: 67-93%) против 66,7%

(95%CI:20-94%) – $p=0,99$; при неопухолевых изменениях – 80,0 (95%CI:49-95%) против 81,8% (95%CI:52-95%).

Рисунок 5.2. Эффективность методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и характера патологического процесса.

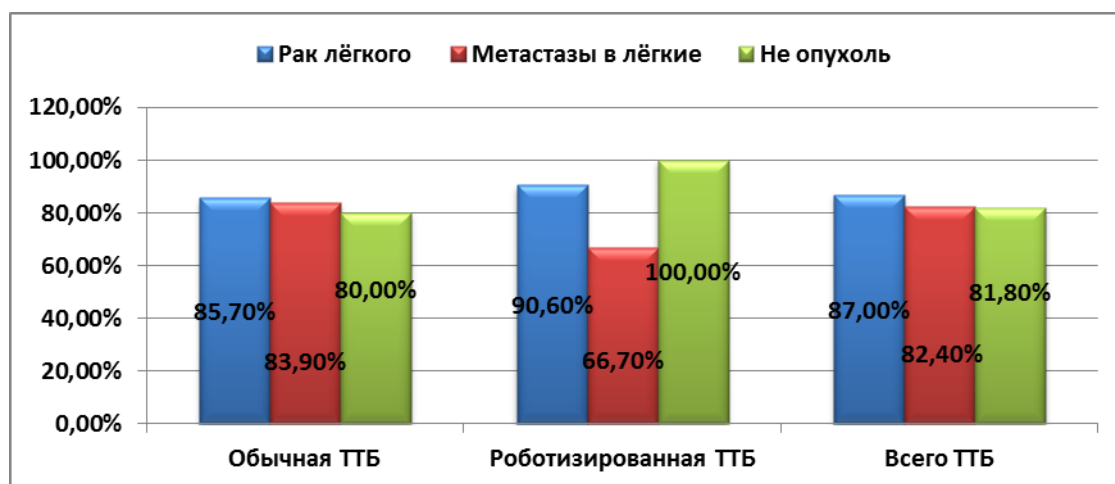


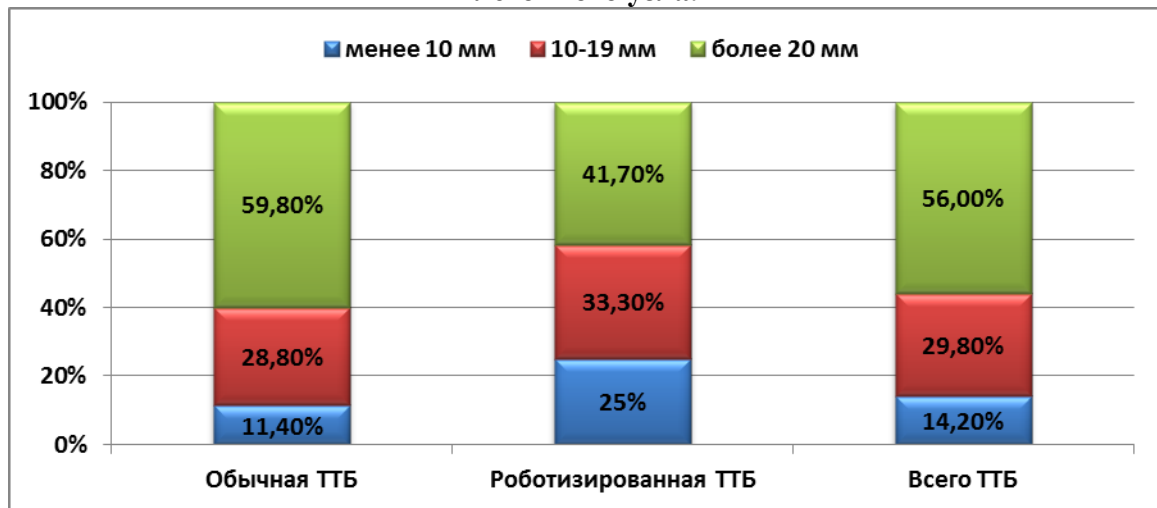
Таблица 5.2. Эффективность трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и характера патологического процесса.

Метод	Материал	Диагноз							
		Рак лёгкого		Метастазы в лёгкие		Не опухоль		ВСЕГО	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ТТБ	Положительный	78	85,7	26	83,9	8	80,0	112	84,8
	Отрицательный	13	14,3	5	16,1	2	20,0	20	15,2
	Всего	91		31		10		132	
	Эффективность %, (95% CI, %)	85,7 (77-91)		83,9 (67-93)		80 (49-95)		84,8 (78-90)	
Р-ТТБ	Положительный	29	90,6	2	66,7	1	100,0	32	88,9
	Отрицательный	3	9,4	1	33,3	0	0	4	11,1
	Всего	32		3		1		36	
	Эффективность %, (95% CI, %)	90,6 (76-96)		66,7 (20-94)		n/a		88,9 (75-96)	
Оба	Положительный	107	87,0	28	82,4	9	81,8	144	85,7
	Отрицательный	16	13,0	6	17,6	2	18,2	24	14,3
	ВСЕГО	123		34		11		168	
	Эффективность %, (95% CI, %)	87,0 (80-92)		82,4 (66-92)		81,8 (52-95)		85,7 (80-90)	
p	(Р-ТТБ – ТТБ)	0,47		0,99		n/a		0,6	

Характеризуя размеры очагов у пациентов, вошедших в данный раздел исследования следует сказать, что узлы диаметром более 20 мм подвергались биопсии наиболее часто (56%; $n=94$; $p<0,001$), на втором месте оказались узлы от 10 до 19 мм

(29,8%; $n=29,8$), а на третьем - менее 10 мм (14,2%; $n=24$). Именно для очагов менее 10 мм в диаметре чаще, по сравнению с обычной, использовалась роботизированная ТТБ (25% против 11,4%; $p<0,001$). При получении образцов из узлов более 10 мм, существенных различий в частоте использования вариантов навигации иглы не обнаружено ($p>0,1$; таб. 4.3., рис. 4.3.).

Рисунок 5.3. Распределение частоты использования методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и диаметра лёгочного узла.



Анализ эффективности ТТБ продемонстрировал, что она находится в прямой зависимости от способа навигации иглы и диаметра патологического образования, а наилучшие результаты были зафиксированы при получении биоптатов из образований более 10 мм (таб. 4.3., рис. 4.4.). Так, в целом эффективность ТТБ при диаметре лёгочного узла более 20 мм достигала 90,4% (95%CI:80-94%), статистически значимо превышая таковую при диаметрах 10-19 мм (86,0%; 95%CI:73-93%; $p=0,0028$) и особенно менее 10 мм (54,2%; 95%CI:35-72%; $p=0,0002$).

При выполнении ТТБ под контролем рентгенотелевидения эффективность метода при диаметре лёгочного узла менее 10 мм была статистически значимо меньше (46,7%; 95%CI:25-70%), чем при размерах 10-19 мм (84,2%; 95%CI:70-92%; $p=0,0052$) и более 20 мм (92,4%; 95%CI:84-96%; $p=0,0002$).

Роботизированная ТТБ в свою очередь, в отличие от обычной, характеризовалась сопоставимой эффективностью метода при всех диаметрах паренхиматозных лёгочных очагов: как менее 10 мм (66,7%; 95%CI:35-88%), так и при 10-19 мм (91,7%; 95%CI:64-98%; $p=0,27$) и более 20 мм (80,0%; 95%CI:54-93%; $p=0,6$). Это, несомненно, свидетельствует о большем потенциале данного варианта методики для верификации небольших лёгочных узлов, включая ранние формы РЛ (таб. 4.3., рис. 4.4.).

В то же время сравнивая в целом эффективность ТТБ в различных условиях навигации иглы статистически значимых преимуществ между этими вариантами выполнения методики для лёгочных узлов вообще, и различного диаметра, в частности, не обнаружено ($p=0,42$; 0,66 и 0,15).

Рисунок 5.4. Эффективность методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и размеров очага.

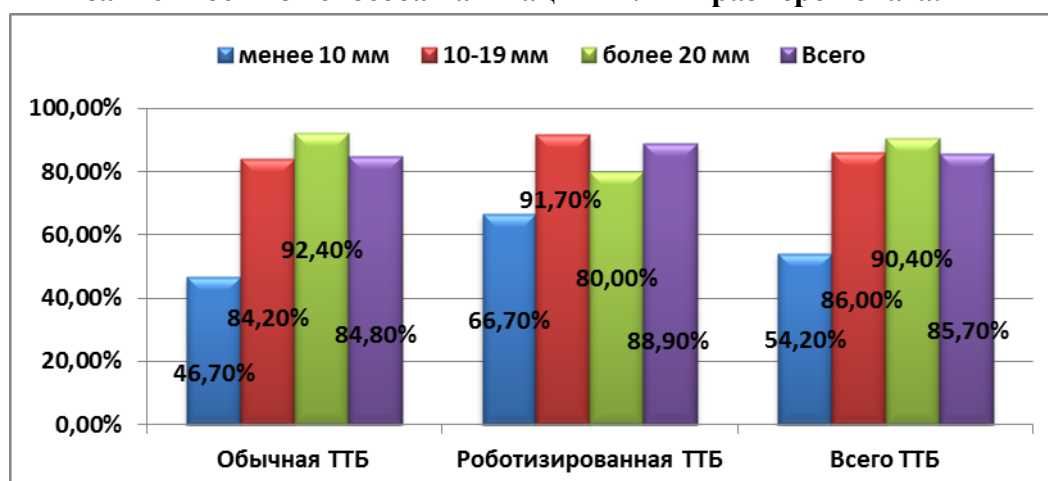
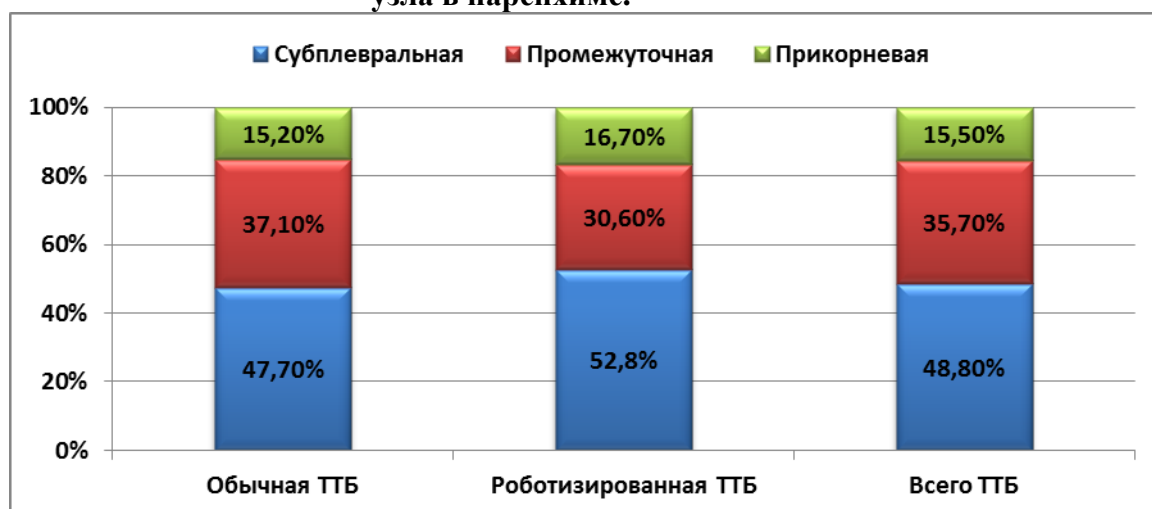


Таблица 5.3. Эффективность трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и диаметра очага.

Метод	Материал	Диаметр (мм); n (%)				P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)
		< 10 мм	10-19 мм	> 20 мм	Всего			
ТТБ	Положительный	7 (46,7)	32 (84,2)	73 (92,4)	112 (84,8)			
	Отрицательный	8 (53,3)	6 (15,8)	6 (7,6%)	20 (15,2)			
	Всего	15 (11,4)	38 (28,8)	79 (59,8)	132			
	Эффективность, (95% CI, %)	46,7 (25-70)	84,2 (70-92)	92,4 (84-96)	84,8 (77-89)	0,0052	<0,0002	0,17
Р-ТТБ	Положительный	6 (66,7)	11 (91,7)	12 (80,0)	32 (88,9)			
	Отрицательный	3 (33,3)	1 (8,3)	3 (20,0)	4 (11,1)			
	Всего	9 (25,0)	12 (33,3)	15 (41,7)	36			
	Эффективность, (95% CI, %)	66,7 (35-88)	91,7 (64-98)	80,0 (54-93)	88,9 (75-96)	0,27	0,63	0,6
Оба	Положительный	13 (54,2)	43 (86,0)	85 (90,4)	144 (85,7)			
	Отрицательный	11 (45,8)	7 (14,0)	9 (9,6)	24 (14,3)			
	ВСЕГО	24 (14,2)	50 (29,8)	94 (56,0)	168			
	Эффективность, (95% CI, %)	54,2 (35-72)	86,0 (73-93)	90,4 (80-94)	85,7 (82-95)	0,002	<0,0002	0,0028
P	(Р-ТТБ – ТТБ)	0,42	0,66	0,15	0,6			

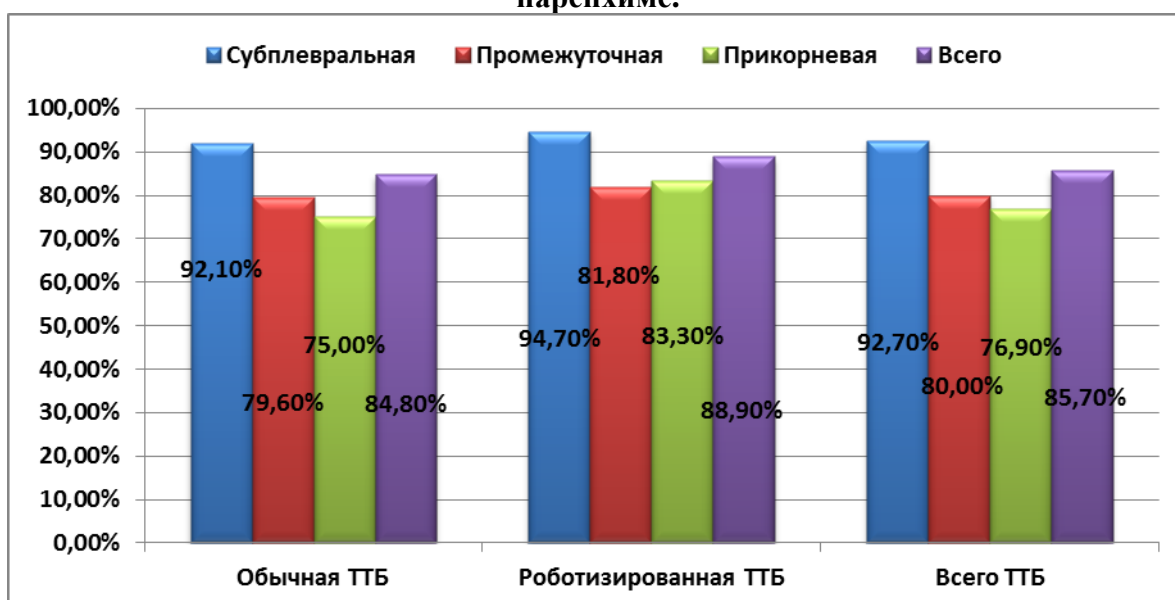
Из солитарных лёгочных узлов, подвергнутых трепан-биопсии наибольшая доля пришлась на субплевральную локализацию (48,8%; n=82; p=0,0046); в промежуточной зоне располагалось 35,7% очагов (n=60), а наименьшая часть – в прикорневых отделах (15,5%; n=26; p=0,0004). При детализированном анализе (таб. 4.4., рис. 4.5.) частоты использования методики в зависимости от способа навигации установлено, что доли узлов этих трёх локализаций были сопоставимы как при обычном контроле, так и при роботизированном наведении иглы - 47,7%, 37,1% и 15,2% против, соответственно, 52,8%, 30,6% и 16,7% (p>0,1).

Рисунок 5.5. Распределение частоты использования методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и локализации узла в паренхиме.



Эффективность ТТБ в целом напрямую зависела и от расположения патологического очага в том или ином отделе паренхимы лёгкого (таб. 4.4., рис. 4.6.). Так, наилучших результатов удалось добиться при биопсии субплевральных узлов – 92,7% (95%CI:84-96%; $p=0,0248-0,0259$). Весьма высокие, хотя и несколько более скромные результаты отмечены и для промежуточной и прикорневой локализации – 80,0% (95%CI:68-88%) и 76,9% (95%CI:57-88%), эффективность метода при которых оказалась сопоставима ($p=0,74$).

Рисунок 5.6. Эффективность методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и расположения узла в лёгочной паренхиме.



Важно отметить, что статистически значимых различий при сравнительном анализе метода в разных условиях наведения иглы не обнаружено (таб. 4.4., рис. 4.6.). Так, эффективность ТТБ под контролем рентгенотелевидения при субплевральной,

промежуточной и прикорневой локализации паренхиматозных лёгочных очагов составила 92,1% (95%CI:82-96%), 79,6 (95%CI:66-89%) и 75,0% (95%CI:53-88%) против 94,7% (95%CI:75-99%), 81,8% (95%CI:52-94%) и 83,3% (95%CI:43-96%) при роботизированной навигации ($p>0,1$). Нельзя не упомянуть тот факт, что при робот-ассистированной ТТБ, в отличие от традиционной методики отсутствовали статистически значимые различия между информативностью биопсии из различных участков лёгкого ($p=0,53$; 0,43; 1,0).

Таблица 5.4. Эффективность трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и расположения патологического образования в паренхиме лёгкого.

Метод	Материал	Локализация; n (%)				P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)
		Субплев- ральная	Промежу- точная	Прикор- невая	Всего			
ТТБ	Положительный	58 (92,1)	39 (79,6)	15 (75,0)	112			
	Отрицательный	5 (7,9)	10 (20,4)	5 (25,0)	20			
	Всего	63 (47,7)	49 (37,1)	20 (15,2)	132			
	Эффективность (95% CI, %)	92,1 (82-96)	79,6 (66-89)	75,0 (53-88)	84,8 (77-89)	0,054	0,041	0,675
Р-ТТБ	Положительный	18 (94,7)	9 (81,8)	5 (83,3)	32			
	Отрицательный	1 (5,3)	2 (18,2)	1 (16,7)	4			
	Всего	19 (52,8)	11 (30,6)	6 (16,7)	36			
	Эффективность (95% CI, %)	94,7 (75-99)	81,8 (52-94)	83,3 (43-96)	88,9 (75-96)	0,53	0,43	1
Оба	Положительный	76 (92,7)	48 (80,0)	20 (76,9)	144			
	Отрицательный	6 (7,3)	12 (20,0)	6 (23,1)	24			
	Всего	82 (48,8)	60 (35,7%)	26 (15,5)	168			
	Эффективность (95% CI, %)	92,7 (84-96)	80,0 (68 – 88)	76,9 (57-88)	85,7 (82-95)	0,024 8	0,0259	0,74
Р	(Р-ТТБ – ТТБ)	1	1	1				

Как было показано выше (таб. 4.2., рис. 4.2.) рак лёгкого был подтверждён у 123 больных, причём у 107 из них первичный диагноз установлен при ТТБ, а у 16 иными способами (лечебные и диагностические хирургические вмешательства). Из таблицы 4.5. и рисунка 4.7. видно, что после морфологического исследования образцов опухолей у больных с подтверждённым раком лёгкого установлено, что 47,2% ($n=58$) пришлось на плоскоклеточный рак, 23,6% ($n=29$) на аденокарциномы, 21,1% ($n=26$) на мелкоклеточный рак и 8,1% ($n=10$) на другие подтипы (4 крупноклеточных, 4 низкодифференцированных и 2 диморфных). Распределение разновидностей рака лёгкого как в целом, так и при разных вариантах получения материала из лёгкого соответствовало их распространённости в популяции. На немелкоклеточный РЛ пришлось 78,9% больных, а на мелкоклеточный 21,1%. Детализированный анализ результатов ТТБ вообще и в зависимости от способа наведения иглы, в частности не обнаружил статистически значимых различий в эффективности метода при различных морфологических типах рака лёгкого ($p>0,1$).

Рисунок 5.7. Распределение частоты использования методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и морфологического заключения при раке лёгкого.

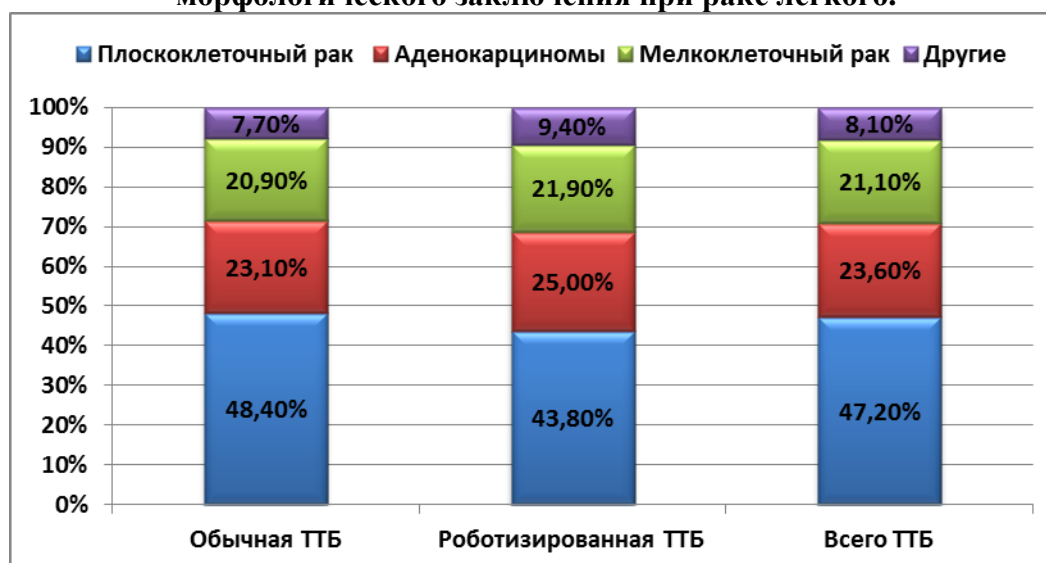


Таблица 5.5. Распределение частоты использования методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и морфологического заключения при раке лёгкого.

Метод	Морфологический подтип рака								ВСЕГО
	Плоскоклеточный		Железистый		Мелкоклеточный		Другие		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
ТТБ	44	48,4	21	23,1	19	20,9	7	7,7	91
Р-ТТБ	14	43,8	8	25,0	7	21,9	3	9,4	32
ВСЕГО	58	47,2	29	23,6	26	21,1	10	8,1	123

У большинства больных ($p=0,0001$) с предварительно верифицированным диагнозом рака лёгкого, для уточнения его природы выполнялось иммуногистохимическое исследование (84,6%; $n=104$). Доли материала, полученные при роботизированной и обычной ТТБ были сопоставимы – 81,3% и 85,7% ($p>0,1$), причём объёма образцов полученной ткани в 100% случаев было достаточно для проведения полноценного морфологического анализа (таб. 4.6.).

Таблица 5.6. Распределение частоты использования методики трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы и морфологического заключения при раке лёгкого.

Метод	Способ навигации					
	ТТБ		Р-ТТБ		ВСЕГО	
	n	%	n	%	n	%
ИГХ было	78	85,7	26	81,3	104	84,6
ИГХ не было	13	14,3	6	18,7	19	15,4
Всего РЛ	91		32		123	
EGFR было	21	23,1	8	25,0	29	23,6
EGFR не было	70	76,9	24	75,0	94	76,4
Всего РЛ	91		32		123	

Кроме того, у больных с аденокарциномами (23,6%; $n=29$) проведено генетическое исследование на наличие мутации EGFR. Вообще, обнаружение первичной железистой опухоли лёгкого было абсолютным показанием (у 100% пациентов) к поиску мутаций в гене EGFR, которая выявлена при 10,3% ($n=3$) аденокарцином. У всех этих больных (100%; $n=29$) полученного при трепан-биопсии материала было достаточно для генетического исследования (таб. 4.6.).

Статистически значимых различий в эффективности метода при получении образцов для иммуногистохимического и генетического исследований не обнаружено ($p>0,1$).

В целом большинству больных ТТБ выполнена в срок от 20 до 29 минут (46,4%; $n=78$; $p=0,0045$). На промежуток до 20 минут пришлось 31,0% ($n=52$), а на интервал более 40 минут – 16,7% ($n=25$; $p<0,01$). Однако далее проведённый детализированный анализ позволил обнаружить существенные различия во времени выполнения ТТБ в различных условиях навигации трепан-иглы (таб. 4.7., рис. 4.8.).

Так, у большинства больных, которым ТТБ произведена под контролем рентгенотелевидения время процедуры составило 20-29 минут (57,6; $n=76$; $p=0,0049$). На втором месте у них оказался временной интервал до 20 минут (39,4%; $n=52$), далее с существенным отставанием следовал промежуток от 30 до 39 минут – 3,0% ($n=4$; $p=0,0001$). Случаев выполнения процедуры более 40 минут не зафиксировано. Таким образом, у подавляющего большинства больных (97,0%) манипуляция была произведена в течение получаса, а среднее её время составило 26 минут.

В то же время у большинства больных, которым выполнялась роботизированная ТТБ время проведения процедуры превышало 40 минут (77,8%; $n=28$; $p=0,00001$). На интервал 30-39 минут пришлось 16,7% ($n=6$), а меньше всего оказалось больных с временем манипуляции 20-29 минут – 5,6% ($n=2$). Случаев проведения ТТБ в срок менее 20 минут не было вовсе, подавляющее большинство больных находились на инструментальном столе более 30 минут (94,4%; $p=0,00001$), а среднее время манипуляции составило 43 минуты, на 17 минут превышая продолжительность процедуры в условиях обычного наведения иглы.

Впрочем, продолжительность процедуры может быть связана с периодом освоения аппаратуры. Тем не менее, следует признать, что роботизированная стереотаксическая биопсия более безопасна для пациента (точность биопсии) и персонала (снижение лучевой нагрузки) и не требует использования средств защиты. Существенным преимуществом является и тот факт, что при этом варианте ТТБ от выполняющих манипуляцию хирурга и рентгенолога не требуется такого большого опыта и практических навыков, как при использовании рентгеноскопии в режиме реального времени.

Рисунок 5.8. Продолжительность выполнения трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы.

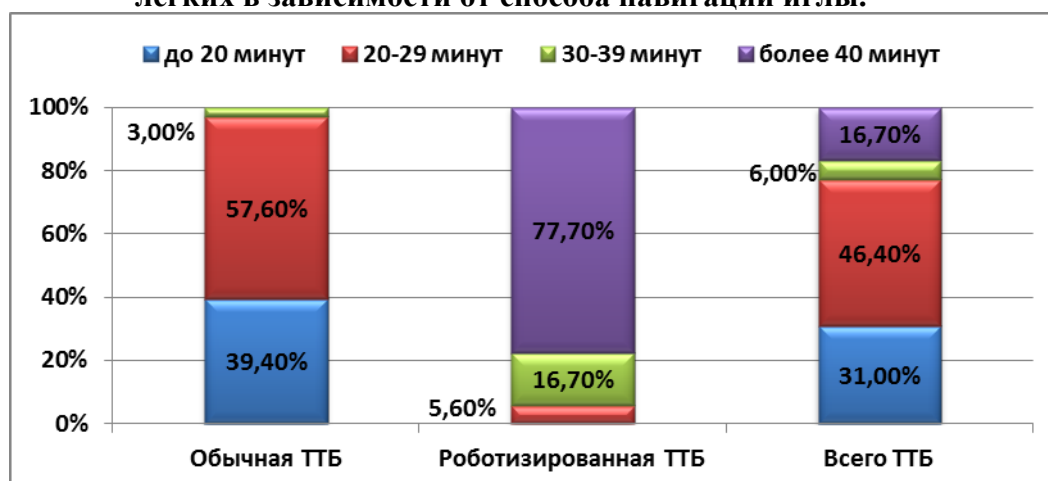


Таблица 5.7. Продолжительность выполнения трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы.

Метод	Время манипуляции (минут)								Всего О
	До 20		20-29		30-39		Более 40		
	н	%	н	%	н	%	н	%	
ТТБ	52	39,4	76	57,6	4	3,0	0	0	132
Р-ТТБ	0	0	2	5,6	6	16,7	28	77,8	36
Всего	52	31,0	78	46,4	10	6,0	28	16,7	168

5.3. Характеристика осложнений, возникших у больных, подвергнутых трансторакальной игольной трепан-биопсии для уточнения природы периферических узловых образований в лёгких.

В целом в изучаемом контингенте осложнения после ТТБ развились у 34 пациентов, что составило 20,2% (95%CI:14-27%), что было статистически значимо ($p=0,00001$) меньше доли больных без осложнений (79,8%; $n=134$). Летальных осложнений не было.

Сравнительный анализ не выявил каких-либо различий в частоте нежелательных последствий инвазивной процедуры, в зависимости от способа наведения трепан иглы (таб. 4.8., рис. 4.9.). Так, при биопсии лёгкого под традиционным контролем рентгенотелевидения те или иные осложнения зафиксированы у 20,5% ($n=27$) больных, а при роботизированной ТТБ – у 19,4% ($n=7$; $p=0,18$).

Сходным образом не оказал влияния на частоту осложнений и размер трепанируемого опухолевого узла в лёгких. Доля осложнений при диаметре паренхиматозного очага в лёгких менее 10 мм составила 20,8% ($n=5$), при диаметре 10-19 мм – 22,0% ($n=11$), а при размерах более 20 мм – 20,2% ($n=19$), а различия эти всякий раз были несущественны: $p(1-2)=0,236$; $p(1-3)=0,220$; $p(2-3)=0,163$ (таб. 4.9., рис. 4.10.).

Рисунок 5.9. Распределение частоты осложнений трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы.

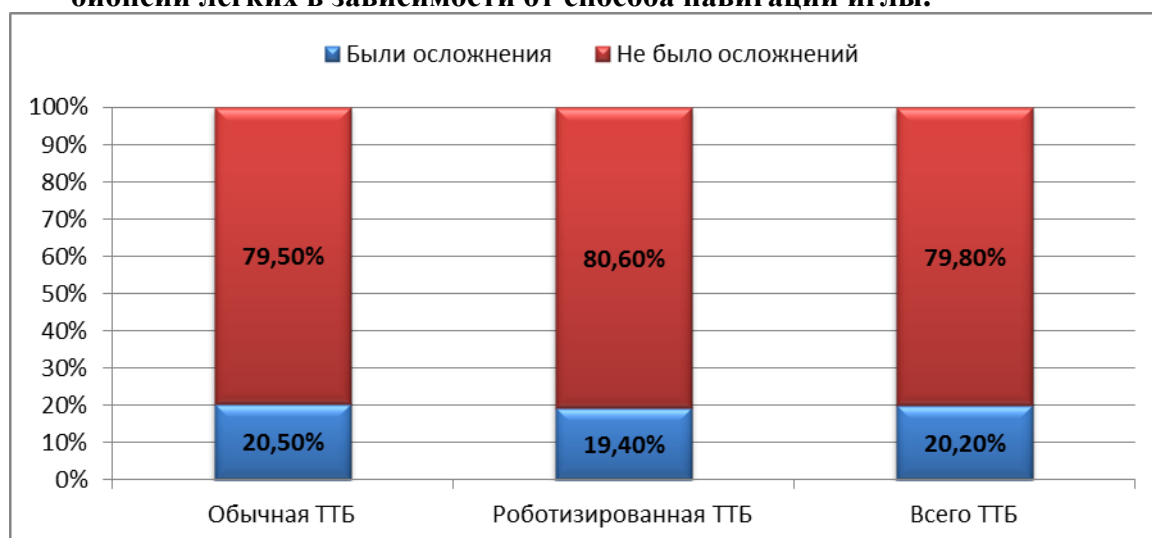


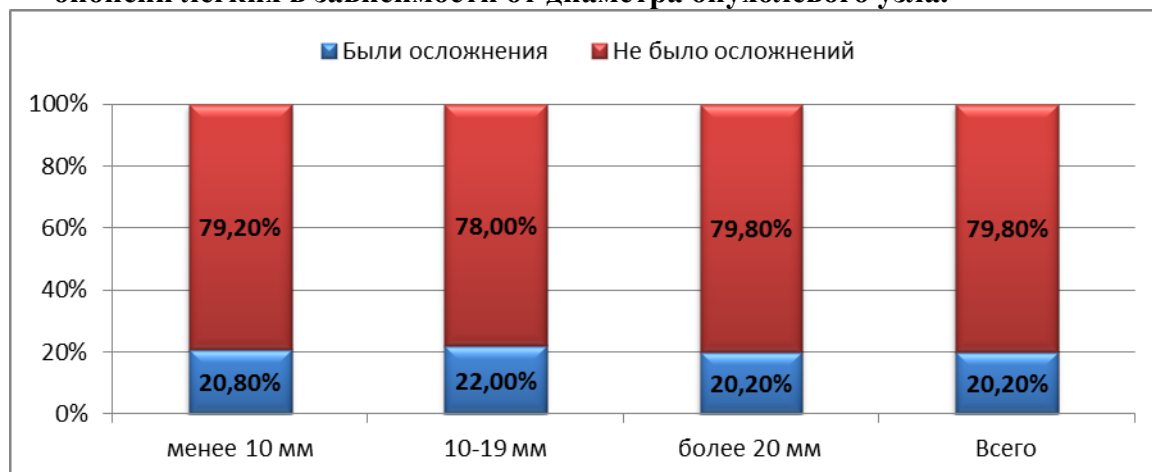
Таблица 5.8. Распределение частоты осложнений трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от способа навигации иглы.

Наличие осложнений	Способ навигации; n (%)				Всего		P(1-2)
	ТТБ		Р-ТТБ				
	n	%	n	%	n	%	
Были	27	20,5	7	19,4	34	20,2	0,18
Не было	105	79,5	29	80,6	134	79,8	
Всего	132		36		168		

Таблица 5.9. Распределение частоты осложнений трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от диаметра опухолевого узла.

Наличие осложнений	диаметр; n (%)						Всего		P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)
	< 10 мм		10-19 мм		> 20 мм						
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Были	5	20,8	11	22,0	19	20,2	34	20,2	0,236	0,220	0,163
Не было	19	79,2	39	78,0	75	79,8	134	79,8			
Всего	24		50		94		168				

Рисунок 5.10. Распределение частоты осложнений трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от диаметра опухолевого узла.



В то же время установлено, что частота осложнений была напрямую связана расположением трепанируемого узла в паренхиме лёгких (таб. 4.10., рис. 4.11.). Так, при получении образцов ткани из субплевральных очагов осложнения зафиксированы лишь в 12,2% (n=10); случаев против 87,8% (n=72) неосложнённых биопсий. Для промежуточной зоны лёгких эти показатели составили 18,3% (n=11) против 49 (n=81,7%), а при расположении узла в прикорневом отделе частота осложнений уже достигала 50% (n=13).

Принципиально расположение очагов в паренхиме лёгких было разделено на три зоны: 1) субплевральную – до 30 мм вглубь от висцеральной плевры; 2) промежуточную – от 31мм до начала прикорневой зоны; 3) прикорневую – от начала элементов корня до уровня отхождения сегментарных сосудов и бронхов. Сопоставление долей осложнённых ТТБ в зависимости от области лёгкого, из которой получали материал продемонстрировало предсказуемое, несомненно статистически значимое увеличение числа неблагоприятных последствий по мере приближения к корню лёгкого: 12,2% (95%CI:6-21%) для субплеврального отдела, против 18,3% (95%CI:10-29%) для промежуточной зоны и 50,0% (95%CI:32-68%) для прикорневой – $p(1-3)=0,0002$; $p(2-3)=0,0026$. Однако достоверных различий между опасностью проведения ТТБ в субплевральном и промежуточном отделах не выявлено – $p(1-2)=0,3$.

Рисунок 5.11. Распределение частоты осложнений трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от расположения в паренхиме опухолевого узла.

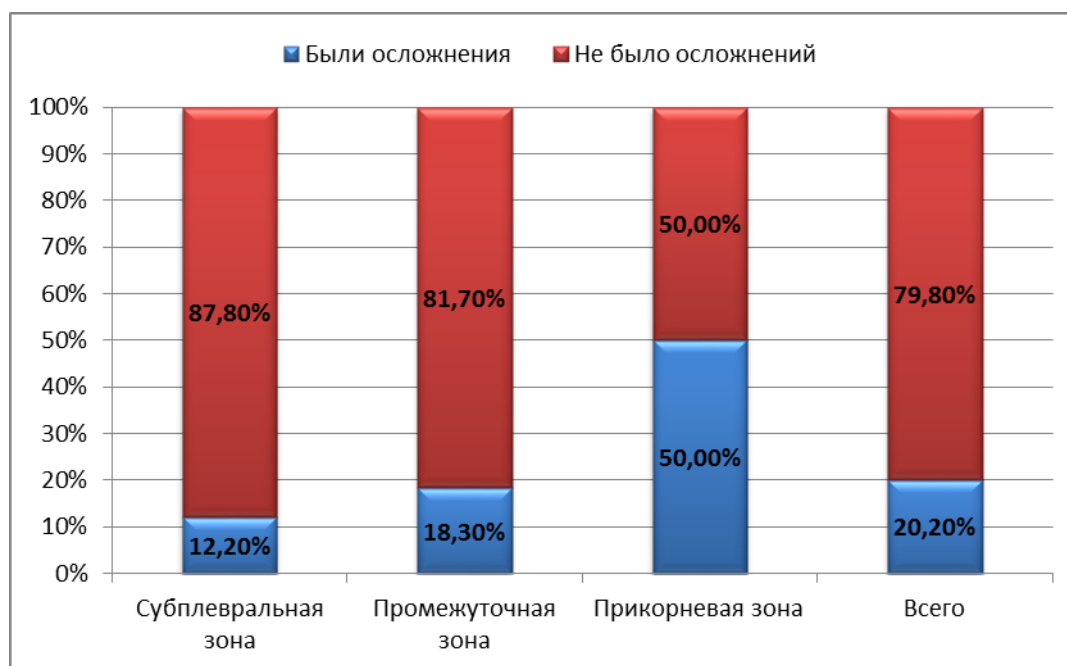


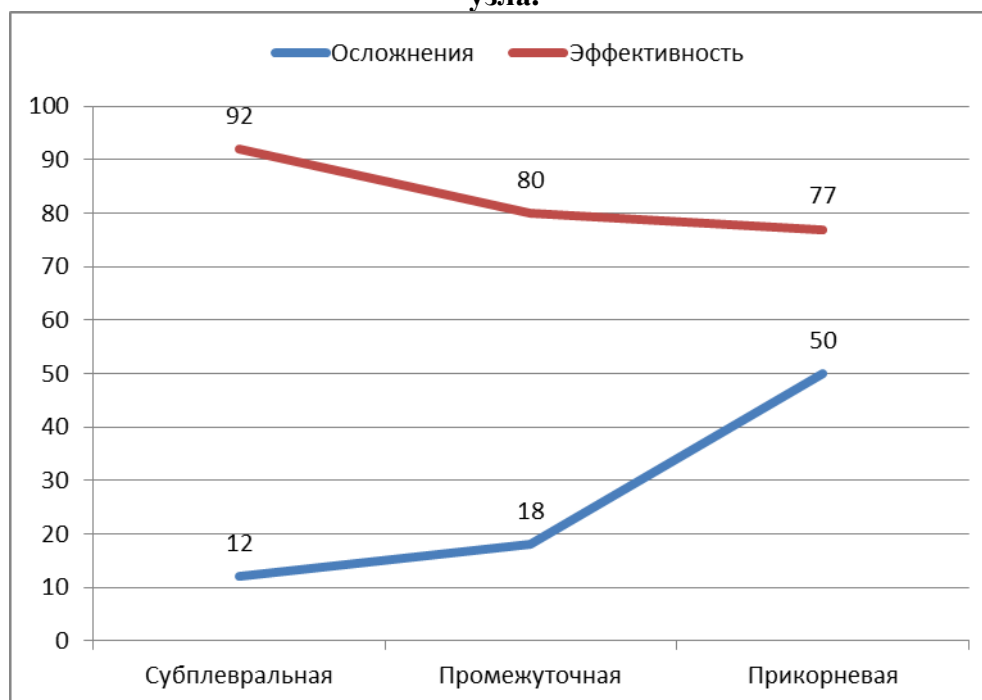
Таблица 5.10. Распределение осложнений трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от расположения очагов в паренхиме.

Наличие осложнений	Локализация; n (%)				P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)
	Субплевральная	Промежуточная	Прикорневая	Всего			
Были	10 (12,2)	11 (18,3)	13 (50,0)	34 (20,2)			
Не было	72 (87,8)	49 (81,7)	13 (50,0)	134 (79,8)			
Всего	82	60	26	168			
Доля (95% CI, %)	12,2 (6-21)	18,3 (10-29)	50,0 (32-68)	20 (14-27)	0,3	0,0002	0,0026

Таким образом, резюмируя раздел, посвящённый влиянию расположения исследуемого узла в паренхиме лёгких на полученные результаты можно констатировать, что сопоставление данных ТТБ и осложнений, возникших в ходе её, продемонстрировало убедительную динамику снижения эффективности и увеличения числа осложнений по мере приближения к прикорневым отделах (рис. 4.12.).

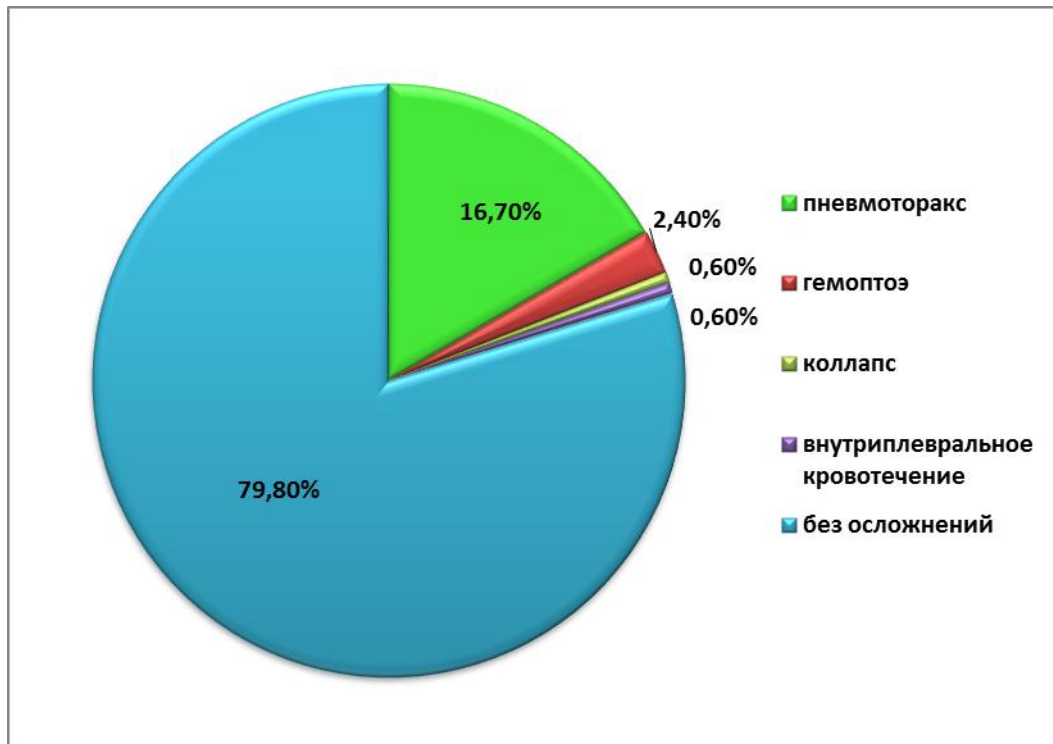
Наибольшая эффективность (92,7%) при минимальном количестве осложнений (12,2%) были зафиксированы при субплевральном расположении очага. Эффективность ТТБ при расположении в промежуточной зоне оказалась существенно ниже (80,0%; $p=0,0248$), однако количество осложнений – значимо не увеличилось (18,3%; $p=0,3$). А при проведении ТТБ узлов прикорневой зоны была отмечена наименьшая эффективность по сравнению с субплевральной (76,9%; $p=0,0259$), при значительном количестве осложнений (50,0%; $p=0,0002-0,0026$).

Рисунок 5.12. Эффективность метода трансторакальной трепан-биопсии лёгких и частоты его осложнений в зависимости от расположения в паренхиме опухолевого узла.



Говоря о конкретных осложнениях, развившихся после ТТБ следует обозначить, что наибольшая их часть пришлась на ятрогенный постманипуляционный пневмоторакс – 16,7% (n=28; p=0,00001). На все прочие осложнения, как видно из таблицы 4.11. и рисунков 4.13. и 4.14. пришлось только 3,6% (n=6), а именно - гемоптоз – 2,4% (n=4); коллапс, как реакция на введение анестетика – 0,6% (n=1) и внутриплевральное кровотечение – 0,6 (n=1).

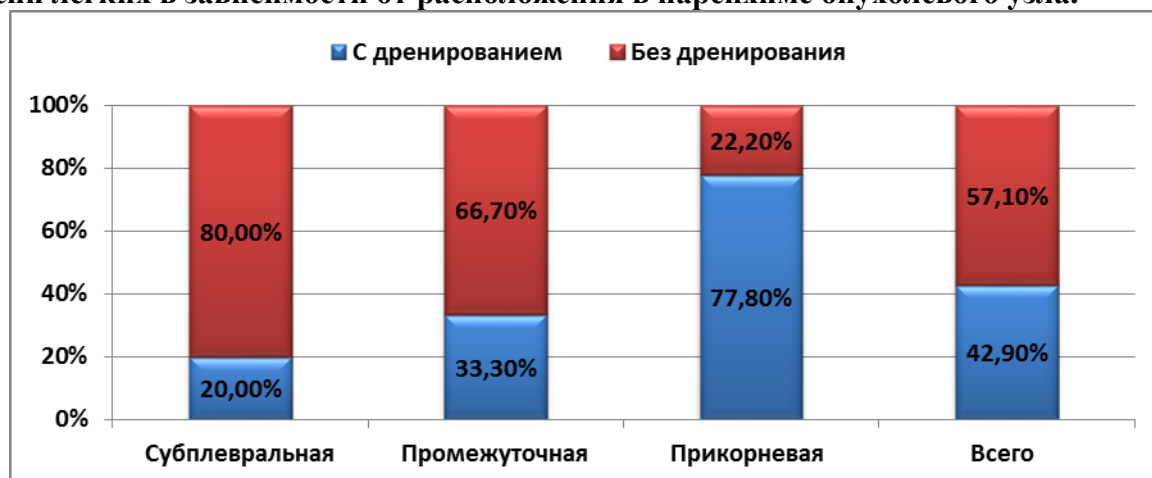
Рисунок 5.13. Распределение конкретных осложнений трансторакальной трепан-биопсии лёгких.



И вновь количество конкретных осложнений напрямую оказалось связано с расположением трепанируемого узла в том, или ином отделе лёгкого. Если доля пневмотораксов после ТТБ в случаях субплевральной локализации составила 12,2% (n=10), при промежуточном расположении - 15,0% (n=9; p1-2=0,17), то прикорневое расположение узла было сопряжено со статистически значимым увеличением числа этого осложнения до 34,6% (n=9; p1-3=0,01; p2-3=0,03).

В целом из 28 ятрогенных пневмотораксов 16 (42,9%; p=0,121) потребовало дренирования. Причём необходимость дренирования зависела от локализации трепанируемого узла в паренхиме: для субплевральных очагов этот показатель составил 20,0% (n=2), для промежуточных – 33,3% (n=3; p1-2=0,3), а для прикорневых – статистически значимо больше – 77,8% (n=7; p1-3=0,017; p2-3=0,05).

Рисунок 5.14. Необходимости дренирования плевральной полости при постманипуляционном пневмотораксе при проведении трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от расположения в паренхиме опухолевого узла.



Такое сложное, как в лечебно-диагностическом плане для врачей, так и в субъективном отношении для пациентов осложнение, как гемоптоз (учитывались только эпизоды с поступлением крови в мокроту более 5 мл) в основном закономерно возникли также при прикорневой локализации исследуемых узлов – 3 из 4 случаев (75,0%), ещё один пациент имел очаг в промежуточной зоне. Единственное внутриплевральное кровотечение (0,6%), с ориентировочным объёмом кровопотери (по рентгенологическим данным) до 150 мл возникло также при биопсии прикорневого очага в лёгком и не потребовало дренирования, а также проведения гемостатической терапии.

Коллаптоидная реакция в течение 10 минут (гипотензия до 60/30 мм. рт. ст., тахикардия до 115 в 1 минуту, обморок) возникла у 1 (0,6%) пациента с трепанированным узлом в промежуточной зоне и разрешилась самостоятельно. Других осложнений, нередко описываемых в литературе, в нашем исследовании зафиксировано не было.

Таблица 5.11. Распределение конкретных осложнений трансторакальной трепан-биопсии лёгких в зависимости от расположения очагов в паренхиме.

Осложнения		Локализация							
		Субплев- ральная		Промежу- точная		Прикор- невая		Всего	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Пневмо- торакс	Без дренирования	8	80,0	6	66,7	2	22,2	16	57,1
	С дренированием	2	20,0	3	33,3	7	77,8	12	42,9
	Всего	10	12,2	9	15,0	9	34,6	28	16,7
Гемоптоз более 5 мл		0	0	1	1,7	3	11,5	4	2,4
Коллапс		0	0	1	1,7	0	0	1	0,6
Внутриплевральное кровотечение		0	0	0	0	1	3,8	1	0,6
Всего осложнений		10	12,2	11	18,3	13	50,0	34	20,2
Без осложнений		72	87,8	49	81,7	13	50,0	134	79,8
Всего		82		60		26		168	

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ)

Во всём мире злокачественные новообразования остаются острой медико-социальной проблемой, а заболеваемость ими превышает 12 млн. человек [19,25,31,81,120]. Контингент больных со ЗН в России, составляет более 2,5 млн. человек, т.е. 1,7% населения страны [15], а в структуре смертности они занимают третье место, достигая 13,9% [19].

Ежегодно в мире регистрируется более 1 300 000, а в России – более 50 000 случаев рака лёгкого (РЛ), который является одним из наиболее часто встречающихся и характеризуется обычно неблагоприятным прогнозом онкологическим заболеванием. Соотношение мужчин и женщин составляет 4,6:1, а средний возраст заболевших – 65 лет [25,120,181]. В России РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Соотношение «заболеваемость - смертность» при РЛ самое неблагоприятное – рано или поздно умирают от этого заболевания 90-95% заболевших. Проблема РЛ перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено как уровнем заболеваемости, так и неудовлетворительными отдалёнными результатами лечения. При этом ещё 150 лет назад РЛ практически не был известен, а в начале XX века описывался крайне редко. Можно считать доказанным, что до 90% всех случаев РЛ обусловлены курением [64,75,67,90].

Диагностика РЛ включает как общепринятые, так и специфические для данной локализации методики, основными задачами которых являются: 1) установление основного диагноза с морфологической верификацией процесса; 2) диагностика местной распространённости процесса; 3) исключение возможной генерализации процесса; 4) определение осложнений основного заболевания; 5) диагностика сопутствующих и конкурирующих заболеваний; 6) установление характера, степени тяжести и особенностей имеющихся функциональных нарушений других органов и систем.

Наиболее распространёнными методами визуализации ранних периферических клиничко-анатомических форм РЛ является рентгенологический, а ранних центральных – цитологическое исследование мокроты (ЦИМ) и бронхоскопия. Если центральный РЛ уже на ранней стадии может давать некоторые клинические манифестации (обычно кашель, умеренное кровохарканье, проявления пневмонии), то ранний периферический рак длительное время протекает бессимптомно и, как правило, клинически его распознают на поздних этапах.

Рентгенологическая картина центрального рака лёгкого зависит от формы роста опухоли и может проявляться участками понижения прозрачности лёгкого, симптомом сегментарной гиповентиляции. Бронхостеноз обычно проявляется рецидивирующим пневмонитом, либо вентильный стеноз бронха с экспираторной эмфиземой ввиду неадекватности эвакуации воздуха из альвеол механизмом пассивного выдоха. Дальнейшее нарушение бронхиальной проходимости приводит ателектазу соответствующих отделов, дистальнее поражения. Примерно у 30-40% больных

центральный рак лёгкого выявляется на этапе гиповентиляции, и у 50% - при развившемся ателектазе.

Основными рентгенологическими вариантами периферического рака лёгкого являются: 1) округлое образование с нерезкими, частично лучистыми контурами, с “вырезкой”, неомогенной структуры, мультицентрическое; 2) округлое образование с неровными, бугристыми и нерезкими контурами; 3) округлое образование гомогенной структуры с ровными, умеренно нерезкими контурами; 4) неомогенное образование с лучистыми контурами. При всех этих вариантах форма образования может приближаться к шаровидной (чаще всего), полигональной или овальной. Довольно часто описываются “дорожки” от первичной опухоли к плевре, или корню лёгкого воспалительного характера.

Рентгеновская МСКТ даёт возможность получить изображения поперечных срезов анатомических структур грудной полости на контрастных снимках благодаря высокой структурной и пространственной разрешающей способности. МСКТ позволяет всесторонне оценить как первичную опухоль, так и состояние регионарных лимфатических узлов и согласно существующим авторитетным рекомендациям ESMO и ASCO является базовым неинвазивным методом предоперационного стадирования РЛ. Диагностическими признаками злокачественной опухоли (категория Т) считается плотность, соответствующая индексу Хаунсфилда менее 165 ед., с учётом её размеров, гомогенности, структуры, очертаний, чёткости краёв, а также изменений в окружающей паренхиме. Критерием метастатического поражения регионарных лимфоузлов (категория N) большинство исследователей считают диаметр короткой оси более 10 мм. [17,132].

Первое успешное хирургическое вмешательство по поводу РЛ выполнено в США Эвартом Грэмом (E. Graham) в 1933 году [94]. С тех пор при отсутствии генерализации опухолевого процесса радикальная операция считается стандартом и основным этапом лечения РЛ. В последующем свою эффективность продемонстрировали различные методы лучевой, цитостатической терапии, а также комбинированное и комплексное их использование. Однако, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения РЛ, пятилетняя выживаемость и в настоящее время сохраняется на уровне 70-х годов XX, не превышая 15% [4,93,41,65,135]. Во многом это связано с тем, что большинство больных РЛ (свыше 75%) поступают в онкологические стационары с III и IV стадиями заболевания, когда уже имеются регионарные или отдаленные метастазы. При этом убедительно доказано, что пятилетняя выживаемость напрямую зависит от степени распространения РЛ, составляя при carcinoma in situ (CIS) более 90%, при I-II стадии - 60-70% и при III-IV менее 15% [15,75]. По данным ряда авторов показатель прогрессии от CIS до инвазивного рака составляет 20-67% в течение 4-17 месяцев [48,74,119,125,126].

Хирургическое вмешательство до настоящего времени остаётся стандартом и основным этапом лечения как ранних, так и местнораспространённых форм операбельного немелкоклеточного РЛ. Самой распространенной операцией при центральном РЛ остаётся пневмонэктомия (ПЭ - более 70%), а при периферическом -

лобэктомия (ЛЭ - более 85%). Практически все исследования и целый ряд мета-анализов последних лет показали, что общая 5-летняя выживаемость больных с 70-х годов прошлого века находится в пределах 15-30% без заметной тенденции к повышению.

Ожидается, что число пациентов с ранними стадиями РЛ в ближайшее время должно увеличиться, в том числе за счёт использования скрининговых программ, технологическими достижениями в методах визуализации, как анатомической, так и молекулярной. Хотя пока не доказано влияние использования скрининга РЛ на показатели выживаемости при РЛ исследования в этом направлении продолжаются [79,123,184]. По данным S. Sawada (2007 г.), использование КТ скрининга в Японии привело к увеличению числа больных, у которых до операции не было получено гистопатологической верификации процесса до 30-50%. Возможности выполнения предоперационной биопсии у больных с небольшими и «неудобно» расположенными опухолями бывают ограничены. Любопытно, что по данным морфологического исследования в послеоперационном периоде образования оказались доброкачественными у 13% больных [161].

Международная ассоциация по изучению рака легких (The International Association for the Study of Lung Cancer - Lung Cancer Staging Project) провела анализ крупной международной базы данных и сообщила (2007 г.), что 5-летние показатели выживаемости после радикального удаления pT1N0 составили 77% (опухоли ≤ 2 см; pT1aN0; n=1816); 71% (опухоли 2-3см; pT1bN0; n=1653); 58% (опухоли 3-5см; pT2aN0; n=2822); 49% (опухоли 5-7см; pT2bN0; n=825) и 35% (опухоли > 7 см; pT2c N0; n=364), $p<0,0001$. У не оперированных больных показатели 5-летней выживаемости были в диапазоне от 53% (cT1a) до 26% (cT2c) [154]

Целью любого скрининга является выявление заболевания на стадии, когда возможно максимально эффективное воздействие на патологический процесс, в том числе полное излечение пациентов. После определения групп риска развития определённого заболевания включённый в них контингент обследуемых в отсутствии каких-либо симптомов проходит те или иные исследования. Если полученные результаты дают основание подозревать наличие патологического процесса, то пациент подвергается углубленному обследованию и при необходимости - лечению.

Соответственно, одной из характерных черт всякого скрининга является тот факт, что относительно небольшое число участников получает существенные преимущества для своего здоровья, в то время большинство подвергается небольшим неблагоприятным воздействиям. Важнейшим условием любой скрининговой программы является оптимальный баланс преимуществ и побочных неблагоприятных эффектов (как собственно медицинских, так и психологических, экономических, временных и т.д.).

В качестве критериев, свидетельствующих о целесообразности проведения скрининга РЛ можно определить 1) существенные ожидаемые положительные результаты в отношении здоровья, на основании доказанной эффективности; 2) минимальные неблагоприятные последствия определённые до начала скрининга; 3)

разумное соотношение между затратами и полученными преимуществами. К побочным эффектам скрининга относятся: 1) значительная доля ложно-положительных результатов и, как следствие 2) гипердиагностика; 3) последующее проведение избыточных диагностических (в том числе инвазивных) диагностических мероприятий; 4) избыточное лечение; 6) побочные эффекты раннего начала лечения [85,149,192].

Использование современных статистических методов с учётом всех возможных ошибок показывает, что наибольшим доказательным потенциалом обладают рандомизированные контролируемые исследования, конечной задачей которых является выявление разницы непосредственной смертности от заболевания. Однако, проведение подобных исследований связано с финансовыми и организационными трудностями, поэтому нередко используются когортные и «случай-контроль» исследования, результаты которых менее значимы.

Первые попытки скрининга РЛ были предприняты ещё в середине XX века на основе массового применения рентгенографии органов грудной клетки (РГК), флюорографии (ФГ) и цитологического исследования мокроты (ЦИМ). В 1959 году в Великобритании проведён анализ данных рентгенологического обследования 67 400 человек в возрасте старше 45 лет с интервалом в 6 месяцев (South London Cancer Study) [136]. В ходе исследования было выявлено 234 случая рака легкого, а 4-х летняя выживаемость составила 18% в скрининговой группе, по сравнению с 9% в популяции. В последующие годы было проведено 6 крупных рандомизированных контролируемых и одно нерандомизированное исследование скрининга РЛ. Основными методами диагностики были рентгенологическое исследование органов грудной клетки, в том числе флюорография и цитологическое исследование мокроты.

Однако, наибольший научный резонанс получили результаты исследования Mayo Lung Cancer Project (1971-1983), целью которого была оценка результатов скрининга РЛ с помощью РГК и цитологического анализа мокроты каждые 4 месяца в течение 6 лет более чем у 9000 человек [70]. Основным выводом проекта было признание неэффективности скрининга, поскольку в итоге не было показано уменьшения смертности от РЛ в скрининговой группе - 3,2 на 1000 человек против 3,0 на 1000 человек в контрольной группе. Хотя при этом, как и в предыдущих исследованиях, отмечалось повышение выявляемости, резектабельности и выживаемости в скрининговой группе. Неэффективность связывали с такими факторами, как высокий темп роста РЛ, низкая чувствительность предлагаемых тестов и недостаточный размер выборки.

На международной конференции по предупреждению и ранней диагностике РЛ в Varese (Италия, 1998 г.), учитывая противоречивые результаты первых исследований, были сделаны выводы о недостаточности доказательной базы по скринингу РЛ и целесообразности внедрения новых методов [56], в том числе компьютерной томографии (КТ).

По мнению многих авторов низкодозная КТ (НДКТ - Minimal-dose computed tomography - MnDCT) по сравнению с обычной МСКТ обладает целым рядом преимуществ: 1) высокой информативностью; 2) сопоставимой дозой лучевой нагрузки

на пациента и персонал; 3) высокой скоростью обработки данных, в том числе компьютерной [15,56,83,170].

Три разных исследования, моделировавшие скрининг РЛ с помощью КТ показали три степени оценки уже имеющихся результатов: весьма оптимистичную (I-ELCAP), сдержанную (McMahon et al.) и негативную (Bach et al.) [15,79,94,184]. Несмотря на представленные положительные результаты ряда исследований, многие авторы до настоящего времени критически относятся к возможностям скрининга с помощью КТ в снижении смертности пациентов исследуемой группы [174].

Наибольшие трудности возникают при определении характера узлов менее 1,5-2 см. Минимальные размеры узла, выявляемые на стандартной рентгенограмме – 3-5 мм. КТ позволяет уверенно выявлять патологические образования в легких размером от 5 мм, в то время как рентгенография и флюорография — от 10 мм. Анализ скорости изменения размеров образований (время удвоения) косвенно даёт возможность уточнить природу этого процесса. По мнению большинства авторов, отсутствие роста образования в легком в течение 2—3 лет, субплевральное расположение узла, полигональная форма, преобладающая плотная структура свидетельствует о его доброкачественности. Однако необходимость ранней диагностики РЛ часто не позволяет использовать динамическое наблюдение [23].

Следует признать, что обнадеживающие результаты в отношении снижения смертности от РЛ были получены только в одном, но самом крупном (53000 человек) из завершённых, американском исследовании - The National Lung Screening Trial (NLST). Все обследованные были рандомизированы в две группы, в которых в течение двух лет проводился рентгенографический и КТ-скрининг. В скрининговой группе, где использовалась низкодозная КТ зафиксировано 247 смертей от РЛ, а в группе РГК – 309. Таким образом удалось добиться относительного снижения смертности от РЛ на 20,0% (95%CI; 6.8-26.7; $p=0.004$). А уровень смертности в целом (от любых причин) сократился в группе низкодозной КТ по сравнению с РГК на 6,7% (95%CI, 1.2-13.6; $p=0.02$) [176].

Для оценки эффективности скрининга с использованием низкодозной КТ в настоящее время продолжается несколько крупных рандомизированных исследований, начатых в 2005-2009 гг. – LSS (2005г.), Deplscan (2007г.), NELSON (2009г.), ITALUNG (2009г.), DLCST (2012г.), в которые уже вошло 32 000 человек (150 000 человеко-лет). Так, в частности, Европейское исследование Netherlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) проводится в Нидерландах, Бельгии и Дании и включает более 20000 человек [183]. Результаты этих исследований, окончание которых планируется к 2016г., с нетерпением ожидаются онкологами всего мира.

В связи с возможным включением низкодозной КТ в программы скрининга РЛ продолжается дискуссия о вероятном радиационном риске. Так в 2004 г. D. Brenner предположил, что если скрининг будет выполняться более чем у 50% курящего или курившего в прошлом населения США, то, по его мнению, он станет причиной 36000 новых случаев РЛ [47,96]. Следует упомянуть также проблему достаточно высокой стоимости скрининга РЛ с использованием КТ. В различных работах стоимость одного

года жизни составляет от 2500\$ (per LYG) до 116000\$ (per QALY), а для пациентов с низким риском РЛ превышает 2 000 000\$ [191].

Выявляемые рентгенологическими методами визуализации объёмные образования в лёгочной паренхиме, обычно объединяются в англоязычной литературе в такие термины, как подозрительные (суспициозные), солитарные, периферические, внутригрудные лёгочные узлы (повреждения) - lung (pulmonary) nodules (lesions). Следует отметить, что по литературным данным легочные узлы встречаются у 25% обследуемых, подвергающихся компьютерной томографии органов грудной полости и вопрос о целесообразности уточнения их природы становится всё более актуальным [5,12,18,116,179].

Из всего многообразия современного диагностического арсенала окончательное суждение о природе образований, подозрительных на опухолевые, независимо от их локализации, могут дать лишь инвазивные методы, позволяющие произвести морфологическое исследование. На современном этапе развития онкологии именно проведение гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования образцов опухолевой ткани позволяет адекватно оценить предиктивные и прогностические факторы и определить рациональный алгоритм специального лечения, индивидуализировав его [10,16,20,78,142].

Среди прочих инвазивных диагностических методов, в отсутствии специфического поражения бронхов и трахеи, доступных обзору при эндоскопическом исследовании, именно трансторакальная чрезкожная биопсия патологического очага удовлетворяет требованиям наименьшей безопасности при весьма высокой информативности.

Под трансторакальной биопсией (ТТБ) обычно понимают способ получения материала для исследования из зоны интереса в грудной полости путём чрезкожного прокола грудной стенки. Как правило, методика используется для подтверждения первичных и метастатических опухолевых процессов, локализующихся в лёгких, средостении, плевре, грудной стенке. Для её обозначения в зарубежной литературе встречаются различные определения и аббревиатуры – трансторакальная игловая биопсия (transthoracic needle biopsy- TTNB), тонкоигловая игловая аспирационная биопсия (fine needle aspiration biopsies - FNAB) и др. [5,14,39,59,189].

Метод широко распространён во всем мире и входит в обязательный диагностический арсенал большинства специализированных торакальных клиник. Большой коллективный опыт многих исследователей, как в нашей стране, так и за рубежом позволил прийти к следующим выводам: метод игловой биопсии не более опасен для больного, чем катетеризационная биопсия, бронхоскопия и другие методы, предназначенные для получения материала для морфологического исследования с помощью биопсии; его разрешающие возможности, в ряде случаев, особенно при расположении патологических фокусов субплеврально и в плащевидном слое легкого, превышают другие методы [5,12,33,59,110,190].

Общепризнанными достоинствами ТТБ являются простота выполнения, безболезненность при адекватной анестезии, малая травматичность, допустимость

использования рентгенологического контроля только в одной - фронтальной проекции, высокая степень безопасности. Метод не лишён и недостатков – так, отрицательные результаты ТТБ не дают права отвергнуть диагноз поставленный на основании клинико-рентгенологических данных, поскольку нельзя исключить попадания иглы и забора материала в зонах перифокального воспаления, некробиоза и некроза, распада, кальцинации, высокой плотности ткани. При сочетании нескольких патологий (микст-процессах, например туберкулёзе и раке лёгкого) существует вероятность получения образцов ткани, характерных только для одного заболевания. Разумеется, во всех случаях необходимо сопоставлять полученные при ТТБ результаты с другими данными, полученными при использовании современных методов анатомической и функциональной (молекулярной) визуализации.

Несмотря на то, что метод ТТБ является малоинвазивным и достаточно безопасным, при его реализации существует риск возникновения таких осложнений, как: 1) пневмоторакс; 2) кровотечения (внутриплевральные, либо гемоптоэ); 3) аллергические реакции на анестетик; 4) инфицирование, вплоть до эмпиемы плевры; 5) имплантационные метастазы; 6) воздушная эмболия; 7) гематомы средостения; 8) тампонада перикарда; 9) вазовагальные реакции. Частота летальных осложнений после ТТБ составляет менее 0,2-1% [5,9,29,112,152].

Уже пионеры широкого использования этого метода Dahlgren S. и Nordenstrom B. (1967 г.) смогли продемонстрировать высокую его информативность, добившись верификации процесса у 85% обследованных [59]. В настоящее время, по данным различных авторов показатели точности при ТТБ под КТ-контролем находятся в пределах 64–97% [55,139,163,193]. Мета-анализ 19 крупных исследований, проведённый G. Schreiber и соавт. (2003 г.) продемонстрировал, что общая чувствительность метода при диагностике характера внутрилёгочных узлов 1,5см в диаметре и более составила 0.90 (95%CI:0.88–0.92) [163].

В целом, многие авторы в настоящее время сходятся на том, что наиболее эффективным является использование метода трансторакальной трепан-биопсии при диаметре иглы 18G. Материал, полученный при использовании игл меньшего размера (20-22G) значительно менее информативен, а число осложнений при их использовании сопоставимо. В свою очередь применение игл большего диаметра (14-16G) сопряжено с увеличением доли осложнений, при сопоставимой с 18G информативностью [18].

Хотя до настоящего времени продолжают активно использоваться методы обычного рентгенотелевидения, многие исследователи предполагают, что внедрение современных высокотехнологичных методов навигации, в том числе КТ-рентгеноскопии (СТФ), позволит существенно повысить эффективность ТТБ. Так, по данным Д.Г. Королева (2010г.) чувствительность ТТБ при рентгеноскопическом наведении иглы составила 83,9%, при точности 85%, а при КТ-рентгеноскопии - 96,9% и 97%, соответственно [8,42,43,44].

В последние годы в клиническую практику всё шире внедряются робот-ассоциированных методов диагностики и лечения, в частности роботизированные системы для стереотаксической биопсии, совмещённые с компьютерным томографом.

В целом эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что рак лёгкого и в XXI веке будет остройшей медицинской и социальной проблемой, одним из важнейших путей разрешения которой является улучшение ранней диагностики заболевания, в том числе на основе внедрения новых скрининговых методов. На сегодняшний день проблема скрининга РЛ является одной из самых обсуждаемых в современной онкологии. Приведённые в обзоре подчас противоречивые данные не позволяют сделать убедительных выводов как о целесообразности проведения скрининга РЛ, так и о его неэффективности. Несомненно, что для принятия конкретных решений требуется завершение и анализ ныне проводимых скрининговых проектов и реализация новых рандомизированных исследований с использованием современных высокотехнологичных диагностических алгоритмов, отвечающих требованиям безопасности, доступности, экономической приемлемости и отличающихся высокой чувствительностью и специфичностью.

В настоящее время появилась возможность реализации скрининговых программ с использованием низкодозной КТ в Российской Федерации, в том числе благодаря стартовавшему в 2006 г. приоритетному национальному проекту «Здоровье» и реализации национальной онкологической программы, которые существенно улучшили диагностическую базу во всех регионах. Так, только в последние годы было закуплено 170 компьютерных томографов на сумму 7,5 млрд рублей, и сейчас их число превышает 700 единиц, ещё около 12 тысяч рентгеновских аппаратов оснащены томографическими приставками. Анализ статистических данных Минздрава России показывает, что за 2012 год из почти девяти миллионов рентгенологических исследований более двух миллионов пришлось на компьютерную томографию.

Материалом для диссертационной работы послужили проспективные данные о проведении диагностических мероприятий в отношении 537 человек. В целом контингент больных состоял из двух групп: 1) основная группа – участники 2-х когортных исследований по ранней диагностике рака лёгкого с использованием низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) – 369 человек, что составило большинство ($p=0,0001$) контингента – $68,7\% \pm 2,0$; 2) пациенты, госпитализированные в специализированный онкологический стационар для верификации процесса путём трансторакальной трепан-биопсии при наличии периферических узловых образований в паренхиме лёгких $31,3\% \pm 2,0$.

Сведения об участниках первой (основной) группы, которым выполнялась НДКТ, получены из пакета специально разработанных для исследования документов, описанного ниже – листа врача и анкет, заполняемых участниками (при необходимости совместно с врачом). Сведения о группе больных, у которых изучалась эффективность использования трансторакальной трепан-биопсии периферических узловых образований паренхимы лёгких для верификации заболевания были получены из историй болезней, амбулаторных карт и гистологических заключений на исследованные биоптаты.

В целом в изучаемом контингенте доля мужчин была статистически значимо ($p<0,0001$) больше – $70,4\%$ ($n=378$). Женщины, соответственно, составили $29,6\%$

($n=159$). Такое распределение ($p<0,0001$) было характерно как для группы когортных исследований – 70,7% ($n=261$) против 29,3% ($n=108$), так и для пациентов из группы трансторакальной верификации процесса – 69,6% ($n=117$) против 30,4% ($n=51$). Причем существенных гендерных различий между группами не выявлено – 70,7% против 69,6% для мужчин ($p=0,07$), так и для женщин – 29,3% против 30,4% ($p=0,07$).

Из представленных в исследовании возрастных категорий наиболее многочисленными оказались пациенты в возрасте 60-69 лет (42,1%; $n=226$) и 50-59 лет (38,7%; $n=208$) – различия между этими группами незначительны ($p>0,1$). Статистически значимо меньшие доли ($p<0,001$) пришлось на возрастные периоды старше 70 лет (12,7%; $n=68$) и моложе 50 лет (6,5%; $n=35$). Подобные показатели были характерны как для группы когортных исследований, так и для группы изучения эффективности трансторакальной биопсии: 50-59 лет – 39,0% против 38,1%; 60-69 лет – 41,7% против 42,9%; старше 70 лет – 12,7% против 12,5% и моложе 50 лет 6,6% против 6,5% (для всех групп $p>0,1$). Причём, существенных различий в группах по возрасту не выявлено как для мужчин, так и для женщин. В целом распределение больных по демографическим признакам соответствовало популяционным показателям, представленным в эпидемиологических исследованиях РЛ в России и в мире.

Когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого у бессимптомных пациентов в группах высокого риска проводились согласно протоколу исследования РЛКТ-01 (Protocol ID: RLCT-01) от 28 августа 2012 года. Протокол был разработан Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а в качестве координирующего учреждения выступил Фонд профилактики рака. На основании данного протокола были заключены договоры на проведение исследований в Самарской области и г. Ханты-Мансийск, в которых имелось идентичное оснащение аппаратурой с возможностью выполнения НДКТ. Перед началом обследования в гг. Самара и Ханты-Мансийск были проведены научно-практические конференции посвященные вопросам ранней диагностики рака легких.

Принципы рекрутирования участников исследований в регионах значительно различались. В Самарской области, с помощью программы Фонда профилактики рака, в течение 1 месяца до начала программы и в течение всего периода её реализации проводилась интенсивная информационная кампания, адресованная лицам, потенциально подходящим под условия протокола – через медицинские и немедицинские каналы. К медицинским каналам относилось вовлечение в процесс рекрутирования районных специалистов (терапевтов, хирургов, онкологов, пульмонологов и др.), сотрудников флюорографических, рентгенологических и КТ-кабинетов, эндоскопических служб, медицинских и диспансерных кабинетов. Немедицинские каналы подразумевали использование телевидения, радио, местных печатных изданий, социальных сетей, организационных отделов крупных предприятий и наружной рекламы. В рамках информационной компании обозначались как главные, узловые проблемы, так и частные аспекты, как онкологии вообще, так и конкретно

основные аспекты диагностики и лечения рака лёгкого в частности. Детально разъяснялись актуальность исследования, его цели и задачи, механизмы реализации, критерии набора участников, показания и противопоказания к участию, возможные побочные эффекты (как медицинские, так и социальные и психологические) и потенциальные преимущества для участников.

В свою очередь, в г. Ханты-Мансийск рекрутирование участников из группы риска производилось только врачами первичного звена, с участием которых предварительно проведены конференции, с предоставлением полного объёма информации по теме исследования.

Исследования проводились на 16-срезовом томографе «GE BrightSpeed Elite». Ширина среза не превышала 1,25 мм, с параметрами исследования 120-140 kVp и 30-100mAs при обязательном выполнении трехмерной реконструкции. Эффективная доза в ходе одного исследования не должна была превышать 2 mSv. Результаты НДКТ записывались на диски.

Один пакет документов (анамнестическая анкета, анкеты качества жизни, 2 экземпляра информированных согласий) и один диск с данными НДКТ оставались в архиве непосредственного исполнителя, а второй вариант направлялся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, после завершения набора в исследование. Все диски были просмотрены двумя независимыми специалистами, при несовпадении результата они были представлены третьему эксперту. По окончании анализа общая информация была направлена в организационно-методический отдел Самарского и Ханты-Мансийского онкологического диспансеров, где в сводных таблицах были даны конкретные рекомендации для участников исследования.

Критериями включения в когортные исследования по определению эффективности НДКТ в ранней диагностике РЛ были определены: 1) возраст от 55 до 75 лет; 2) анамнез курения более 30 лет, не менее 1 пачки в день; 3) курящие в настоящий момент или бросившие курить менее 10 лет назад; 4) возможность перенести исследование; 5) готовность подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: 1) наличие опухолевого заболевания в анамнезе, выявленного менее 5 лет назад, за исключением рака кожи, рака шейки матки *in situ*; 2) наличие декомпенсированной патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, или эндокринной системы; 3) ожидаемый срок жизни менее 1 года; 4) рак легкого в анамнезе; 5) перенесенные операции на легких; 6) острое заболевание дыхательной системы; 7) кровохарканье; 8) потеря веса более 10 кг за последний год; 9) участие в другом исследовании; 10) выполнение КТ исследования в течение последних 12 месяцев.

В проведённых когортных исследованиях, учитывая их профилактический характер, избегали употребления терминов «больной» и «пациент», заменяя его определением «участник». Под бессимптомными участниками понимались лица, соответствующие критериям включения в исследование при отсутствии специфических для рака лёгкого жалоб – суб- и декомпенсированной дыхательной

недостаточности, длительного надсадного кашля, гемоптоз, пареза гортани, выраженного болевого синдрома.

Дальнейшая тактика ведения участников скрининга определялась одним из трёх вариантов ответа в зависимости от диаметра выявленных очагов: 1) положительный результат (интрабронхиальные очаги, очаги более 10 мм); 2) результат, требующий дальнейшего дообследования или наблюдения (узлы от 4 до 9.9 мм); 3) отрицательный результат (отсутствие очагов, очаги менее 4 мм).

При получении положительного результата проводился стандартный диагностический и лечебный протокол на базе специализированных онкологических учреждений. При получении результата, требующего дополнительного обследования или наблюдения проводилась повторная КТ органов грудной полости в течение 3 месяцев для оценки динамики процесса. При отрицательном результате принималось решение о проведении НДКТ органов грудной полости каждые 12 месяцев. В перспективе планируется наблюдение всех участников когортных исследований в течение 10 лет. В окончательном анализе планируется оценить качество жизни на фоне скрининга, эффективность модели оценки риска развития РЛ, общую и специфическую выживаемость при РЛ.

Таким образом, как уже упоминалось, когортные исследования по раннему выявлению рака лёгкого у участников, входящих в группу риска проводилось в 2-х регионах России - Самарская область (включая г. Самара) и г. Ханты-Мансийск. Общее количество обследованных участников составило 369 человек, из которых статистически значимое ($p=0,00001$) большинство представляло Самарскую область - $87,8\% \pm 1,7$ ($n=324$), а $12,2\% \pm 1,7$ ($n=45$) пришлось на г. Ханты-Мансийск.

В целом в обоих исследованиях преобладали ($p=0,00001$) мужчины – 70,7% ($n=261$) против 29,3% ($n=108$). Такое распределение было свойственно и для Самарской группы участников (70,1% против 29,9%; $p=0,00001$) и для Ханты-Мансийской (75,6% против 24,4%; $p=0,00001$). Статистически значимых различий между регионами по гендерному признаку не выявлено ($p=0,1$).

В когортных исследованиях приняли участие лица в возрасте от 33 до 79 лет (средний возраст 60,4 года). Для статистического анализа они были разделены на 4 возрастные категории. Участников моложе 50 лет и старше 70 лет оказалось статистически значимо ($p<0,001$) меньше, чем в двух других группах – 6,6% и 12,7%. Наиболее многочисленными и сопоставимыми по количеству ($p>0,1$) оказались группы участников от 50 до 59 лет – 39,0% и от 60 до 69 лет – 41,7%. Соотношение долей мужчин и женщин внутри каждой группы было сопоставимо с их долями в целом ($p>0,1$).

Для раздела работы, посвящённого изучению эффективности чрескожной трансторакальной трепан-биопсии (ТТБ) подвергнуты анализу проспективные данные, накопленные в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и в Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологическом) в отношении 168 больных. Как и в контингенте в целом вновь статистически значимо ($p<0,00001$) большей оказалась доля мужчин – 69,6%

(n=117), в то время как доля женщин составила 30,4% (n=51). Существенных различий внутри групп в зависимости от способа навигации иглы не было ($p=0,12$).

Распределение пациентов по возрастным группам также оказалось репрезентативным для общей структуры контингента. Так, наибольшие, сопоставимые между собой ($p>0,1$) доли больных оказались в диапазонах 50-59 лет (38,1%; n=64) и 60-69 лет (42,9%; n=21). Статистически значимо ($p<0,001$) меньше пациентов были в возрасте моложе 50 лет – 6,5% и старше 70 лет – 12,5%. Существенных различий внутри возрастных групп в зависимости от способа навигации иглы не было ($p>0,1$).

ТТБ выполнялась с целью получения образцов для морфологического исследования. Во всех случаях добивались извлечения из лёгочного очага достаточных по объёму «столбиков» ткани, достаточных для гистологического, иммуногистохимического, а в ряде случаев и генетического (EGFR, ALK) исследования. Иногда, при необходимости получения срочной предварительной верификации опухолевого процесса дополнительно проводилось цитологическое исследование в виде «отпечатка» на предметное стекло со «столбика» ткани.

Все манипуляции больным выполнялись в условиях стационара. Процедура осуществлялась под послойной местной анестезией с использованием 0,25-0,5% раствора новокаина, либо 2% лидокаина. Необходимо тщательно подготовиться к выполнению манипуляции, минимизировав её продолжительность и исходя из двух основных моментов: 1) при реализации местной анестезии следует учитывать, что наиболее болезненными участками грудной стенки являются кожа и париетальная плевро, соответственно следует максимально бережно проходить эти слои и акцентировать на них введение анестетика; 2) у большинства больных преобладают тягостные ощущения, связанные не с самой ТТБ, а с длительным неподвижным положением на процедурном столе.

Для выполнения биопсии обычно ($95,8\%\pm 1,5$; n=161) использовались автоматические биопсийные гильотинные иглы 14-16G для трепан-биопсии («BARD MAGNUM», США; «Bloodline», Италия) - двухпозиционные устройства, использующие автоматические пружинные механизмы (многозарядный биопсийный пистолет Magnum, Bard) для последовательного продвижения внутренней иглы, относительно внешней, режущей. При использовании трепан-игл можно было изменять глубину проникновения в ткань внутренней иглы (1,5 и 2,2 см). Очевидным преимуществом автоматических игл является возможность получения неповреждённых образцов тканей. Реже ($4,2\%\pm 1,5$; n=7; $p=0,00001$) использовались полуавтоматические гильотинные иглы с интегрированным ручным пружинным механизмом («Bloodline», Италия) 14-16G.

После позиционирования игла проводилась по кратчайшему расстоянию, под углом близким к 90^0 . Часто биопсия производилась в момент задержки дыхания, что особенно актуально при расположении очага вблизи диафрагмы, в то время как очаги в верхних долях лёгких обычно можно трепанировать в условиях поверхностного дыхания. Были использованы два метода навигации - под рентгенотелевидением

(78,6%; n=132) и под контролем роботизированной системы для стереотаксической биопсии (21,4%; n=36).

Самым распространённым способом точного наведения иглы при ТТБ является рентгенологический метод, в частности рентгенотелевидение. Именно такой методологический подход статистически значимо ($p=0,00001$) чаще применялся в нашей работе. При ТТБ в этой группе больных использовалась классическая универсальная рентгенодиагностическая система Siemens AXIOM Luminos dRF (Siemens) с дистанционным управлением на основе технологии плоского цифрового детектора, а также современная С-дуга с технологией FD (flat-panel detector), дающей полномасштабную цифровую картинку без дисторсии.

Значимо реже (21,4% против 78,6%; $p=0,00001$), учитывая технологические сложности и стоимость расходных материалов, осуществлялось использование при ТТБ роботизированной системы для стереотаксической биопсии и интервенционных процедур «Robio EX» (Perfint Healthcare), совмещённой со 128-срезовым компьютерным томографом Somatom Definition AS 128 (Siemens).

Важным условием эффективного использования КТ навигации является величина шага - каждый срез должен быть не больше, чем полудиаметр лёгочного узла (например, узел ≥ 3 см - шаг 1 см; узел 1-3 см – шаг 0,5 см; узел ≤ 1 см – шаг 0,3 см). Правильность положения иглы после доставки её к очагу проверяют, наблюдая за характерными смещениями при дыхании патологического очага в легком и синхронными колебаниями конца иглы. При выполнении ТТБ следует учитывать анатомические особенности области, в которой выполняется манипуляция, стараясь избегать повреждения межрёберных, внутренних грудных и особенно лёгочных и магистральных сосудов. В качестве мер профилактики возникновения ятрогенного пневмоторакса следует предотвращать повреждение лёгочных булл и междолевых щелей при проведении иглы. После выполнения исследования с целью своевременного выявления возможных плевральных осложнений необходим рентгенологический контроль, который осуществляют непосредственно после ТТБ, через 2 часа и на следующие сутки.

После проведённого анализа данных, полученных в ходе когортных исследований эффективности использования низкодозной компьютерной томографии, для раннего выявления рака легкого все заключения были стратифицированы на 4 группы: 1) очаговые изменения, не позволяющие исключить наличие рака лёгкого; 2) туберкулёзный процесс; 3) другие заболевания, подозрительные на очаговые изменения в лёгких (острые и хронические воспалительные процессы в лёгких, постинфарктные и постпневмонические фиброзные изменения и пр.) и 4) без патологии (отсутствие подозрения на наличие паренхиматозных лёгочных узлов). По этому признаку весь массив когортных исследований распределился следующим образом: сопоставимые доли ($p>0,1$) составили группа участников с подозрением на рак лёгкого (24,1%; n=89) и группа «без патологии» (28,2%; n=104). Статистически значимо меньше ($p<0,001$) обследованных оказалось в группе с различными проявлениями туберкулёзного процесса - 5,7% (n=21). А самой многочисленной ($p<0,001$) оказалась группа с прочей

патологией лёгких (42,0%; n=155). В целом доля пациентов с той, или иной патологией органов грудной полости составила $71,8\% \pm 2,3$ (n=265).

Характеризуя прочую патологию, следует отметить, что основными неспецифическими процессами в грудной полости оказались пневмофиброз плевропневмофиброз (72,3%; n=112), несколько реже рубцовые изменения паренхимы лёгких, преимущественно постпневмонического характера (54,8%; n=85; $p=0,0006$). Третью позицию заняли лёгочные буллы (как правило эмфизематозные) – 54,8% (n=58; $p<0,01$). Далее, со статистически значимым ($p<0,001$) отставанием следовали постинфарктные рубцы (6,5%), экссудативный плеврит (2,6%) и образования средостения (0,6%). Расчёты производились от общего числа прочей патологии (n=155), причём у некоторых участников отмечено наличие сразу нескольких видов патологии, чем объясняется сумма, превышающая численность группы (n=270; в Самаре n=217; в Ханты-Мансийске n=53). Существенных долевого различий в обоих, вошедших в исследование регионах не получено ($p>0,1$).

Почти у четверти обследованных участников были высказаны обоснованные подозрения в отношении наличия рака лёгкого (24,1%), причём эти цифры были сопоставимы в обоих регионах: в г. Самара – 24,4%, а в г. Ханты-Мансийск – 22,2% ($p=0,143$). Доли мужчин и женщин при этом достоверно не различались, как в целом – 18,4% против 19,4% ($p>0,1$; $\chi^2=1,823$), так и по регионам ($p>0,1$).

Аналогичная картина сложилась и для различных проявлений туберкулёзного процесса, в целом ($p>0,1$; $\chi^2=1,828$), по регионам и по гендерному признаку статистически значимых различий в доле этих больных не обнаружено ($p>0,1$). Хотя в целом среди участников с прочей патологией лёгких доля женщин оказалась больше (42,6% против 29,5%), эти различия оказались статистически незначимы ($p>0,1$). В то же время количество участников, у которых не выявлено патологии при НДКТ в г. Самара оказалось существенно ($p=0,002$) выше, чем в г. Ханты-Мансийск, что может быть связано с географическими и климатическими особенностями региона.

Изучение возрастных характеристик участников обоих когортных исследований показало, что, как и ожидалось подозрение в отношении наличия рака лёгкого статистически значимо чаще высказывалось у пациентов 60-69 лет (42,7%; n=38; $p=0,021$), чем в ближайшей по долевого характеристике группе (29,2%). На втором месте расположились возрастные интервалы 50-59 лет (29,2%; n=26) и старше 70 лет (24,7%; n=22), существенной разницы между которыми не было ($p=0,107$). Достоверно реже в число лиц, с подозрением на наличие РЛ попадали участники исследований моложе 49 лет (3,4%; n=3; $p<0,001$). Вообще, пациентов старше 60 лет было 67,4%, а старше 50 лет - абсолютное большинство 96,6% ($p<0,00002$). Подобное распределение было характерно как для Самарского, так и для Ханты-Мансийского регионов.

Различные проявления туберкулёзного процесса в лёгких, как и при РЛ чаще отмечены у больных в возрасте 60-69 лет (71,4%; n=15), статистически значимо реже они определялись в возрасте 50-59 лет (19,0%; n=4; $p=0,0007$), ещё меньше их доля

была в группах моложе 49 и старше 70 лет (по 4,8%; $p=0,00001$). Существенных различий по этому признаку между регионами обнаружить не удалось.

Прочая патология органов дыхания в обоих регионах одинаково часто ($p>0,1$) определялась у пациентов в группах 50-59 лет (38,1%; $n=59$) и 60-69 лет (43,9%; $n=68$) и статистически значимо ($p<0,001$) реже у лиц моложе 49 лет (7,7%; $n=12$) и старше 70 лет (10,3%; $n=16$).

Участники когортных исследований, у которых НДКТ не выявила патологии органов грудной полости чаще находились в возрастной группе 50-59 лет (52,9%; $n=55$), достоверно реже им было 60-69 лет (31,7%; $n=33$; $p<0,01$), ещё реже менее 49 и более 70 лет (по 7,7%; $n=8$; $p<0,001$). Достоверных межрегиональных отличий при этом не обнаружено.

В последующем проведён более углублённый анализ данных участников когортных исследований, у которых при НДКТ выставлен предположительный диагноз рака лёгкого. При этом опухолевый процесс достоверно не подтверждён у большинства представителей этой группы – 81 из 89 участников (91,0%; $p<0,001$), которые оставлены под наблюдением, а рентгенологически расценен, как РЛ, соответственно, у 8 участников (9%). Впрочем, стоит оговориться, что все 10 участников исследования в г. Ханты-Мансийск оказались в группе лишь подозрительных на наличие периферического рака лёгкого с продолжением динамического наблюдения. Распределение пациентов этой категории по полу и возрасту соответствовало структуре контингента в целом ($p>0,05$).

Отсроченные результаты опроса участников когортных исследований через 1,5 года после окончания исследования (25.12.2012 г.) позволили установить, что рак лёгкого был подтверждён только у 4 участников когортного исследования в г. Самара, и ни у одного обследованного в г. Ханты-Мансийск. Это составило 1,1% от всех участников когортных исследований ($n=369$), 4,5% от лиц у которых выявлены очаговые (узловые) образования в лёгких, не позволяющие исключить наличие рака лёгкого ($n=89$) и 50% от числа обследованных, у которых рентгенологически был установлен диагноз рака лёгкого ($n=8$). Среди них у 3 пациентов был плоскоклеточный рак (75,0%), а у одного (25,0%) – аденокарцинома. Трём пациентам проведено хирургическое лечение и они живы на момент опроса (май 2014 г.). Один больной умер в январе 2013 от генерализации опухолевого процесса, на фоне проводимой симптоматической терапии.

Сведения в отношении анамнеза курильщика отсутствовали только у 5 из 369 участников (1,4%±0,6), все они были представителями г. Ханты-Мансийск. Анализ данных остальных участников когортных исследований в зависимости от фактора курения показал, что из 364 обследованных никогда не курили лишь 14 человек (3,8%±0,9). Соответственно, подавляющее большинство лиц, вошедших в исследование были курильщиками на момент выполнения НДКТ, либо в прошлом – 96,2% ($n=350$; $p<0,001$). Из них основная часть обследованных продолжали курить 70,1% ($n=255$), бросили менее 1 года назад 9,3% ($n=34$), а более 1 года назад – 16,8% ($n=61$). В целом участники, бросившие курить оказались в меньшинстве - 26,1% ($n=95$; $p<0,001$). Такое

распределение было свойственно и Самарскому и Ханты-Мансийскому регионам, без достоверных различий - $p > 0,1$.

Большинство активных курильщиков находились в возрасте от 60 до 69 лет – 45,1% ($n=115$) и от 50 до 59 лет – 38,9% ($n=99$) – доли этих групп сопоставимы ($p > 0,1$). Статистически значимо меньше ($p < 0,001$) участников продолжали курить в возрастных диапазонах до 49 лет (7,0%; $n=18$) и старше 70 лет (9,0; $n=23$).

Среди бросивших курить как менее, так и более 1 года назад распределение было сходным – наибольшие доли пришлось на возрастные интервалы 50-59 лет (44,1% и 34,4%) и 60-69 лет (35,3% и 34,4%). Доли участников моложе 49 и старше 70 лет были существенно меньше ($p < 0,001$). Для никогда не куривших лиц возрастные доли оказались сходными ($p > 0,1$).

В целом доля мужчин среди активных курильщиков оказалась ожидаемо выше – 78,8% ($n=201$) против 21,2% ($n=54$) женщин ($p < 0,001$). Любопытно, что среди бросивших курить участников как менее, так и более 1 года назад доля женщин была существенно ($p < 0,05$) выше, чем среди активных курильщиков – 35,3% против 64,7% и 44,3% против 55,7%. Соответственно, среди никогда не куривших участников несомненно преобладали женщины (79,0% против 21,0%; $p < 0,001$). Статистически значимых межрегиональных различий в ходе анализа по гендерному признаку по признаку курения зафиксировано не было.

Наибольшие, сопоставимые ($p > 0,1$) доли среди курящих участников исследования составили лица, практикующие вредную привычку в течение 30-39 лет (37,1%; $n=137$) и 40-49 лет (32,6%; $n=114$). Остальные группы были статистически значимо ($p < 0,001$) меньше – 5,4% (менее 9 лет), 4,0% (10-19 лет), 6,3% (20-29 лет) и 12,6% (более 50 лет). Причём распределение в обоих регионах было аналогичным. Таким образом, среди курящих участников статистически значимое большинство ($p = 0,00001$) злоупотребляло табакокурением свыше 30 лет – 295 из 350 человек (84,3%).

При использовании показателя пачко/лет (pack-years), получающего в настоящее время всё большее распространение установлено, что у большинства участников этот показатель находился в диапазоне 30-49 лет ($n=138$), на остальные периоды пришлось меньшие доли ($p < 0,01$) пациентов – до 30 лет – 19,0%, 50-69 лет – 9,5% и более 70 лет – 26,6%.

Из 89 обследованных с подозрением на РЛ курило 86 (96,2%). Среди них статистически значимо ($p < 0,001$) преобладали лица, курившие свыше 30 лет – 83,7% ($n=72$). Причём максимальные доли (сопоставимые, $p > 0,1$) пришлось на сроки курения 30-39 лет (33,7%) и 40-49 лет (30,2%). Несколько меньше было участников со сроком курения свыше 50 лет (19,7%), а доли курящих менее 9 лет (4,7%), 10-19 лет (7,0%) и 20-29 лет (4,7%) были достоверно ($p < 0,001$) меньше. Доказанных различий между обоими регионами не обнаружены ($p > 0,1$).

Подавляющее большинство ($p < 0,001$) участников с подозрением на РЛ, без различий по регионам, курили сигареты – 88,4% ($n=76$). Курильщиков без системы оказалось только 9,3% ($n=8$), а на предпочитающих курить папиросы и трубку пришлось только по 1,2% ($n=1$).

Закономерно возникновение рака легкого было связано и с интенсивностью курения. Так, большинство участников когортных исследований подозрением на РЛ курили более 20 раз в сутки – 87,2% ($n=75$; $p<0,001$). Причём наибольшая доля пришлась на интенсивность курения 20-29 эпизодов в сутки (47,7%), более 40 (25,6%) и 30-39 (14,0%). Значимо меньше ($p<0,001$) были доли курильщиков с интенсивностью от 1 до 9 эпизодов в сутки (5,8%) и 10-19 (7,0%).

При использовании индекса «pack-years» для оценки взаимосвязи интенсивности и срока курения с риском возникновением РЛ установлено, что у большинства пациентов этой группы – 66,3% этот показатель превышал 30 лет. На долю курильщиков с индексом менее 30 лет пришлось 22,5% участников исследования – статистически значимо меньше ($p<0,001$).

Из 89 участников когортных исследований эффективности НДКТ, у которых выставлен диагноз РЛ онкологическая патология у ближайших кровных родственников (родители, родные братья и сёстры) отмечена у 37,1%, что было статистически значимо меньше, чем доля обследованных без злокачественных опухолей в роду (62,9%; $p=0,0003$). Причём большинство участников отметило только 1 родственника с онкопатологией (34,8%), у 2 родственников опухоли были в 2,3% случаев, а более 3 не зафиксировано ни разу.

Среди участников с подозрением на РЛ большинство (56,2% против 43,8%; $p=0,03$) указало на перенесённые в прошлом пневмонии. В основном это были однократные острые воспаления лёгких (50,6%), у 4,5% они отмечены дважды и у 1,1% более 4 раз.

Не удалось обнаружить взаимосвязи между наличием профессиональных вредностей и обнаружением РЛ в изучаемом контингенте. Так, у большинства участников ($p=0,004$) профессиональных вредностей не было (59,6 против 40,4%). Все эти факторы распределялись по обоим регионам без существенных различий ($p>0,1$).

В целом те или иные жалобы предъявляли свыше половины участников когортных исследований – 57,2% против 42,8% ($p<0,001$). При анализе наличия жалоб в зависимости от возраста обнаружено, что предсказуемо наибольшее количество жалоб было свойственно возрастным группам 50-59 лет (43,1%) и 60-69 лет (40,3%). В двух других группах жалобы отмечены существенно ($p<0,001$) реже.

Одну жалобу предъявляли 40,9% участников, а несколько – 16,3%. Чаще как единичные, так и множественные жалобы вновь отмечены в интервалах 50-59 лет (45,7% и 36,7%) и 60-69 лет (37,7% и 46,7%).

Болевой синдром в области грудной клетки отсутствовал у подавляющего большинства обследованных (93,8%; $n=346$; $p=0,00001$), а отмечен, соответственно у 6,2% ($n=23$) участников. Болевые ощущения статистически значимо вновь преобладали в возрастных группах 50-59 лет и 60-69 лет ($p<0,001$).

Подобное распределение было свойственно как Самарскому, так и Ханты-Мансийскому регионам, без существенных различий между ними по всем позициям.

Чаще ($p<0,001$) жалобы предъявляли мужчины (64,5% против 35,5%), обычно они были множественными (60,0% против 40,0%; $p<0,001$). Болевые ощущения в

области грудной клетки женщин также беспокоили реже (28,6% против 71,4%; $p < 0,001$). По всем показателям доли участников в обоих регионах были идентичны.

Отмечена прямая взаимосвязь между фактором курения и наличием жалоб у участников когортных исследований. Так, в основном те или иные жалобы предъявляли активные практикующие курильщики (66,8%; $n=141$; $p < 0,001$). На бросивших курить в общей сложности пришлось 26,6% (9,5% + 16,4%). Никогда не кутившие лица жаловались статистически значимо ($p < 0,001$) реже представителей прочих групп – 6,6% ($n=14$). Причём у курильщиков достоверно больше было как отдельных (68,2%), так и множественных жалоб (63,4%). Существенно ($p < 0,001$) больше курильщиков было среди участников, которых беспокоил болевой синдром (56,6% активных и 39,1% бросивших), чем в группе никогда не кутивших (4,3%). Важно, что в группах обследованных лиц, прекративших курить наличие жалоб и их количество статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшались (66,8% против 26,6%). Существенных различий в этих показателях между регионами не выявлено ($p > 0,1$).

Интенсивность курения также оказала непосредственное влияние, как на наличие жалоб, так и на их количество, а также на присутствие болевого синдрома. Так, в основном те или иные жалобы предъявляли активные курильщики практикующие вредную привычку от 11 до 30 эпизодов в сутки (67,9%; $n=89$). В целом интенсивно курящие (более 10 раз в сутки) участники с жалобами составляли статистически значимое большинство (85,5%; $n=112$ против 14,5%; $n=19$; $p < 0,001$). Существенно меньше была доля обследованных лиц, кутивших менее 10 раз в сутки, имевших множественные жалобы (13,2% $n=5$), а также болевой синдром (15,4%; $n=2$).

В исследовании была проанализирована и структура конкретных жалоб в изучаемом контингенте. При этом установлено, что наиболее распространёнными жалобами оказались кашель 31,7% (лидирующая позиция $p < 0,001$), одышка 18,4%, затем со статистически значимым отставанием ($p < 0,001$) – боль в грудной клетке (6,2%), приступы удушья (4,9%), слабость (3,5%), головная боль (1,6%). Жалобы, идентифицированные участниками, как прочие составили 11,1%. Расчёты произведены от общего числа обследованных ($n=369$), в ряде случаев имелось сочетание разных жалоб, что определяет некоторую статистическую неоднородность. Межрегиональных различий, представляющих статистический интерес, не выявлено.

Закономерно, что с возрастом нарастало и количество каждой из конкретных жалоб. Причём для каждой из них максимальные доли были свойственны возрастным периодам 50-59 лет и 60-69 лет – для кашля (45,3% и 43,6%), одышки (49,2% и 54,2%), удушья (27,7% и 66,7%), слабости (30,8% и 46,2%). Статистически значимых различий между регионами не было.

Статистически значимо ($p < 0,001$) чаще мужчины предъявляли жалобы на кашель (62,8% против 37,2%); одышку (63,9% против 36,1%); слабость (84,6% против 15,4%); головную боль (83,3% против 16,7%). Хотя на удушье и боль в грудной клетке у мужчин жалобы тоже были чаще (57,9% и 62,5%, соответственно), достоверных различий между этими подгруппами не установлено.

подавляющее большинство участников обоих когортных исследований, предъявляющих все упомянутые жалобы, относились к категории активных

курильщиков. Так, кашель у них встречался в 71% случаев против 5,0%, слабость в 53,8% против 7,7%, боль в грудной клетке – в 58,3% против 4,2% (все различия значимы $p < 0,001$). А такие жалобы, как головная боль (83,3%), одышка (68,8%), приступы удушья (68,4%) и вовсе встречались только у активных курильщиков и отказавшихся от курения. Причём среди бросивших курить участников количество всех жалоб было существенно ($p < 0,001$) меньше, чем среди продолжающих злоупотреблять табаком.

В целом профессиональные вредности статистически значимо не повлияли на структуру конкретных жалоб, по сравнению с лицами не имевшими их. Наиболее часто у лиц, указавших на наличие неблагоприятных условий труда, встречался кашель (12,5%), одышка (5,7%), приступы удушья (5,1%), слабость (3,5%). Вообще их количество было даже меньше (не значимо; $p > 0,1$), чем в целом среди всех участников исследования, что можно объяснить повышенным вниманием к здоровью этой группы обследованных лиц.

Анализ зависимости особенностей, структуры и количества жалоб от характера выявленной при НДКТ патологии показал, при раке лёгкого те или иные субъективные клинические проявления зафиксированы у статистически значимо большего количества участников (65,2% против 34,8%; $p < 0,001$). При туберкулёзном процессе и иной патологии количество обследованных лиц, предъявлявших жалобы также превышало количество бессимптомных участников (61,9% и 52,9%), однако для них различия были недостоверны ($p > 0,1$). При РЛ чаще отмечалось наличие болевого синдрома – 9,0%, чем при туберкулёзе (4,8%), прочей патологии (5,2%), у бессимптомных участников (5,8%) и в целом (6,2%), однако эти различия оказались незначимы ($p > 0,1$). Существенных отличий в количестве жалоб между участниками с различными видами патологии, включая и рак лёгкого, не обнаружено ($p > 0,1$).

Оценивая структуру и характер конкретных жалоб при различных видах патологии, выявленной в ходе когортных исследований установлено, что существенных различий в частоте проявления кашля, одышки приступов удушья, слабости, головной боли и болев в грудной клетке, а также прочих жалоб не выявлено ($p > 0,1$). Такое распределение и его статистическая ценность были свойственны обоим регионам.

Проведённый анализ продемонстрировал существенные различия в темпе набора участников когортных исследований между регионами, несомненно, обусловленные особенностями рекрутирования. Так, в г. Самара всем 324 обследованным лицам НДКТ была выполнена в течение 28 дней от момента старта программы. Причём подавляющее большинство ($p < 0,0001$) участников обратились с 5 по 24 дни (за 19 дней; $n=308$), а максимум пришёлся чётко на середину периода - 2 декаду 30 дневного периода (9-20 дни; $n=201$). В этот период не зафиксировано дней, когда не было обращений, а максимальное количество обследованных достигало 31 человека.

Совершенно иная картина в отношении темпа рекрутирования участников наблюдалась в г. Ханты-Мансийск. В первый месяц обследовано только 37,8% человек ($n=17$), несколько больше во второй – 44,4% ($n=20$; $p=0,138$). Далее отмечено включение в исследование только единичных участников ($p=0,005$) в 4 (4,4%; $n=2$) и 6 месяцы (13,3%; $n=6$). Два месяца (третий и пятый) и вовсе характеризовались отсутствием обследованных. Различия в проведении информационной кампании несомненно и статистически значимо сказались и на количестве участников – 87,8% против 12,2% ($p=0,00001$).

Как уже упоминалось, всем участникам в перспективе планируется ежегодное проведение НДКТ органов грудной полости. Однако, данные, полученные в когортных

исследованиях заставили выполнить дополнительно внеплановое КТ-исследование некоторым обследованным лицам. В целом выполнение дополнительного КТ-контроля органов грудной полости было рекомендовано 38,0% участников, в частности немедленное – 22,5%, через 3 мес. – 5,7%, через 6 мес. – 9,8%. Статистически значимое большинство участников (62,0%; $n=229$; $p<0,001$), как и предполагалось, осталось под динамическим наблюдением 1 раз в год.

Разумеется, большинству обследованных лиц, у которых было заподозрено наличие РЛ, закономерно было назначено немедленное дополнительное обследование, в виде МСКТ органов грудной полости (84,3%, $n=75$; $p<0,001$). Если характер и размеры узла позволяли, то интервал мог быть увеличен – до 3 месяцев (14,6%; $n=13$), реже до 6 месяцев – (1,1%; $n=1$; $p<0,001$). Участников, которым динамический КТ-мониторинг не выполнялся, не было.

Естественно, что для участников, у которых подозрения на рак лёгкого не было подавляющее большинство обследованных дополнительному КТ-обследованию не подвергались – 81,8% против 18,2% ($p<0,001$). Любопытно, что в г. Ханты-Мансийск доля участников без обоснованного подозрения на РЛ, которым было назначено дополнительное КТ-обследование, через интервал менее 1 года, была существенно ($p<0,001$) больше – 62,9% против 11,4%. Это может объясняться только уровнем квалификации рентгенолога и его сомнениями в правильности сформулированного заключения.

В целом для контингента дополнительные консультации специалистов по итогам проведения НДКТ назначены 36,9% участников ($n=136$). Из них 26,3% пришлось на осмотр онколога, 5,7% - фтизиатра и 4,9% - пульмонолога.

Закономерным итогом обоснованных предположений о возможном наличии рака лёгкого явился тот факт, что в обоих регионах всем пациентам были проведены незамедлительные консультации онколога (100,0%; $n=89$).

В группе участников без обоснованных предположений в отношении РЛ дополнительные консультации специалистов большинству участников назначены не были (83,2% против 16,8%; $p<0,001$). Пациентам, которым потребовался осмотр специалиста, рекомендованы консультации фтизиатра (7,5%; $n=21$), пульмонолога (6,4%; $n=18$), реже всё-таки онколога (2,9%; $n=8$).

На основании полученных данных может быть предложен алгоритм динамического наблюдения обследованных лиц, у которых были выявлены очаговые изменения в лёгких. Так, при обнаружении очагов менее 5 мм КТ органов грудной полости следует повторить через 6-12 месяцев, при выявлении очагов от 5 до 9,9 мм этот срок сокращается до 3-6 мес., а при узлах более 10 мм КТ выполняется немедленно, возможно выполнение трансторакальной трепан-биопсии, а в случае подтверждения опухолевого процесса проводится специальное лечение. При обнаружении узловых изменений в паренхиме лёгких любых размеров обязательно выполняется консультация онколога.

Как уже упоминалось в главе 2, для оценки качества жизни участниками заполнялись две анкеты, как правило, самостоятельно, а при необходимости совместно с врачом и включала сведения о субъективной оценке своего настоящего психологического состояния и возможном влиянии на него проводимого исследования. Хотя само исследование даже теоретически не могло принести непосредственного вреда здоровью, которое могло бы проявиться в ближайшем будущем, необходимо было учитывать такие факторы, как душевный дискомфорт от самого факта попадания в группу риска онкологических заболеваний, индуцированных размышлений о своём здоровье и потенциальной возможности заболевания злокачественными

новообразованиями. Другим аспектом были определённые затраты личного времени на обследование, хотя этот момент отчасти нивелировался хорошей организацией, посещениями в строго определённое, ранее оговоренное время, полной бесплатностью и декларированным высоким качеством, в том числе под гарантии пересмотра данных в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Заполнение анкет было анонимным (кроме случаев, когда обследуемые сами просили о помощи). Ответы на поставленные вопросы получены от большинства ($p < 0,001$) участников полностью (91,9%; $n=339$), либо частично (84,3%; $n=311$). Соответственно, совсем не ответили на вопросы анкет 30 участников (8,1%), а ответили частично 58 (15,7%). Отказ от ответа на вопрос трактовался как негативный ответ, которым и объяснялся отказ от сотрудничества.

Основная часть участников, во время проведения исследования, находилась во вполне комфортном психологическом состоянии. Так на вопрос спокоен ли обследуемый отрицательно ответили лишь 13,3% ($n=49$), соответственно большинство 86,7% ($n=320$; $p < 0,001$) были спокойны. Не удовлетворённость ощущали только 26,8% ($n=99$) участников, в тоже время вполне удовлетворены сложившейся ситуацией были 73,2% ($n=270$; $p < 0,001$).

Наличие психологического беспокойства в ходе исследования констатировали закономерно чаще, что сопряжено с нарушением обычного уклада жизни – 43,9% ($n=162$), а отрицали 56,1% ($n=207$; $p < 0,001$). Свободно себя ощущали 16,4% ($n=60$), а в той, или иной мере стеснённо – 83,7% ($n=309$; $p > 0,1$). Озабоченность отметили 52,6% ($n=194$), а её отсутствие – 47,4% ($n=175$; $p < 0,001$) испытуемых. В связи с этими факторами чувствовали себя расстроенными 41,2% ($n=152$), хотя у большинства – 58,8% ($n=217$; $p < 0,001$) данное событие не повлияло на настроение.

Таким образом, статистически значимое ($p < 0,001$) большинство обследованных в своём психологическом статусе ощущали объяснимые чувства беспокойства, стеснённости, озабоченности, сопряжённые с участием в исследовании и нарушением привычного хода событий. Однако существенно это не повлияло на их настроение, покой, удовлетворённость жизнью ($p < 0,001$). Чрезвычайно любопытно, что данные суждения практически не имели межрегиональных различий.

Возможность проведения более подробного мониторинга психологического состояния участников исследований предоставила детализированная анкета. Критерием наличия значимого влияния на настроение и психологический комфорт обследованных следует считать набор более 30 баллов по предложенной шкале.

Детализированная оценка самого факта участия в когортных исследованиях позволила обнаружить, что это событие не оказало никакого влияния на психологическое состояние 42,0% лиц (0-15 баллов; $n=155$; $p < 0,001$), имело минимальное, несущественное влияние на 27,4% ($n=101$) и только у 30,6% человек ($n=113$), значимо отразилось на душевном равновесии. Таким образом, большинство участников не ощутили психологического дискомфорта от привлечения к выполнению НДКТ (69,4%; $n=256$; $p=0,0001$).

Причём, при таком подходе, обнаружена существенная разница между Самарским и Ханты-Мансийским регионами. Количество участников, ощутивших значимое влияние участия в исследовании на психологическое состояние, оказалось статистически значимо выше в г. Самара – 33,3% против 11,1% ($p=0,0008$), что несомненно связано с более активной информационной компанией, заставляющей жителей задуматься о своём здоровье и образе жизни.

Как уже упоминалось, та, или иная патология в органах грудной полости выявлена у 265 из 369 участников (71,8% \pm 2,3). В целом в изучаемом контингенте

солитарные узловые образования в паренхиме лёгких были обнаружены у 139 участников, что составило 37,7% от общего числа обследованных ($n=369$; $p<0,001$) и у 52,5% от тех, у кого обнаружена та или иная патология ($n=265$; $p>0,1$).

Кальцинированных паренхиматозных лёгочных узлов в изучаемом контингенте было несомненное меньшинство – 5,1% ($n=19$; $p=0,00001$) по сравнению с не кальцинированными – 32,7%. Причём отмечены определённые межрегиональные различия – в целом доля участников с очаговыми изменениями в лёгких была статистически значимо больше в г. Ханты-Мансийск – 53,3% против 35,5% в г. Самара (0,0096). Достоверных различий в уровне кальцинации очагов между этими регионами не установлено ($p>0,1$).

В обоих регионах количество единичных и множественных очагов в лёгких было практически одинаковым 51,8% ($n=72$) против 48,2% ($n=48,2\%$) – $p=0,07$. Причём по расположению в лёгких статистически значимо ($p=0,00002$) преобладали паренхиматозные (прикорневые и промежуточные) узлы – 25,9% против 74,1%. Распределение по данным признакам в каждом из регионов было идентичным.

Анализ частоты обнаружения узловых образований в лёгких, в зависимости от стороны поражения продемонстрировал, что их доли, практически равномерно распределились между правым лёгким (35,3%), левым лёгким (33,1%) и двусторонним процессом (31,6%) – $p>0,1$.

При характеристике размеров обнаруженных солитарных лёгочных узлов нами использовался общепринятый критерий – максимальный диаметр (оцениваемый по наибольшему измерению). Вообще, среди участников с выявленными узловыми изменениями в лёгких преобладали ($p<0,05$) очаги диаметром 5-9,9мм (28,1%) и 10-19,9мм (32,4%), на размер менее 5 мм пришлось 20,9%, а примерно столько же на очаги более 20 мм – 22,3% ($p>0,1$). Если укрупнить интервалы, увеличив диагностическую ценность признака, то на узловые образования в лёгких менее и более 10 мм в диаметре придутся приблизительно равные доли – 47,5% против 52,5% ($p>0,1$). Причём существенных различий по диаметру очагов между гг. Самара и Ханты-Мансийск не было.

Факт кальцинации патологического очага в лёгком обычно объясняется предшествующим длительным хроническим воспалительным процессом и нехарактерен для первичного периферического рака лёгкого (кроме пациентов с профессиональными вредностями).

Основным рентгенологическим критерием обоснованного подозрения на ранний периферический РЛ (T1a-bN0M0) было наличие не кальцинированного узла в лёгочной ткани более 10 мм в диаметре с нечётким и неровным контуром, либо менее 10 мм, но с плевральной реакцией (втяжение, либо утолщение).

После исключения кальцинированных очагов установлено, что из 120 участников, имеющих паренхиматозные лёгочные узлы без признаков кальцинации, большинство – (60,8%; $n=73$; $p<0,0003$) имели диаметр более 10 мм, а это являлось одним из критериев возможного наличия злокачественной опухоли. Распределение по регионам вновь оказалось весьма однородным (60,4% против 63,2%; $p>0,1$). Соответственно, все эти участники вошли в группу обоснованного подозрения на РЛ, составив её абсолютное большинство (73 из 89 человек; 82,0%; $p=0,00003$). Остальные 16 человек (18,0%) имели не кальцинированные узлы диаметром менее 10 мм, с нечётким и неровным контуром и с плевральной реакцией (втяжение). Вообще, как уже упоминалось, очаговые изменения, которые были рентгенологически расценены, как подозрительные на РЛ выявлены у 89 (24,1%) из 369 участников.

Изучение взаимосвязи интенсивности курения с наличием у участников исследования лёгочных узлов показало, что они чаще обнаруживались у лиц с индексом pack-years более 30 лет (82,6%; $n=57$). Причём наибольшие доли ($p<0,01$) пришлись на интервалы 30-49 лет (39,6%; $n=53$) и более 70 лет (30,6%; $n=41$). Уровень индекса курения не сказалась на количестве лёгочных очагов и не продемонстрировала существенных ($p>0,1$) межрегиональных различий.

Все кальцинированные лёгочные узлы были у участников исследований, курящих более 30 лет. Большинство не кальцинированных узлов оказались у обследованных лиц курящих свыше 30 лет (86,3%; $n=291$; $p<0,001$) – на интервал 30-39 лет пришлось 69,4%, 40-49 лет – 43,7% и более 50 лет – 11,9%. Достоверных различий по этим признакам между г. Самара и г. Ханты-Мансийск не было.

Выполнение скрининговых обследований всегда связано с большим потоком пациентов, что требует тщательного контроля качества проведения исследования. Одной из задач проводимых нами когортных исследований являлось определение критериев контроля качества, которые в перспективе могли бы быть распространены на планируемые скрининговые программы для рака лёгкого.

Неудовлетворительное качество снимков может быть двух типов: 1) полный брак, т.е. полное отсутствие реальной возможности интерпретации полученных данных и 2) частичный брак, затрудняющий полноценный квалифицированный анализ томограмм. Проведённый анализ дефектов исследований показал, что подавляющее большинство недостатков при выполнении НДКТ относилось ко второй категории (частичный брак) и было обусловлено нарушением двух важнейших требований: 1) захват углов нижней челюсти с обеих сторон; 2) захват диафрагмальных синусов с обеих сторон. При этом очевидно, что любое уменьшение зоны сканирования неизбежно сопровождается снижением информативности и риском пропуска очаговых образований в лёгких.

Полный брак был зафиксирован только у одного обследованного (г. Самара), что составило 0,3% как от всего контингента, так и от общей численности участников Самарского региона ($p<0,00001$). В исследовании, проведённом в г. Ханты-Мансийск случаев полного брака томограмм не было. Однако доля исследований, относящихся к категории частичного брака в целом была довольно высокой – 28,4% ($n=105$), при том что полностью соответствовали требованиям 71,3% случаев ($n=263$; $p<0,001$).

Распределение технических дефектов по регионам оказалось неравномерным. Если в г. Ханты-Мансийск частичный брак зарегистрирован только у одного обследованного из 45 (2,2%), то в Самарском регионе его доля была статистически значимо больше и составила 32,1% ($n=104$; ; $p<0,001$). Соответственно и части исследований удовлетворительного качества по регионам существенно различались и составили 97,8% ($n=44$) в г. Ханты-Мансийск против 67,6% ($n=219$; $p<0,001$) в г. Самара. Таким образом, следует констатировать, что качество томограмм в когортном исследовании, проведённом в г. Ханты-Мансийск было в подавляющем большинстве удовлетворительным и достоверно ($p=0,00001$) выше чем во втором регионе.

Единственный случай (2,2%) частичного брака в г. Ханты-Мансийск заключался в отсутствии на томограммах диафрагмальных синусов. Все остальные случаи частичного брака были допущены в Самарском регионе, в котором поток участников был в 8,2 раза больше, чем в г. Ханты-Мансийск (324 против 45; $p<0,00001$). Причём отсутствие на томограммах верхушек лёгкого (несоблюдение критерия захвата углов нижней челюсти с обеих сторон) было зафиксировано только у одного участника (0,3%), а все остальные случаи – 31,8% от общего числа, или 98,0%

от группы технического брака ($n=103$; $p<0,00001$) пришлось на отсутствие диафрагмальных синусов.

Таким образом, следует заключить, что основным техническим дефектом, обусловившим частичный брак в исследовании, было отсутствие на томограммах диафрагмальных синусов, что снижало информативность НДКТ и сохраняло риск пропуска очаговых изменений в паренхиме лёгких. Причём этот недостаток отмечался только в одном регионе (г. Самара), и, несомненно, был следствием методических погрешностей при выполнении томографии, обусловленных большим потоком участников.

Другой важный аспект проведения любого исследования, в т.ч. скринингового – соответствие критериям включения и исключения. Следует учитывать, что вовлечение в исследование людей не соответствующих его критериям может быть сопряжено с нежелательными явлениями, как психологическими, физическими (связанными с выполнением диагностических манипуляций), временными, так и материальными (неоправданные затраты).

В проведённых когортных исследованиях несоответствия критериям исключения в обоих регионах не выявлено. Однако, при этом значительная часть участников не соответствовала (частично, либо полностью) критериям включения – 40,4% ($n=149$). Из них большинство ($p<0,001$) пришлось на несоответствие по возрасту – включение в исследование лиц моложе 55 лет – 22,8% ($n=84$). Впрочем, обследованных людей моложе 45 лет среди них не было. Доля включённых лиц с дефектами соответствия по анамнезу курения составила 20,1% ($n=65$). Из них у 12,5% ($n=46$) стаж курения был менее заявленных 30 лет, у 1,4% ($n=5$) не было данных о курении, а 3,8% ($n=14$) человек не курило вовсе. Следует подчеркнуть, что в целом на качество исследования эти недостатки существенно не повлияли, так как доля участников моложе 50 лет не превышала 6,6%, доля некурящих 5,1%, а доля курильщиков менее 10 лет – 4,7%, что несомненно позволяет высказаться о соответствии подавляющего числа обследованных (93,4%) расширенным критериям включения.

Важно отметить, что вновь обнаружена несомненная обратная связь между высоким темпом набора участников и снижением качества исследования. Так, в Самарском регионе, отличительной чертой которого был большой поток участников, обследованный в кратчайшие сроки, то, или иное несоответствие критериям включения установлено у 42,9% ($n=139$) участников, против статистически значимо меньшей их доли – 22,2% ($n=10$) в во второй группе ($p<0,01$). Причём, как ранее упоминалось темп набора г. Ханты-Мансийск был на порядок меньше, а 45 человек, вошедших в него, были включены в исследование в течение 6 месяцев. В то же время в г. Самара 324 обследованных были рекрутированы в течение 28 дней, а в отдельные дни число обратившихся достигало 31. Таким образом, средний темп набора по регионам составил 11,6 в сутки (г. Самара) против 0,25 в г. Ханты-Мансийск ($p=0,00003$). При этом структура дефектов набора участников между регионами существенно не различалась – $p>0,1$.

Вероятно, в проведённых нами когортных исследованиях, как, судя по литературным данным, и во многих других скрининговых программах, включение участников, не соответствующих критериям включения во многом связано со сжатыми сроками реализации и ошибкой отбора, когда лица с канцерофобией или с наличием онкологических заболеваний в анамнезе стремятся выполнить обследование, при отсутствии показаний.

Дефекты сбора информации в целом для обоих когортных исследований зафиксированы для 28,2% (n=104) участников. Важно отметить, что полного отсутствия основных анкет, являющихся действительно принципиально важным звеном исследования, не было. Случаев неполного заполнения анкет также было незначительное количество (5,1%; n=19; $p<0,001$). Наибольшая доля недостатков сбора информации пришлась на неполное заполнение анкет качества жизни (15,7%; n=58), а вовсе они были проигнорированы 7,3% (n=27) человек. Этот факт можно объяснить и определёнными сложностями их заполнения и известным общим негативизмом населения нашей страны к проведению психологических тестирований.

Число недостатков в сборе информации вновь напрямую зависело от темпа набора представителей группы риска в исследования. В регионе с высоким темпом рекрутирования (г. Самара) их доля достигала 30,2% против статистически значимо меньшего показателя ($p=0,007$) в г. Ханты-Мансийск. Распределение дефектов сбора информации по регионам существенно не различалось ($p>0,1$).

Установлено, что доли технологического брака, несоответствия критериям включения и дефектов сбора информации, несомненно ($p<0,0003$) зависели от сроков проведения централизованного контроля качества. Так, доли брака при мониторинге качества 1 раз в 2 недели (максимально допустимый срок в исследованиях) и 1 раз в неделю составили: технологического 10,5% против 89,5%, частичного несоответствия критериям включения 8,1% против 91,9% и дефектов сбора информации – 13,5% против 86,5%. Это, несомненно, свидетельствует о целесообразности контроля качества исследования, не реже 1 раза в 7 дней.

Таким образом, выявленные технические дефекты выполнения НДКТ и недостатки при проведении набора участников и сбора информации напрямую оказались связаны с темпом рекрутирования, что следует учитывать при планировании возможных скрининговых программ для рака лёгкого.

Пациенты, госпитализированные в специализированный онкологический стационар для верификации процесса путём трансторакальной трепан-биопсии (ТТБ) при наличии периферических узловых образований в паренхиме лёгких составили $31,3\% \pm 2,0$ от общей численности вошедших в диссертационное исследование участников - 69,6% (n=117) мужчин и 30,4% (n=51) женщин ($p<0,00001$). Средний возраст больных был 63,7 года.

ТТБ выполнялась с целью получения достаточных по объёму образцов опухолевой ткани для полноценного морфологического исследования (в т.ч. при необходимости иммуногистохимического, генетического, иногда цитологического). Все манипуляции больным выполнялись в условиях стационара. Процедура осуществлялась под послойной местной анестезией, после тщательной технологической подготовки аппаратуры и персонала, для минимизации как собственно времени выполнения манипуляции, так и вынужденного положения больного на инструментальном столе.

Для выполнения биопсии обычно ($95,8\% \pm 1,5$; n=161) использовались автоматические биопсийные гильотинные иглы 14-16G для трепан-биопсии при глубине 1,5 и 2,2 см, реже ($4,2\% \pm 1,5$; n=7; $p=0,00001$) - полуавтоматические

гильотинные иглы с интегрированным ручным пружинным механизмом («Bloodline», Италия) 14-16G.

Для позиционирования трепан-игл были использованы два метода навигации - под рентгенотелевидением (78,6%; $n=132$) и под контролем роботизированной системы для стереотаксической биопсии (21,4%; $n=36$). Существенных различий внутри групп в зависимости от способа навигации иглы, возраста и пола не было ($p=0,12$).

У всех пациентов, которым выполнялась ТТБ был получен достаточный материал для морфологического исследования. Если удавалось по результатам анализа образцов лёгочной ткани установить диагноз, то результат исследования считался положительным. Если гистологическое исследование биоптатов не позволяло убедительно верифицировать процесс, то материал считался отрицательным (включая неинформативные микропрепараты). Ложноположительных результатов при морфологическом изучении образцов не зафиксировано. У всех больных диагноз был подтверждён морфологически (ТТБ, радикальные и диагностические операции), а при неопухолевой патологии в лёгких – в результате динамического наблюдения (включая МСКТ) за подозрительным очагом.

Всего трансторакальные чрезкожные игловые трепан-биопсии были выполнены 168 пациентам, из них большинство 78,6% ($n=132$; $p=0,00001$) пришлось на методику с традиционной навигацией иглы, а 21,4% ($n=36$) – на роботизированный вариант выполнения. Наибольшая доля пациентов, подвергнутых ТТБ пришлась на верификацию первичной опухоли лёгкого (73,2%; $n=123$; $p=0,00001$). Получение образцов ткани лёгкого при метастатическом его поражении произведено 20,2% больных ($n=34$), а на неопухолевые процессы осталось только 6,5% ($n=11$; $p=0,001$). При выполнении роботизированной ТТБ доля больных с раком лёгкого была несколько больше, чем при обычной навигации иглы (88,9% против 68,9%; $p=0,008$), что определяется необходимостью более тщательного обследования больных, готовящихся к оперативному лечению в хирургическом стационаре.

Эффективность ТТБ в целом для всех видов патологии оказалась весьма высока и составила 85,7% (95%CI: 80-90%), в частности при первичном периферическом РЛ она была 87,0% (95%CI: 80-92%), при метастазах в лёгкие – 82,4% (95%CI: 66-92%), а при не опухолевой патологии – 81,8% (95%CI: 52-95%). Статистически значимых различий в эффективности метода ТТБ в зависимости от характера патологического процесса в лёгких не выявлено ($p>0,05$).

Доля неинформативного материала для всего контингента составила 14,3%, а наибольшее его количество зафиксировано при не опухолевых процессах -18,2%, затем при метастатическом поражении паренхимы лёгких – 17,6%, и 13,0% при раке лёгкого, впрочем эти различия оказались статистически не значимы ($p>0,05$). Таким образом, можно заключить, что метод оказался достаточно эффективен при всех видах изученных очаговых изменениях в лёгких.

При сопоставлении эффективности методики в зависимости от способа навигации иглы статистически значимых различий между обычной и роботизированной ТТБ не выявлено как в целом, так и при различных патологических состояниях ($p>0,05$). Так, изучая общую эффективность метода установлено, что при навигации с использованием рентгенотелевидения она составила 84,8% (95%CI: 78-90%) против 88,9% (95%CI: 75-96%) – $p=0,6$. Для больных с РЛ эти показатели составили 85,7% (95%CI: 77-91%) против 90,6% (95%CI: 76-96%) – $p=0,47$; при метастатическом поражении лёгких – 83,9% (95%CI: 67-93%) против 66,7% (95%CI: 20-

94%) – $p=0,99$; при неопухолевых изменениях – 80,0 (95%CI:49-95%) против 81,8% (95%CI:52-95%).

Характеризуя размеры очагов у пациентов, вошедших в данный раздел исследования следует сказать, что узлы диаметром более 20 мм подвергались биопсии наиболее часто (56%; $n=94$; $p<0,001$), на втором месте оказались узлы от 10 до 19 мм (29,8%; $n=29,8$), а на третьем - менее 10 мм (14,2%; $n=24$). Именно для очагов менее 10 мм в диаметре чаще, по сравнению с обычной, использовалась роботизированная ТТБ (25% против 11,4%; $p<0,001$). При получении образцов из узлов более 10 мм, существенных различий в частоте использования вариантов навигации иглы не обнаружено ($p>0,1$).

Анализ эффективности ТТБ продемонстрировал, что она находится в прямой зависимости диаметра патологического образования, а наилучшие результаты были зафиксированы при получении биоптатов из очагов более 10 мм. Так, в целом эффективность ТТБ при диаметре лёгочного узла более 20 мм достигала 90,4% (95%CI:80-94%), статистически значимо превышая таковую при диаметрах 10-19 мм (86,0%; 95%CI:73-93%; $p=0,0028$) и особенно менее 10 мм (54,2%; 95%; CI:35-72%; $p=0,0002$).

При выполнении ТТБ под контролем рентгенотелевидения эффективность метода при диаметре лёгочного узла менее 10 мм была статистически значимо меньше (46,7%; 95%CI:25-70%), чем при размерах 10-19 мм (84,2%; 95%CI:70-92%; $p=0,0052$) и более 20 мм (92,4%; 95%CI:84-96%; $p=0,0002$).

Роботизированная ТТБ в свою очередь, в отличие от обычной, характеризовалась сопоставимой эффективностью метода при всех диаметрах паренхиматозных лёгочных очагов: как менее 10 мм (66,7%; 95%CI:35-88%), так и при 10-19 мм (91,7%; 95%CI:64-98%; $p=0,27$) и более 20 мм (80,0%; 95%CI:54-93%; $p=0,6$). Это, несомненно, свидетельствует о большем потенциале данного варианта методики для верификации небольших лёгочных узлов, включая ранние формы РЛ.

В то же время сравнивая в целом эффективность ТТБ в различных условиях навигации иглы статистически значимых преимуществ между этими вариантами выполнения методики для лёгочных узлов вообще, и различного диаметра, в частности, не обнаружено ($p=0,42$; 0,66 и 0,15).

Из солитарных лёгочных узлов, подвергнутых трепан-биопсии наибольшая доля пришлась на субплевральную локализацию (48,8%; $n=82$; $p=0,0046$); в промежуточной зоне располагалось 35,7% очагов ($n=60$), а наименьшая часть – в прикорневых отделах (15,5%; $n=26$; $p=0,0004$). При детализированном анализе частоты использования методики в зависимости от способа навигации установлено, что доли узлов этих трёх локализаций были сопоставимы как при обычном контроле, так и при роботизированном наведении иглы - 47,7%, 37,1% и 15,2% против, соответственно, 52,8%, 30,6% и 16,7% ($p>0,1$).

Эффективность ТТБ в целом напрямую зависела и от расположения патологического очага в том или ином отделе паренхимы лёгкого. Так, наилучших результатов удалось добиться при биопсии субплевральных узлов – 92,7% (95%CI:84-96%; $p=0,0248-0,0259$). Весьма высокие, хотя и несколько более скромные результаты отмечены и для промежуточной и прикорневой локализации – 80,0% (95%CI:68-88%) и 76,9% (95%CI:57-88%), эффективность метода при которых оказалась сопоставима ($p=0,74$).

Важно отметить, что статистически значимых различий при сравнительном анализе метода в разных условиях наведения иглы не обнаружено. Так, эффективность ТТБ под контролем рентгенотелевидения при субплевральной, промежуточной и

прикорневой локализации паренхиматозных лёгочных очагов составила 92,1% (95%CI:82-96%), 79,6 (95%CI:66-89%) и 75,0% (95%CI:53-88%) против 94,7% (95%CI:75-99%), 81,8% (95%CI:52-94%) и 83,3% (95%CI:43-96%) при роботизированной навигации ($p>0,1$). Нельзя не упомянуть тот факт, что при робот-ассистированной ТТБ, в отличие от традиционной методики отсутствовали статистически значимые различия между информативностью биопсии из различных участков лёгкого ($p=0,53$; 0,43; 1,0).

Как было показано выше рак лёгкого был подтверждён у 123 больных, причём у 107 из них первичный диагноз установлен при ТТБ, а у 16 иными способами (лечебные и диагностические хирургические вмешательства). После морфологического исследования образцов опухолей у больных с подтверждённым раком лёгкого установлено, что 47,2% ($n=58$) пришлось на плоскоклеточный рак, 23,6% ($n=29$) на аденокарциномы, 21,1% ($n=26$) на мелкоклеточный рак и 8,1% ($n=10$) на другие подтипы (4 крупноклеточных, 4 низкодифференцированных и 2 диморфных). Распределение разновидностей рака лёгкого как в целом, так и при разных вариантах получения материала из лёгкого соответствовало их распространённости в популяции. На немелкоклеточный РЛ пришлось 78,9% больных, а на мелкоклеточный 21,1%. Детализированный анализ результатов ТТБ вообще и в зависимости от способа наведения иглы, в частности не обнаружил статистически значимых различий в эффективности метода при различных морфологических типах рака лёгкого ($p>0,1$).

У большинства больных ($p=0,0001$) с предварительно верифицированным диагнозом рака лёгкого, для уточнения его природы выполнялось иммуногистохимическое исследование (84,6%; $n=104$). Доли материала, полученные при роботизированной и обычной ТТБ были сопоставимы – 81,3% и 85,7% ($p>0,1$), причём объёма образцов полученной ткани в 100% случаев было достаточно для проведения полноценного морфологического анализа.

Кроме того, у больных с аденокарциномами (23,6%; $n=29$) проведено генетическое исследование на наличие мутации EGFR. Вообще, обнаружение первичной железистой опухоли лёгкого было абсолютным показанием (у 100% пациентов) к поиску мутаций в гене EGFR, которая выявлена при 10,3% ($n=3$) аденокарцином. У всех этих больных (100%; $n=29$) полученного при трепан-биопсии материала было достаточно для генетического исследования. Статистически значимых различий в эффективности метода при получении образцов для иммуногистохимического и генетического исследований не обнаружено ($p>0,1$).

В целом большинству больных ТТБ выполнена в срок от 20 до 29 минут (46,4%; $n=78$; $p=0,0045$). На промежуток до 20 минут пришлось 31,0% ($n=52$), а на интервал более 40 минут – 16,7% ($n=25$; $p<0,01$). Однако далее проведённый детализированный анализ позволил обнаружить существенные различия во времени выполнения ТТБ в различных условиях навигации трепан-иглы. Так, у большинства больных, которым ТТБ произведена под контролем рентгенотелевидения время процедуры составило 20-29 минут (57,6; $n=76$; $p=0,0049$). На втором месте у них оказался временной интервал до 20 минут (39,4%; $n=52$), далее с существенным отставанием следовал промежуток от 30 до 39 минут – 3,0% ($n=4$; $p=0,0001$). Случаев выполнения процедуры более 40 минут не зафиксировано. Таким образом, у подавляющего большинства больных (97,0%) манипуляция была произведена в течение получаса, а среднее её время составило 26 минут.

В то же время у большинства больных, которым выполнялась роботизированная ТТБ время проведения процедуры превышало 40 минут (77,8%; $n=28$; $p=0,00001$). На интервал 30-39 минут пришлось 16,7% ($n=6$), а меньше всего

оказалось больных с временем манипуляции 20-29 минут – 5,6% (n=2). Случаев проведения ТТБ в срок менее 20 минут не было вовсе, подавляющее большинство больных находились на инструментальном столе более 30 минут (94,4%; $p=0,00001$), а среднее время манипуляции составило 43 минуты, на 17 минут превышая продолжительность процедуры в условиях обычного наведения иглы (26 минут).

Впрочем, продолжительность процедуры может быть связана с периодом освоения аппаратуры. Тем не менее, следует признать, что роботизированная стереотаксическая биопсия более безопасна для пациента (точность биопсии) и персонала (снижение лучевой нагрузки) и не требует использования средств защиты. Существенным преимуществом является и тот факт, что при этом варианте ТТБ от выполняющих манипуляцию хирурга и рентгенолога не требуется такого большого опыта и практических навыков, как при использовании рентгеноскопии в режиме реального времени.

В целом в изучаемом контингенте осложнения после ТТБ развились у 34 пациентов, что составило 20,2% (95%CI:14-27%), что было статистически значимо ($p=0,00001$) меньше доли больных без осложнений (79,8%; $n=134$). Летальных осложнений не было.

Сравнительный анализ не выявил каких-либо различий в частоте нежелательных последствий инвазивной процедуры, в зависимости от способа наведения трепан иглы. Так, при биопсии лёгкого под традиционным контролем рентгенотелевидения те или иные осложнения зафиксированы у 20,5% ($n=27$) больных, а при роботизированной ТТБ – у 19,4% ($n=7$; $p=0,18$).

Сходным образом не оказал влияния на частоту осложнений и размер трепанируемого опухолевого узла в лёгких. Доля осложнений при диаметре паренхиматозного очага в лёгких менее 10 мм составила 20,8% ($n=5$), при диаметре 10-19 мм – 22,0% ($n=11$), а при размерах более 20 мм – 20,2% ($n=19$), а различия эти всякий раз были несущественны: $p(1-2)=0,236$; $p(1-3)=0,220$; $p(2-3)=0,163$.

В то же время установлено, что частота осложнений была напрямую связана расположением трепанируемого узла в паренхиме лёгких. Так, при получении образцов ткани из субплевральных очагов осложнения зафиксированы лишь в 12,2% ($n=10$); случаев против 87,8% ($n=72$) неосложнённых биопсий. Для промежуточной зоны лёгких эти показатели составили 18,3% ($n=11$) против 49 ($n=81,7\%$), а при расположении узла в прикорневом отделе частота осложнений уже достигала 50% ($n=13$).

Сопоставление долей осложнённых ТТБ в зависимости от области лёгкого, из которой получали материал продемонстрировало предсказуемое, несомненно статистически значимое увеличение числа неблагоприятных последствий по мере приближения к корню лёгкого: 12,2% (95%CI:6-21%) для субплеврального отдела, против 18,3% (95%CI:10-29%) для промежуточной зоны и 50,0% (95%CI:32-68%) для прикорневой – $p(1-3)=0,0002$; $p(2-3)=0,0026$. Однако достоверных различий между опасностью проведения ТТБ в субплевральном и промежуточном отделах не выявлено – $p(1-2)=0,3$. Таким образом, можно констатировать, что сравнение данных ТТБ и осложнений, возникших в ходе её, продемонстрировало убедительную динамику снижения эффективности и увеличения числа осложнений по мере приближения к прикорневым отделам.

Наибольшая эффективность (92,7%) при минимальном количестве осложнений (12,2%) были зафиксированы при субплевральном расположении очага. Эффективность ТТБ при расположении в промежуточной зоне оказалась существенно ниже (80,0%; $p=0,0248$), однако количество осложнений – значимо не увеличилось (18,3%; $p=0,3$). А при проведении ТТБ узлов прикорневой зоны была отмечена наименьшая эффективность по сравнению с субплевральной (76,9%; $p=0,0259$), при значительном количестве осложнений (50,0%; $p=0,0002-0,0026$).

Говоря о конкретных осложнениях, развившихся после ТТБ следует обозначить, что наибольшая их часть пришлась на ятрогенный постманипуляционный пневмоторакс – 16,7% ($n=28$; $p=0,00001$). На все прочие осложнения пришлось только 3,6% ($n=6$), а именно - гемоптоз – 2,4% ($n=4$); коллапс, как реакция на введение анестетика – 0,6% ($n=1$) и внутриплевральное кровотечение – 0,6 ($n=1$).

И вновь количество конкретных осложнений напрямую оказалось связано с расположением трепанируемого узла в том, или ином отделе лёгкого. Если доля пневмотораксов после ТТБ в случаях субплевральной локализации составила 12,2% ($n=10$), при промежуточном расположении - 15,0% ($n=9$; $p_{1-2}=0,17$), то прикорневое расположение уза было сопряжено со статистически значимым увеличением числа этого осложнения до 34,6% ($n=9$; $p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,03$).

В целом из 28 ятрогенных пневмотораксов 16 (42,9%; $p=0,121$) потребовало дренирования. Причём необходимость дренирования зависела от локализации трепанируемого узла в паренхиме: для субплевральных очагов этот показатель составил 20,0% ($n=2$), для промежуточных – 33,3% ($n=3$; $p_{1-2}=0,3$), а для прикорневых – статистически значимо больше – 77,8% ($n=7$; $p_{1-3}=0,017$; $p_{2-3}=0,05$).

Такое сложное, как в лечебно-диагностическом плане для врачей, так и в субъективном отношении для пациентов осложнение, как гемоптоз (учитывались только эпизоды с поступлением крови в мокроте более 5 мл) в основном закономерно возникли также при прикорневой локализации исследуемых узлов – 3 из 4 случаев (75,0%), ещё один пациент имел очаг в промежуточной зоне. Единственное внутриплевральное кровотечение (0,6%), с ориентировочным объёмом кровопотери (по рентгенологическим данным) до 150 мл возникло также при биопсии прикорневого очага в лёгком и не потребовало дренирования, а также проведения гемостатической терапии.

Коллаптоидная реакция в течение 10 минут (гипотензия до 60/30 мм. рт. ст., тахикардия до 115 в 1 минуту, обморок) возникла у 1 (0,6%) пациента с трепанированным узлом в промежуточной зоне и разрешилась самостоятельно. Других осложнений, нередко описываемых в литературе, в нашем исследовании зафиксировано не было.

ВЫВОДЫ

1. Проведение когортных исследований эффективности низкодозной компьютерной томографии органов грудной полости в качестве метода ранней диагностики рака лёгкого продемонстрировало отсутствие статистически значимых межрегиональных различий по полу, возрасту, фактору курения, характеру и количеству лёгочных узлов ($p>0,1$) и позволило обнаружить различные патологические изменения у 71,8% ($n=265$) участников, в частности паренхиматозные легочные узлы – у 24,1% ($n=89$), туберкулёз – у 5,7% ($n=21$), и прочую патологию органов грудной полости – у 42,0% ($n=155$), что даёт возможность его использования в скрининговых программах.

2. Различия в организации когортных исследований в г. Самара и г. Ханты-Мансийск статистически значимо отразились на количестве обследованных (87,8% против 12,2%; $p=0,00001$) и среднем темпе их набора (11,6 против 0,25 в сутки; $p=0,00003$); причём установлена несомненная обратная связь между темпом рекрутирования участников и долями технического брака (32,1% против 2,2%; $p=0,0003$), несоответствия критериям включения (42,9% против 22,2%; $p=0,004$), дефектов сбора информации (30,2% против 13,3%; $p=0,007$), что свидетельствует о необходимости постоянного централизованного контроля качества исследования не реже 1 раза в неделю с возможной коррекцией темпов рекрутирования при реализации скрининговых исследований.

3. Когортные исследования по раннему выявлению рака лёгкого в группе риска не вызвали существенного психологического дискомфорта от привлечения к обследованию у большинства бессимптомных участников (69,4%; $n=256$; $p=0,0001$), и только у 30,6% человек ($n=113$), значимо отразилось на душевном равновесии, причём доля последних была значимо (33,3% против 11,1%; $p=0,0008$) выше в г. Самара, где проводилась активная информационная кампания, положительной стороной которой было решение о проведении обследования, а отрицательной – возможное возникновение канцерофобии, что необходимо учитывать при подготовке скрининга.

4. Эффективность трансторакальной чрескожной игловой трепан-биопсии при определении характера паренхиматозных легочных узлов составляет 85,7% (95%CI:80-90%), без значимых различий в зависимости от характера патологии, морфологической структуры и способа навигации иглы ($p>0,05$) и находится в прямой зависимости от размеров очагов (при диаметре более 20 мм - 90,4%; 10-19 мм – 86,0% и менее 10 мм –

54,2%; $p=0,0002-0,0003$) и их расположения (для субплевральных – 92,7%; $p=0,0248-0,0259$, а для промежуточных и прикорневых – 80,0% и 76,9%).

5. Роботизированная ТТБ в отличие от обычной, характеризуется сопоставимой эффективностью при всех размерах паренхиматозных лёгочных очагов: как менее 10 мм (66,7%; 95%CI:35-88%), так и при 10-19 мм (91,7%; 95%CI:64-98%; $p=0,27$) и более 20 мм диаметром (80,0%; 95%CI:54-93%; $p=0,6$), при этом отсутствуют статистически значимые различия между информативностью биопсии из различных участков лёгкого - субплевральных, промежуточных и прикорневых - 94,7% (95%CI:75-99%), 81,8% (95%CI:52-94%) и 83,3% (95%CI:43-96%) ($p=0,53$; 0,43; 1,0).

6. Нелетальные осложнения после трансторакальной трепан-биопсии развиваются у 20,2% (95%CI:14-27%) больных, и не связаны со способом наведения иглы ($p=0,18$) и размером узла ($p=0,163-0,236$), однако напрямую зависят от расположения очага в лёгком (12,2% при субплевральном; 18,3% при промежуточном и 50,0% при прикорневом; $p=0,0002-0,0026$), а в структуре осложнений большая часть пришлась на пневмоторакс – 16,7% ($p=0,0001$), 2,4% на гемоптоз, и по 0,6% на коллапс и внутриплевральное кровотечение.

7. Основным хирургическим осложнением после трансторакальной биопсии является ятрогенный пневмоторакс, необходимость дренирования которого возникла у 42,9% больных ($p=0,121$), что непосредственно связано с локализацией трепанируемого узла в паренхиме лёгкого: для субплевральных очагов этот показатель составил 20,0%, для промежуточных – 33,3% ($p1-2=0,3$), а для прикорневых – 77,8% ($p1-3=0,017$; $p2-3=0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При планировании скрининга рака лёгкого следует учитывать, что предварительное проведение предметных когортных исследований позволяет определить характер, структуру, особенности и однородность контингента, а также оптимизировать критерии его соответствия группам риска. При организации когортных и скрининговых исследований особое внимание следует уделять контролю их качества с постоянным централизованным мониторингом (не реже 1 раза в 7 дней) дефектов сбора и обработки информации, соответствия критериям включения и исключения, доли технического брака, и при необходимости, с коррекцией темпов рекрутирования участников, в зависимости от полученных результатов.

При планировании скрининговых программ необходимо принять во внимание, что активная информационная компания, адресованная лицам, потенциально подходящим под условия исследования через медицинские и немедицинские каналы (радио, печатные издания, социальные сети, наружная реклама) с обозначением основных аспектов проблемы, с одной стороны позволяет своевременно обнаружить патологические изменения, повлиять на образ жизни и отказ от вредных привычек, существенно повысить темп набора участников, а с другой стороны, у незначительной доли обследованных вызвать психологический дискомфорт, сопряжённый с канцерофобией, что требует к ним индивидуального подхода.

Трансторакальная чрескожная игловая трепан-биопсия является эффективным и безопасным методом диагностики, позволяющим с большой точностью определить характер паренхиматозных легочных узлов и получить достаточные для морфологического исследования образцы ткани из зоны интереса, особенно для очаговых изменений более 10 мм в диаметре, являющихся основным критерием подозрения на рак лёгкого.

Роботизированная стереотаксическая трансторакальная трепан-биопсия, по сравнению с навигацией иглы под контролем рентгенотелевидения, более безопасна для пациента (точность биопсии) и персонала (снижение лучевой нагрузки), не требует использования средств защиты и в меньшей степени зависит от практического опыта выполняющих манипуляцию хирурга и рентгенолога, однако сопряжена с увеличением продолжительности манипуляции (в среднем на 17 минут) и более высокой стоимостью расходных материалов, при отсутствии значимых различий в эффективности метода.

Основными осложнениями при выполнении трансторакальной трепан-биопсии являются пневмоторакс, гемоптоз, коллаптоидные реакции на введение анестетика и внутриплевральные кровотечения, а их частота напрямую зависит от расположения узла, что требует осторожности при получении образцов из очагов в промежуточной и, особенно, прикорневой зонах лёгкого.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. Скрининг рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2009. № 1. – С. 7-14.
2. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. Автоматизированная количественная цитометрия в диагностике рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2011. т. 57, № 1. – С. 36-42.
3. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2011. т. 57, № 4. – С. 448-454.
4. Барчук А.С., Левченко Е.В., Арсеньев А.И., Вагнер Р.И., Гельфонд М.Л., Барчук А.А., Лемехов В.Г., Канаев С.В., Ергян С.М., Гагуа К.Э., Тимофеева Е.С., Бейнусов Д.С., Тарков С.А., Мамонтов О.Ю., Левченко Н.Е. Актуальные вопросы комбинированного лечения рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2012. т. 58, № 2. – С. 253-259.
5. Вагнер Р.И., Барчук А.С., Лемехов В.Г. Значение трансторакальной аспирационной биопсии в диагностике ранних форм рака лёгкого // Диагностика ранних форм рака лёгкого. - Л., - 1979. - С. 84-95.
6. Важенин А.В., Воронин М.И., Ваганов Н.В., Васильченко М.В., Брежнева Л.Э., Шарабура Т.М. Лучевая диагностика и лучевая терапия. – Челябинск.: «Иероглиф». - 2003. – С. 16-73.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – т. 22, № 3. – С. 9-170.
8. Королев Д.Г. Оптимизация трансторакальной пункционной диагностики периферических образований лёгких: Автореферат диссертации канд. мед. наук. – Самара 2010 г.
9. Краснояружский А.Г., А.Ю. Гаврилов А.Ю., Токарев А.В. Биопсия как основной метод морфологической диагностики оценки операбельности новообразований средостения у больных с компрессионным синдромом средостения // Медицина сьогодни і завтра. – 2010. – 1. – С. 22-27.
10. Кривошеков Е.П. Королев Д.Г. Трансторакальная биопсия в диагностике периферического рака легких // Онкохирургия. – 2008. – 1. – Р. 120.
11. Лактионов К.К., Бредер В.В. Состояние и перспективы индивидуализации лечения при НМРЛ // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2013. – 11. – С. 7.
12. Лемехов В.Г. Комплексная диагностика ранних форм рака легкого. // Дисс. докт. мед. наук, Л.– 1991.- 399с.
13. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск.: СТТ. – 2004. – С. 252-298.
14. Максудов М.Ф. Информативность и безопасность трансторакальной биопсии объемных образований органов грудной клетки, выполняемой под контролем компьютерной томографии // Мед. виз. – 2010. – 3. – С. 33-37.
15. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2008 году (заболеваемость, смертность, выживаемость). Ежегодник Популяционного ракового регистра // СПб. - 2009. – 240 с. ISBN 978-5-91258-113-117.
16. Нуднов Н.В., Самойленко В.М., Буткевич А.Ц. с соавт. Диагностические биопсии под контролем ультразвуковой и компьютерной томографии (10-летний опыт применения) // Мед. виз. – 2008. – 2. – Р. 122–128.

17. Петров А.С., Пищик В.Г., Павлушков Е.В., Решетов А.В. Орлова Р.В., Яблонский П.К. Возможности компьютерной томографии и медиастиноскопии в предоперационном N-стадировании немелкоклеточного рака лёгкого // Вестник Санкт-Петербургского Университета. - 2009. – Сер. 1. – Вып. 1. – С. 138-144.
18. Рагулин Ю.А., Усачев В.С. Трансторакальная биопсия в диагностике объемных образований легких // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – 1. – С. 96-97.
19. Российский статистический ежегодник. 2009. // Статистический сборник М., Росстат, 2009, 795 с.
20. Седых С.А., Кашутина Е.И. Компьютерная томография в первичной диагностике центрального рака легкого // Мед. виз. – 2004. – 1. – С. 27–33.
21. Строяковский Д.Л. Современные возможности лекарственной терапии НМРЛ (по материалам ASCO-2013; ESMO-2013; 15th World conference NSCLC -2013) // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2013. – 11.- С. 2-3.
22. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. - Москва. - 2000. – 599 с.
23. Черноусов А.Ф., Павлов Ю.В., Павлов А.Ю. Диагностика и лечение периферических образований легких малого размера // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – 6. – Р. 61-69.
24. Чиссов В., Трахтенберг А.Х., Колбанов К., Пикин О. Злокачественные опухоли легких // Врач. – 2006. - 13.
25. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010.– 256 с.: ил. ISBN 5-85502-024-X
26. Щербина О.В. Современные методы лучевой диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография // Международный медицинский журнал. – 2007. - № 1. – С. 108-116.
27. Яблонский П.К., Пищик В.Г., Нуралиев С.М., Атюков М.А., Петров А.С. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения // Вестник СПб университета. – 2008. – Сер. 11. – Вып. 2.- С. 119-127.
28. Яицкий Н.А., Русанов А.А., Агишев А.С., Казаков Н.В., Иванов А.Т., Чуватова Ю.П., Евдокимова Е.С., Акопов А.Л. Трансторакальная игловая биопсия под ультразвуковым наведением при новообразованиях переднего средостения // Вестник хирургии. – 2013. - т. 172. - № 3. – С. 24-27.
29. Ясюченя Д.А. Торакоскопия в диагностике и лечении периферических новообразований лёгких: Автореферат диссертации канд. мед. наук. – СПб, 2012 г.
30. Abdel-Salam M., Mayall B. H., Chew, K. et al. Prediction of malignant transformation in oral epithelial lesions by image cytometry // Cancer. 1988. - 62. – P. 1981–1987.
31. Allen M.S., Darling G.E., Pechet T.T. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: Initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – 81. – P. 1013–1020.
32. Anantham D., Feller-Kopman D., Shanmugham L.N. et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fiducial placement for robotic stereotactic radiosurgery of lung tumors: a feasibility study // Chest. – 2007. – 132. – P. 930–935.
33. Assaad M.W., Pantanowitz L., Otis C.N. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the mediastinum // Diagn. Cytopathol. 2007. – 11. – P. 705–709.

34. de Baere T., Palussiere J., Auperin A. et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: Prospective evaluation // *Radiology*. – 2006. – 240. – P. 587–596.
35. Bajtarevic A., Ager C., Pienz M. et al. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath // *BMC Cancer*. – 2009. – 29; 9. – P. 348–351.
36. Baumann P., Nyman J., Lax I. et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries // *Acta. Oncol.* – 2006. – 45. – P. 787–795.
37. Beslic S., Zukic F., Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy // *Radiol. Oncol.* – 2012. – 46(1). – P. 19–22.
38. Bille A., Pelosi E., Skanjeti A., Arena V., Errico L., Borasio P. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 36. P. 440–445.
39. Birchard K.R. Transthoracic Needle Biopsy // *Seminars in Interventional Radiology*. – 2011. – V. 28 (1). – P. 87–97.
40. 9. Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T. et al. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 375–382.
41. Birim O., Kappetein A.P., Goorden T. et al. Proper treatment selection may improve survival in patients with clinical early-stage nonsmall cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – 80. – P. 1021–1026.
42. Bolliger C.T., Probst R., Tschopp K., Soler M., Perruchoud A.P. Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenoses: indications and limitations // *Chest*. – 1993. – 104. – P. 1653–1659.
43. Bolliger C.T., Wyser C., Wu X., Hauser R., Studer W., Dalquen P., Perruchoud A.P. Evaluation of a New Self-expandable Silicone Stent in an Experimental Tracheal Stenosis // *Chest*. – 1999. – 115. – P. 496–501.
44. Bolliger C.T., Mathur P.N. ERS/ATS statement on interventional pulmonology // *Eur. Respir. J.* – 2002. – 19. – P. 356–373.
45. Boyaci H., Berk F., Ilgazli A., Ercin C., Yildiz F., Sengul C. Diagnostic value of Tc-99m MIBI scintigraphy in the differential diagnosis of malign and benign of intrathoracic pathologies // *Tuberk Toraks*. – 2003. – Vol. 51. – P. 157–162.
46. Bradley J. Radiographic response and clinical toxicity following SBRT for stage I lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – 2(3). – P. 118–124.
47. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer // *Radiology*. 2004. – 231(2). – P. 440–445.
48. Burt M., Pomerantz A.H., Bains M. Results of surgical treatment of stage II lung cancer invading the mediastinum // *Surg. Clin. North. Am.* – 1987. – 67. – P. 997–1000.
49. Bybel B., Wu G., Brunken R.C., Turbner E., Shah S.N., Neumann D.R. PET and PET/CT imaging: What clinicians need to know? // *Cleveland Clinic J. Med.* – 2006. – Vol. – No 12. – P. 1075–1087.
50. Carpagnano G.E., Foschino-Barbaro M.P., Resta O. Endothelin-1 is increased in the breath condensate of patients with non-small-cell lung cancer // *Oncology*. – 2004. – 66(3). – P. 180–184.
51. Chaitanya R.D. Molecular Imaging of Pulmonary Cancer and Inflammation // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 464–468.

52. Cheng H.M., Chiang K.H., Chang P.Y., Chou Y.F., Huang H.W., Chou A.S.B., Yen P.S. Coronary artery air embolism: a potentially fatal complication of CT-guided percutaneous lung biopsy // *The British Journal of Radiology*. – 2010. – 83. – P. 83–85.
53. Cheung G.Y., Kim Y., Shim S.S., Lim S.M. Combined Fluoroscopy and CT-Guided Transthoracic Needle Biopsy Using a C-Arm Cone-Beam CT System: Comparison with Fluoroscopy-Guided Biopsy // *Korean J. Radiol.* – 2011. – 12(1). – P. 89-96.
54. Chiti A., Maffioli L.S., Infante M., Grasselli G., Incarbone M., Gasparini M.D. Assessment of mediastinal involvement in lung cancer with technetium-99m-sestamibi SPECT // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37. P. 938–942
55. Connor S., Dyer J., Guest P. Image-guided automated needle biopsy of 106 thoracic lesions: a retrospective review of diagnostic accuracy and complication rates // *Eur. Radiol.* – 2000. – 10(3). – P. 490–494.
56. Consensus statements on prevention and early diagnosis of lung cancer. Varese, Italy, December, 1998 // *Oncology (Williston Park)*. – 1999. – 13(3). – P. 298.
57. Croft D.R., Trapp J., Kernstine K. FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence // *Lung Cancer*. – 2002. – Vol. 36. – P. 297–301.
58. Cronin P., Dwamena B.A., Kelly A.M., Carlos R.C. Solitary Pulmonary Nodules: Meta-analytic Comparison of Cross-sectional Imaging Modalities for Diagnosis of Malignancy // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246. – P. 772-782.
59. Dahlgren S., Nordenstrom B. Transthoracic needle biopsy. - Year Book Medical Publishers. – Chicago. - Ill. - 1967. - 132 pp.
60. Damhuis R., Coonar A., Plaisier P. et al. A case-mix model for monitoring of postoperative mortality after surgery for lung cancer // *Lung. Cancer*. – 2006. – 51. – P. 123–129.
61. Demura Y., Tsuchida T., Ishizaki T., Mizuno S., Totani Y., Ameshima S., Miyamori I., Sasaki M., Yonekura Y. 18F-FDG Accumulation with PET for Differentiation Between Benign and Malignant Lesions in the Thorax // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – No. 4. –P. 540–548.
62. Deslauriers J., Letourneau L., Giubilei G. Tumors and masses of mediastinum; diagnostic strategies in mediastinal tumors and masses. - Thoracic surgery; ed. by F. G. Pearson. - Philadelphia, 2002. — P. 1655–1673.
63. Detterbeck F., Jantz M., Wallace M. et al. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer (ACCP evidence-based clinical practice guidelines) // *Chest*. – 2007. Vol. 132. – P. 202-220.
64. Diederich S., Wormanns D., Semik M. et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers // *Radiology*. – 2002. – 222. – P. 773–781.
65. El-Sherif A., Gooding W.E., Santos R. et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: A 13-year analysis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – 82. – P. 408–416.
66. Eisner M.D., Gordon R.L., Webb W.R., Gold W.M., Hilal S.E., Edinburgh K., Golden J.A. Pulmonary function improves after expandable metal stent placement for benign airway obstruction // *Chest*. – 1999. – 115. – P. 1006–1011.
67. Fann J.I. Historical perspectives of The American Association for Thoracic Surgery: Frank S. Dolley (1884-1961) // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – 147(1). P. 1-3.
68. FDA Public Health Notification: Deaths Reported Following Radio Frequency Ablation of Lung Tumors. Publication Date: December 11, 2007. Available at <http://www.fda.gov/cdrh/safety/121107-rfablation.html>. Accessed December 21, 2007.

69. Ferran N., Ricart Y., Lopez M., Martinez-Ballarín I., Roca M., Gámez C., Carrerea D., Guirao S., Leon A.F., Martín-Comin J. Characterization of radiologically indeterminate lung lesions: 99mTc-depreotide SPECT versus 18F-FDG PET // Nucl. Med. Com. – 2006. – Vol. 27 (6). – P. 507-514.
70. Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B. et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project // Cancer. – 1991. – 67. – P. 1155-1164.
71. Fowler J.F., Tome W.A., Fenwick J.D. et al. A challenge to traditional radiation oncology // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – 60. – P. 1241-1256.
72. Froudarakis M.E., Bouros D., Siafakas N.M. Endoluminal Metastases of the Tracheobronchial Tree. Is There Any Way Out? // Chest. – 2001. – 119(3). – P. 679-681.
73. Gauger J., Patz E.F. Jr, Coleman R.E. Clinical stage I non-small cell lung cancer including FDG-PET imaging: Sites and time to recurrence // J. Thorac. Oncol. – 2007. – 2. – P. 499–505.
74. George P., Banerjee A., Read C. et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia // Thorax. – 2007. – 62. – P. 43–50.
75. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks // Geneva, World Health Organization, 2009. - ISBN 978 92 4 156387 1.
76. Gould M.K., Kuschner W.G., Ryzak C.E. et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 879-892.
77. Gupta N.C., Rogers J.S., Graeber G.M. et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion // Chest. – 2002. – Vol. 122. – P. 1918-1924.
78. Gupta S. Role of image-guided percutaneous needle biopsy in cancer staging // Semin. Roentgenol. – 2006. – 2. – P. 78–90.
79. Haasbeek C.J.A., Senan S., Smit E.F., Paul M.A., Slotman B.J., Lagerwaard F.J. Critical Review of Nonsurgical Treatment Options for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer // The Oncologist. – 2008. – 13. – P. 309–319.
80. Halley A., Hugentobler A., Icard P. et al. Efficiency of 18F-FDG and 99mTc-depreotide SPECT in the diagnosis of malignancy of solitary pulmonary nodules // J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2005. – Vol. 32 (9). P. 1026-1032.
81. Hammon J.W., Crawford F.A. The characteristics of good thoracic surgical training // J. Thor. Cardiovasc. Surg. – 2014. - 147(1). P. 15-17.
82. Hammound Z., Anderson R., Meyers B. et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease // J. Thorac. and Cardiovasc. Surg. - 1999. - Vol. 118. - P. 894–899.
83. Hanna W.C., Paul N.S., Darling G.E., Moshonov H., Allison F., Waddell T.K., Cypel M., de Perrot M.E., Yasufuku K., Keshavjee S., Pierre A.F. Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer // J. Thor. Cardiovasc. Surg. – 2014. - 147(1). P. 30-35.
84. Haraguchi S., Koizumi K., Hirata T., Hirai K., Mikami I., Kubokura H. Surgical treatment of metachronous nonsmall cell lung cancer // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – 16. – P. 319-325.
85. Hayata Y., Funatsu H., Kato H. et al. Results of lung cancer screening programs in Japan. Recent Results // Cancer Res. 1982. – 82. – P. 163-173.
86. Herder G.J., van Tinteren H., Golding R.P. et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: Validation and added value of 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography // Chest. – 2005. – 128. – P. 2490–2496.

87. Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M. et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – 355(17). – P. 1763-1771.
88. Higashi K., Nishikawa T., Seki H., Oguchi M., Nambu Y., Ueda Y., Yuasa K., Tonami H., Okimura T., Yamamoto I. Comparison of Fluorine-18-FDG PET and Thallium-201 SPECT in Evaluation of Lung Cancer // *J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 9-15.
89. Higgins H., Berger D.L. RFA for liver tumors: Does it really work? // *The Oncologist* 2006. – 11. – P. 801– 808.
90. Hill G., Millar W., Connelly J. "The great debate" 1: Smoking, lung cancer, and cancer epidemiology // *Can Bull Med Hist.* 2003. – 20(2). – P. 367-386.
91. Hiraki T., Sakurai J., Tsuda T. et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: Evaluation based on a preliminary review of 342 tumors // *Cancer.* – 2006. – 107. – P. 2873–2880.
92. Hirsch F.R., Prindiville S.A., Miller Y.E. et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2001. – 93(18). – P. 1385-1391.
93. Holmberg L., Sandin F., Bray F. et al. National comparisons of lung cancer survival in England, Norway and Sweden 2001-2004: differences occur early in follow-up // *Thorax.* – 2010. – 65(5). – P. 436-441.
94. Horn L., Johnson D.H. Evarts A. Graham and the first pneumonectomy for lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – 26(19). – P. 3268–3275.
95. Horvath L.J., Burtneess B.A., McCarthy S., Johnson K.M. Total-body echo-planar MR imaging in the staging of breast cancer: comparison with conventional methods—early experience // *Radiology.* – 1999. – Vol. 211. P. 119–128.
96. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (1998) Report 58: Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. - Bethesda. Maryland.- 1998.- P.23.
97. Jaklitsch M.T., Mery C.M., Audisio R.A. The use of surgery to treat lung cancer in elderly patients // *Lancet. Oncol.* – 2003. – 4. – P. 463– 471.
98. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *C.A. Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61 (2). – P. 69-90.
99. Jheon S., Hyun D.S., Lee S.C. et al. Lung cancer detection by a RT-nested PCR using MAGE A1--6 common primers // *Lung Cancer.* – 2004. – 43(1). – P. 29-37.
100. Kang S., Luo R., Liao W. et al. Single group study to evaluate the feasibility and complications of radiofrequency ablation and usefulness of post treatment positron emission tomography in lung tumours // *World J. Surg. Oncol.* – 2004. – 2. – P. 30-32.
101. Karmakar M.K., Ho A.M. Postthoracotomy pain syndrome // *Thorac. Surg. Clin.* – 2004. – 14. – 345–352.
102. Kavanagh B.D., McGarry R.C., Timmerman R.D. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2006. – 16. – P. 77– 84.
103. Kennedy T.C., Hirsch F.R., Miller Y. et al. A randomized study of fluorescence bronchoscopy versus white light bronchoscopy for early detection of lung cancer in high risk patients // *Lung Cancer.* – 2000. – 29. – P. 244-247.
104. Kennedy T.C., McWilliams A., Edell E. et al. American College of Chest Physicians. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) // *Chest.* 2007. – 132(3). – P. 221–233.
105. Kennedy M.P., Jimenez C.A., Chang J., Fossella F., Eapen G.A., Morice R.C. Optimization of bronchial brachytherapy catheter placement with a modified airway stent // *Eur. Respir. J.* – 2008. – 31. – P. 902–903.

106. Kikuchi T., Carbone D.P. Proteomics analysis in lung cancer: Challenges and opportunities // *Respirology*. – 2007. – 12. – P. 22–28.
107. Kocijančič I., Kocijančič K. CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of lung lesions - 2-year experience at the Institute of Radiology in Ljubljana // *Radiol. Oncol.* - 2007. – 41. – P. 99-106.
108. Kostis W.J., Yankelevitz D.F., Reeves A.P. et al. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT // *Radiology*. – 2004. – 231. – 2. – 446-452.
109. Kubota K. Changing Pattern of Lung Cancer and Its Imaging: ^{201}Tl SPECT Versus [^{18}F]FDG PET // *J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1497-1498.
110. Kuo W.C., Kim J., Shemonski N.D., Chaney E.J., Spillman D.R., Boppart S.A. Real-time three-dimensional optical coherence tomography image-guided core-needle biopsy system // *Biomedical Optics Express*. - Vol. 3. – 6. – P. 1149-1161.
111. Lagerwaard F.J., Haasbeek C.J., Slotman B.J. et al. Clinical results and toxicity after 4-dimensional stereotactic radiotherapy for early stage nonsmall cell lung cancer (NSCLC): B5–04 // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. - 2(4). – P. 348.
112. Lal H., Neyaz Z., Nath A., Borah S. CT-Guided Percutaneous Biopsy of Intrathoracic Lesions // *Korean J. Radiol.* – 2012. - 13(2). – P. 210-226.
113. Lima C.D., Nunes R.A., Saito E.H., Higa C., Cardona Z.J.F., dos Santos D.B. Results and complications of CT-guided transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary lesions // *J Bras Pneumol.* – 2011. - 37(2). – P. 209-216.
114. Little A.G., Rusch V.W., Bonner J.A. et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – 80. – P. 2051–2056.
115. Lopez-Encuentra A., Gomez de la Camara A, Rami-Porta R. Previous tumour as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer // *Thorax*. – 2007. – 62. – P. 386–390.
116. Mansour A., AbdelRaouf S., Qandeel M., Swaidan M. Acute coronary artery air embolism following CT-guided lung // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2005. – 28. – P. 131–134.
117. Martini N., Yellin A., Ginsburg R.J. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – 58. – P. 1447-1451.
118. Martini N., Bains M.S., Burt M.E. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – 109. – P. 120 – 129.
119. Martin-Ucar A.E., Nakas A., Pilling J.E. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in highrisk patients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – 27. – P. 675– 679.
120. Mathers C., Boerma T., Ma Fat D. The global burden of disease: 2004 update // Geneva, World Health Organization, 2008. - ISBN 978 92 4 156371 0.
121. Meert A.P., Feoli F., Martin B. et al. Angiogenesis in preinvasive, early invasive bronchial lesions and micropapillomatosis and correlation with EGFR expression // *Histopathology*. - 2007. - 50(3). – P. 311-317.
122. McGarry R.C., Papiez L.B., Williams M.B., Whitford T.B., Timmerman R.D.B. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small cell lung carcinoma: Phase I study// *International Journal of Radiation Oncology*. – 2005. – 63(4). – P. 1010-1015.
123. McKenna R.J. Jr., Houck W.V. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – 11. – P. 282–286.
124. MacMahon H., Austin J.H.M., Gamsu G. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society // *Radiology*. – 2005. – 237. – P. 395-400.

125. McWilliams A., Mayo J., MacDonald S. et al. Lung cancer screening: A different paradigm // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – 168. – P. 1167–1173.
126. McWilliams A., Lam B., Sutedja T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment // *Eur. Respir. J.* – 2009. – 33. – P. 656–665.
127. Mehta M., Shahabi S., Jarjour N., Steinmetz M., Kubsad S. Effect of endobronchial radiation therapy on malignant bronchial obstruction // *Chest.* – 1990. – 97. – P. 662–665.
128. Mehta M., Petereit D., Chosy L. Sequential comparison of low7 dose rate and hyperfractionated high dose rate endobronchial radiation for malignant airway occlusion // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – 23. – P. 133–139.
129. Mehta M., Scrimger R., Mackie R. et al. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – 49. – P. 23–33.
130. Miller J.C. Evaluating Pulmonary Nodules // *Radiology Rounds.* – 2006. – 4(8). – P. 2–4.
131. Minai O.A., Raja S., Mehta A.C., Sullivan E.J., Khan S.U., Dasgupta A., Arroliga A.C. Role of Tc-99m MIBI in the evaluation of single pulmonary nodules: a preliminary report // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 60–62.
132. Mizziara J.M., da Rocha E.T., Mizziara J.E.A., Garcia G.F., Simoes M.I.P., Lopes M.A., Kerr L.M., Buchpiguel C.A. Preoperative nodal staging of non-small cell lung cancer using ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT imaging // *Clinics (Sao Paulo).* – 2011. – Vol. 66 (11). – P. 1901–1909.
133. Moro-Sibilot D., Jeanmart M., Lantuejoul S. et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions, and autofluorescence bronchoscopy // *Chest.* – 2002. – 122. – P. 1902–1908.
134. Nagata Y., Takayama K., Matsuo Y. et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – 63. – P. 1427–1431.
135. Nakamura H., Kawasaki N., Taguchi M. et al. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: A meta-analysis // *Br. J. Cancer.* – 2005. – 92. – P. 1033–1037.
136. Nash F.A., Morgan J.M., Tomkins J.G. South London Lung Cancer Study // *Br. Med. J.* – 1968. – 22; 2(5607). – P. 715–721.
137. Negoro Y.B., Nagata Y.B., Misowaki T.C. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy // *International Journal of Radiation Oncology.* – 2001. – 50(4). – P. 889–898.
138. Neumann T., Miao Q., Yu J. et al. Simultaneous 3D imaging of morphology and nanoparticle distribution in single cells with the Cell-CT technology // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2008. – P. 379–381.
139. Noh T.J., Lee C.H., Kang E.A., Kwon S.Y., Yoon H.I., Kim T.J., Lee K.W., Lee J.H., Lee C.T. Chest Computed Tomography (CT) Immediately after CT-Guided Transthoracic Needle Aspiration Biopsy as a Predictor of Overt Pneumothorax // *The Korean Journal of Internal Medicine.* – 2009. – V. 24 (4), P. 343–349.
140. Novikov S., Kanaev S., Gershovich M. Clinical value of dual isotope whole body scintigraphy with tumor seeking agents: ⁶⁷Ga and ^{99m}Tc-MIBI // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 34 (Suppl.2). – P. 312.
141. Nosotti M., Santambrogio L., Gasparini M., Baisi A., Bellaviti N., Rosso L. Role of ^{99m}Tc-hexakis-2-ethoxyisobutylisonitrile in the diagnosis and staging of lung cancer // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1361–1364.

142. Ofiara L.M., Navasakulpong A., Ezer N., Gonzalez A.V. The importance of a satisfactory biopsy for the diagnosis of lung cancer in the era of personalized treatment// *Current Oncology*. – 2012. - 19 (1). – P. 16-23.
143. Oikonomou A., Matzinger F.R., Seely J.M., Dennie C.J., Macleod P.J. Ultrathin (25G) aspiration lung biopsy: diagnostic accuracy and complication rates // *Eur. Radiol.* – 2004. – 14. – P. 75-82.
144. Onishi H., Shirato H., Nagata Y. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: Updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. - 2(3). – P. 94–100.
145. Ost D., Fein A.M., Feinsilver H. The Solitary Pulmonary Nodule // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – 348. – 25. – P. 2535—2542.
146. Palcic B., Garner D.M., Beveridge J. et al. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results // *Cytometry*. – 2002. - 50(3). – P. 168-176.
147. Pasic A., Vonk-Noordegraaf A., Risse E.K., Postmus P.E., Sutedja T.G. Multiple suspicious lesions detected by autofluorescence bronchoscopy predict malignant development in the bronchial mucosa in high risk patients // *Lung Cancer*. – 2003. – 41. – P. 295–301.
148. Pasini F., Verlato G., Durante E. Persistent excess mortality from lung cancer in patients with stage I non-small-cell lung cancer, disease-free after 5 years // *Br. J. Cancer*. – 2003. – 88. – P. 1666–1668.
149. Pastorino U., Bellomi M., Landoni C. et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results // *Lancet*. – 2003. – 362. – P. 593–597.
150. Pepeck J.M., Chino J.P., Marks L.B., D'Amico T.A., Yoo D.S., Onaitis M.W. How well does the new lung cancer staging system predict for local/regional recurrence after surgery? A comparison of the TNM 6 and 7 systems // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – 6. – P. 757-761.
151. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients // *J. Clin. Oncol.* – 2006. - 24(18). - P. 366.
152. Protopapas Z., Westcott J.L. Transthoracic hilar and mediastinal biopsy // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2000. — V. 38 (2). — P. 281–291.
153. Qiao X., Tullgren O., Lax I. et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer // *Lung. Cancer*. – 2003. – 41. – P. 1–11.
154. Rami-Porta R., Ball D., Crowley J. International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – 2. – P. 593– 602.
155. Reilly J.J. Jr. Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy // *Chest*. – 1999. - 116(6). – P. 474–476.
156. Rogers M.L., Duffy J.P. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – 18. –P. 711–716.
157. Ron I.G., Striecker A., Lerman H., Bar-Am A., Frisch B. Bone scan and bone biopsy in the detection of skeletal metastases // *Oncol. Rep.* – 1999. – Vol. 6 (1). – P. 185-188.
158. Santoro J.P., McNamara J., Yorke E., Pham H., Rimner A., Rosenzweig K.E., Mageras G.S. A study of respiration-correlated cone-beam CT scans to correct target positioning errors in radiotherapy of thoracic cancer // *Med. Phys.* – 2012. - 39 (10). P. 5825-5834.

159. Sakurai J., Hiraki T., Mukai T. et al. Intractable pneumothorax due to bronchopleural fistula after radiofrequency ablation of lung tumors // *J. Vasc. Interv. – Radiol.* – 2007. – 18. – P. 141–145.
160. Santini M., Fiorello A., Mansi L., Rambaldi P.F., Vicidomini G., Busiello L. The role of technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile in the detection of neoplastic lung lesions // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 35. – P. 325–331.
161. Sawada S., Yamashita M., Komori E. et al. Evaluation of resected tumors that were not diagnosed histologically but were suspected of lung cancer preoperatively: PD1–3-5 // *J. Thorac. Oncol.* 2007. - 2(4). – P. 422.
162. Seibel E.J., Smithwick Q.Y. Unique features of optical scanning, single fiber endoscopy // *Lasers Surg. Med.* – 2002. – 30. – P. 177–183.
163. Schreiber G., McCrory D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence // *Chest.* – 2003. - 123(1). – P. 115–128.
164. Schirrmeister H., Glatting G., Hetzel J., Nussle K., Arslanemir C., Buck A.K., Dziuk K., Gabelmann A., Reske S.N., Hetzel M. Prospective Evaluation of the Clinical Value of Planar Bone Scans, SPECT, and 18F-Labeled NaF PET in Newly Diagnosed Lung Cancer // *J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1800-1804.
165. Schuurmans M.M., Ellmann A., Bouma H., Diacon A.H., Dyckmans K., Bolliger C.T. Solitary pulmonary nodule evaluation with ^{99m}Tc-methoxy isobutyl isonitrile in a tuberculosis-endemic area // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1090–1095.
166. Sergiacomi G., Schillaci O., Leporace M. Integrated multislice CT and Tc-99m Sestamibi SPECT-CT evaluation of solitary pulmonary nodules // *Radiol. Med. (Torino).* – 2006. – Vol. 111 (2). – P. 213–224.
167. Simon C.J., Dupuy D.E., Dipetrillo T.A. et al. Pulmonary radiofrequency ablation: Long-term safety and efficacy in 153 patients // *Radiology.* – 2007. – 243. – P. 268–275.
168. Simon C.J., Dupuy D.E., DiPetrillo T.A., Safran H.P., Grieco C.A., Ng T., Mayo-Smith W.W. Pulmonary Radiofrequency Ablation: Long-term Safety and Efficacy in 153 Patients // *Radiology.* - 2007. - 243. - 268-275.
169. Singh A., Ramanakumar A., Hannan J. Simultaneous Left Ventricular and Cerebral Artery Air Embolism after Computed Tomographic-Guided Transthoracic Needle Biopsy of the Lung // *Texas Heart Institute Journal.* – 2011. - V. 38 (4). - P. 424-426.
170. Sobue T., Moriyama N., Kaneko M. et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – 20. – P. 911-920.
171. Spanu A., Ginesu F., Pirina P., Solinas ME, Schillaci O, Farris A, Chessa F, Madeddu G, Marongiu P, Falchi A, Nuvoli S, Madeddu G. The usefulness of 99mTc-tetrofosmin SPECT in the detection of intrathoracic malignant lesions // *Int. J. Oncol.* – 2003. – Vol. 22 (3). P. 639-649.
172. Spira A., Beane J.E., Shah V. et al. Airway epithelial gene expression in the diagnostic evaluation of smokers with suspect lung cancer // *Nat. Med.* – 2007. – 13. – P. 361–366.
173. Swensen S.J., Silverstein M.D., Ilstrup D.M. et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – 157. – P. 849–855.
174. Swensen S.J., Jett J.R., Hartman T.E. et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience // *Radiology.* – 2003. – 226. – P. 756-61.
175. Takekawa H., Takaoka K., Tsukamoto E., Kanegae K., Miller F., Kawakami Y. Thallium-201 single photon emission computed tomography as an indicator of prognosis for patients with lung carcinoma // *Cancer.* – 1997. – Vol. 80. – P. 198–203.

176. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, No. 5. – P. 395-409.
177. Timmerman R., McGarry R., Yiannoutsos C. et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – 24. – P. 4833– 4839.
178. Toloza E.M., Harpole L., Detterbeck F. Invasive staging of nonsmall cell lung cancer: a review of the current evidence // *Chest.* — 2003. — V. 123. - P. 157–166.
179. Tomiyama N., Yasuhara Y., Nakajima Y. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan // *Eur. J. Radiol.* – 2006. - 59(1). – P. 60–64.
180. Tonami N., Yokoyama K., Shuke N., et al. Evaluation of suspected malignant pulmonary lesions with 201Tl single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun.* – 1993. – Vol. 14. – P. 602– 610.
181. Trehan K., Kemp C.D., Yang S.C. Simulation in cardiothoracic surgical training: Where do we stand? // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* – 2014. - 147(1). P. 81-24.
182. Uematsu M., Shioda A., Suda A. et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: A 5-year experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – 51. – P. 666–670.
183. Van der Aalst C.M., van den Bergh K.A., Willemsen M.C. et al. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial // *Thorax.* – 2010. - 65(7). – P. 600-605.
184. Van Iersel C.A., de Koning H.J., Draisma G. et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON) // *Int. J. Cancer* – 2007. – 120. – P. 868–874.
185. Vansteenkiste J.F., Stroobants S.G. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology // *Europ. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 802-820.
186. Vansteenkiste J., Bittner R., Izbicki J. et al. Co-workers of Working Group 2. Evolving techniques in the staging of lung cancer // *Europ. Respir. Review.* – 2002. – Vol. 12. – P. 141-155.
187. Volterrani L., Mazzei M.A., Banchi B., Voltolini L., La Sala F., Carbone S.F. MSCT multi-criteria: A novel approach in assessment of mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer // *Eur. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 79 (3). – P. 459-466.
188. Von Tappeiner H., Jodlbauer A. The sensitising action of fluorescent substance. An overall account of investigations on Photodynamic phenomena. – Leipzig. - FCW Vogel. - 1907. - P. 23-29.
189. Venissac N., Alifano M., Mouroux J. Videoassisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — V. 76. — P. 208–212.
190. Walsh P. R., Williams D. B. Mediastinal adenopathy: finding the answer with endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy // *Intern. Med. J.* — 2005. — V. 35.— P. 392–398.
191. Waugh N., Black C., Walker S., et al. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review // *Health Technol. Assess.* – 2006. - 10(39). – P. 1-41.
192. Weiss W., Seidman H., Boucot K.R. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project. Symptoms in occult lung cancer // *Chest.* – 1978. - 73(1). – P. 57-61.

193. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S., Welch G. Population-based risk of complications following transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule // *Ann Intern Med.* – 2011. – 155(3). – P. 137–144.
194. Win T., Groves A.M., Ritchie A.J. et al. The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in lung cancer patients // *Respir. Care.* – 2007. – 52. – P. 720 – 726.
195. Wu C.C., Maher M.M., Shepard J.O. Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management // *AJR.* – 2011. – 196. – P. 678 – 682.
196. Xia T., Li H., Sun Q. et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – 66. – P. 117–125.
197. Yan T.D., King J., Sjarif A. et al. Treatment failure after percutaneous radiofrequency ablation for nonsurgical candidates with pulmonary metastases from colorectal carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – 14. – P. 1718 –1726.
198. Yamagami T., Kato T., Hirota T. et al. Pneumothorax as a complication of percutaneous radiofrequency ablation for lung neoplasms // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2006. – 17. – P. 1625–1629.
199. Yankauer S. Two cases of lung tumor treated bronchoscopically // *N. Y. Med. J.* – 1922. – P. 741.
200. Yap C.S., Czernin J., Fishbein M.C., Cameron R.B., Schiepers C., Phelp M.E., Webe W.A. Evaluation of Thoracic Tumors With ¹⁸F-Fluorothymidine and ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 393-401.
201. Yasufuku K., Nakajima T., Motoori K., et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer // *Chest.* – 2006. – 130. – P. 710–718.
202. Zech V.F., Dlaska M., Tzankov A. Prognostic and diagnostic relevance of hnRNP A2/B1, hnRNP B1 and S100 A2 in non-small cell lung cancer // *Cancer Detect Prev.* – 2006. – 30(5). – P. 395-402.
203. Zeng H., McWilliams A., Lam S. Optical spectroscopy and imaging for early lung cancer detection: A review // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2004. – 1. – P. 111–122.